

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени
академика Е.И. Чазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

САРИЕВА ЛАУРА ХУСЕЕВНА

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

3.1.20 – Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Жиров Игорь Витальевич

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Метаболизм мочевой кислоты и влияние на сердечно-сосудистую систему..	14
1.2 Участие гиперурикемии в патогенезе острой декомпенсации сердечной недостаточности	15
1.3 Эпидемиологические данные взаимосвязи гиперурикемии и сердечно- сосудистых заболеваний.....	16
1.4 Лечение.....	19
1.5 Предварительное заключение по проблеме	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	26
2.1 Дизайн исследования	26
2.1.1 Дизайн ретроспективного исследования	26
2.1.2 Дизайн проспективного исследования	28
2.2 Методы исследования.....	31
2.2.1 Общеклинические методы исследования.....	31
2.2.2 Инструментальные методы исследования	33
2.2.3 Лабораторные методы исследования.....	34
2.2.4 Статистический анализ данных.....	36
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
3.1 Результаты ретроспективного анализа	37
3.2 Выводы по результатам ретроспективной части исследования.....	49
3.3 Результаты проспективного исследования.....	50
3.4 Выводы по результатам проспективного исследования	65
3.5 Выживаемость	66
3.6 Безопасность применения аллопуринола	66
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	81
ВЫВОДЫ	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	88

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) является одной из наиболее частых причин госпитализации пациентов по всему миру [65, 84, 92]. Прогноз у этой категории пациентов остается неблагоприятным: годовая летальность в течение первого года составляет около 30%, а внутрибольничная смертность колеблется в пределах 4–10% [58, 59]. Среди множества факторов, негативно влияющих на прогноз, выделяют хроническую болезнь почек (ХБП) [27] и гиперурикемию (ГУ) [11]. Повышенный уровень мочевой кислоты (МК) ассоциируется с повышенным риском смертности как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе, являясь значимым прогностическим маркером [38].

ГУ активно рассматривается как потенциальный участник патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома, включая артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет 2-го типа, гипертрофию левого желудочка, фибрилляцию предсердий (ФП), ишемическую болезнь сердца (ИБС), инсульт и хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [66]. Высокий уровень МК в сыворотке крови указывает на увеличение тяжести застойной сердечной недостаточности (СН) и снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [36]. Механизмы его влияния включают стимуляцию воспалительных процессов, индуцированных кристаллами МК и ГУ, активизацию фермента ксантиноксидазы, производство свободных радикалов и развитие микрососудистой дисфункции. Все эти процессы приводят к постепенному ремоделированию сердечной мышцы и сосудистым повреждениям [41, 76].

Связь ГУ с патологией сердечно-сосудистой системы подтверждается U-образной зависимостью между уровнем МК и смертностью, сохраняющейся даже после учета других факторов риска [11]. При сердечно-сосудистых заболеваниях гипоксия способствует активации воспалительных цитокинов и фермента ксантиноксидазы, усиливающих оксидативный стресс и повреждение

тканей [52, 67, 74]. В контексте ХСН ГУ является как следствием нарушений функции почек, особенно у пожилых пациентов, так и фактором, усугубляющим течение заболевания. Комбинация традиционных и нетрадиционных рисков факторов, таких как гипергликемия, анемия, ГУ, оксидативный стресс, нейрогуморальная активация, гиперпаратиреоз, обуславливает прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений [16].

В ряде исследований отмечается, что фармакологические средства, снижающие уровень МК, способствуют улучшению исходов у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и почечной недостаточностью [69].

В Российской Федерации зарегистрированы два медикамента, одобренных для терапии гиперурикемии: аллопуринол и фебуксостат [30, 67]. В качестве препарата первой линии рекомендуется аллопуринол, тогда как фебуксостат можно рассматривать только при наличии клинических проявлений подагры. Начальная доза аллопуринола должна быть сниженной – 100 мг/сутки, с последующим постепенным ее увеличением на 100 мг каждые 2–4 недели до достижения целевого уровня МК. Общий срок титрации обычно составляет до 6 месяцев. После достижения целевых показателей назначается поддерживающая доза – 100 мг/сутки. В условиях почечной недостаточности дозировка аллопуринола зависит от скорости клубочковой фильтрации (СКФ): при значениях >60 мл/мин рекомендована доза 200 мг/сутки, СКФ <40 мл/мин – 100 мг/сутки, а при СКФ <10 мл/мин – 100 мг ежедневно в течение первых трех дней. Превышение этих дозировок может усугубить течение ХБП. Противопоказаниями к применению аллопуринола являются выраженные нарушения функции печени, гемохроматоз, беременность, а также возраст до 18 лет, за исключением случаев злокачественных новообразований с ГУ [98].

Ранее в пилотных работах была изучена возможность коррекции ГУ при клинически стабильных формах ХСН и были получены противоречивые данные. Учитывая клинический профиль пациентов с ОДСН, представляется целесообразным оценить возможность использования ингибиторов ксантиноксидазы для улучшения клинического течения заболевания в данной группе пациентов.

Цель исследования

Определить влияние концентрации мочевой кислоты на клинко-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 в рамках исследования у пациентов с гиперурикемией и поражением почек проведено изучение влияния раннего назначения ингибитора ксантиноксидазы (аллопуринола) на течение острой декомпенсации сердечной

недостаточности. Установлено, что применение аллопуринола способствует снижению концентрации МК в сыворотке крови, улучшению почечной функции, снижению мочевины, креатинина и уровня СРБ.

Впервые в результате 6-месячного проспективного наблюдения установлено влияние аллопуринола на клинико-инструментальные методы исследования по сравнению с контрольной группой пациентов, не получающих аллопуринол, а в рамках проспективного исследования проведена сравнительная оценка эхокардиографических параметров, динамики мозгового натрийуретического пептида у пациентов с ОДСН, ГУ, ХБП на фоне приема ингибитора ксантиноксидазы (КСО) и без него.

Впервые проведено изучение применения аллопуринола у пациентов с ОДСН в ранние сроки госпитализации. 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, улучшению СКФ, снижению 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.

Установлено, что повышение концентрации мочевой кислоты у пациентов с ОДСН является предиктором неблагоприятного прогноза, определено пороговое

значение увеличения риска и изучены взаимосвязи между данным показателем и клиническими исходами.

Пациенты с ОДСН, ГУ, ХБП имеют неблагоприятный прогноз, требуется оптимизация тактики лечения, в том числе возможность использования ингибиторов КСО.

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, улучшению толерантности к физическим нагрузкам и улучшению 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 современных протоколах диагностики и лечения пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи валидированных методик анализа медицинских данных, позволивших достичь запланированных научных целей.

Для достижения поставленных задач исследование разделено на два этапа. На первом этапе был выполнен ретроспективный анализ данных 250 пациентов, госпитализированных по причине острой декомпенсации сердечной недостаточности. В рамках данного анализа оценивалась отдаленная прогностическая характеристика, а также исследована взаимосвязь уровня МК с функцией почечной фильтрации, резистентностью к проведенной активной диуретической терапии, а также проанализировано влияние различных вариантов терапии (иАПФ/АРНИ, АМКР, глифлозины) на уровень мочевой кислоты и ее динамику.

Вторым этапом проведено проспективное наблюдение, включающее 64 пациента, госпитализированных по причине ОДСН. Пациенты были рандомизированы на две группы: группа стандартной терапии и приема аллопуринола и группа стандартной терапии без назначения аллопуринола. Независимо от группы пациенты получали стандартную терапию по поводу лечения ОДСН (иАПФ/БРА/АРНИ, β -блокаторы, диуретики, АМКР, глифлозины). В группе лечения в составе комбинированной терапии назначался аллопуринол в первые 24–48 часов после госпитализации в дозе 50 мг в сутки (доза выбрана, исходя из зарегистрированной инструкции к применению у пациентов с ХБП). Продолжительность периода наблюдения составила 6 месяцев. В ходе данного этапа оценивались динамика клинических симптомов, число случаев ОПП в стационаре, длительность пребывания пациентов в стационаре, сроки компенсации СН, госпитальная смертность больных, динамика лабораторных показателей. Также изучено функциональное состояние почек и структурно-функциональное состояние сердца.

Основные положения, выносимые на защиту

1. По данным ретроспективного анализа в группе умерших пациентов выявлена достоверно 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 у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности является предиктором неблагоприятного исхода (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 СКФ.

3. Ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол не вызывает специфических нежелательных явлений и хорошо переносится пациентами с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.

4. Применение аллопуринола 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 носили характер статистически значимых различий по сравнению с группой контроля.

5. Раннее назначение ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола 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.

Внедрение результатов в практику

Основные положения и результаты исследования диссертационной работы внедрены в клиническую практику и научно-исследовательскую деятельность 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 в 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 на этапах оказания медицинской помощи» (15 мая 2025 г.); ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2025» и 65-й сессии, посвященных 80-летию ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (4–6 июня 2025 г.); III Санкт-Петербургском междисциплинарном Конгрессе «Ожирение, сахарный диабет и коморбидные заболевания» (ОДИКЗ-2025), посвященном 125-летию кафедры факультетской терапии ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова и 150-летию академика АМН СССР Г.Ф. Ланга (15-16 мая 2025 г.).

Личный вклад автора

Личный вклад автора в выполнение исследования включал: планирование и дизайн исследования; осуществление систематического поиска, отбора и анализа данных научной литературы по теме диссертации; формирование когорты пациентов (с ОДСН, ХБП и гиперурикемией) для проспективного наблюдательного исследования; непосредственное проведение проспективного клинического наблюдения за пациентами в условиях стационара и на амбулаторном этапе в течение 6 месяцев; сбор, систематизацию и ведение базы клинико-лабораторных данных; проведение статистической обработки и анализа полученных данных с использованием современных методов; интерпретацию результатов, формулировку выводов и разработку практических рекомендаций; организацию внедрения ключевых выводов работы в клиническую практику; подготовку текста диссертационной работы, а также авторских научных статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации; представление

результатов исследования в форме устных докладов на международных научных конгрессах.

Публикации

Материалы диссертационной работы изложены в 6 научных публикациях. Основные результаты исследования опубликованы в 4 статьях в рецензируемых научных журналах, включённых в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа структурирована по классической схеме и выполнена в объёме 99 страниц машинописного текста. Работа состоит из введения, четырёх глав, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель включает 99 источников: 32 работы отечественных и 67 – зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 12 таблицами и 29 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) – патологическое состояние, которое характеризуется быстрым развитием или усугублением симптомов сердечной недостаточности (СН), требующих экстренной госпитализации пациента и проведения интенсивной терапии. ОДСН ассоциирована с крайне неблагоприятным прогнозом за счет высокого риска смерти и повторных госпитализаций [8, 21].

Основную часть пациентов госпитализируют повторно в течение года по той же причине [2, 20], при этом частота госпитализаций увеличивается с нарастанием тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН) [21].

Ведущими факторами, связанными с ОДСН и госпитализациями, являются не только параметры основного заболевания, а именно высокий функциональный класс (ФК), низкая фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), этиологические причины формирования ХСН, но и сопутствующие состояния, такие как острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, клапанная патология, почечная дисфункция и гиперурикемия (ГУ) [8].

Сложность ведения таких пациентов связана с наличием не только ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы, но также и с большой распространенностью коморбидных состояний. Согласно результатам исследования, опубликованного V. van Deursen и соавт., включавшего 3226 пациентов, у 74% имелось как минимум одно сопутствующее заболевание [48], что влияет как на развитие повторных эпизодов ОДСН, так и на достижение компенсации признаков СН. При этом среди наиболее часто встречающихся коморбидных патологий оказалась хроническая болезнь почек (ХБП) – 41% [48]. Свое участие в прогрессировании ХСН также вносит такое состояние, как ГУ, являющееся независимым предиктором смертности [81, 93].

До недавнего времени в Российской Федерации (РФ) нормальным показателем концентрации мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови считался показатель <360 мкмоль/л для женщин и <420 мкмоль/л (7 мг/дл) для мужчин [5,

14]. Согласно рекомендациям ведущих международных экспертных сообществ, целевые уровни МК в сыворотке крови для пациентов с подагрой варьируют. Американская коллегия ревматологов (ACR) и Национальный институт здравоохранения и совершенства медицинской помощи Великобритании (NICE) определяют целевой уровень как <360 мкмоль/л (6 мг/дл) [49, 64, 99]. В то же время, Британское общество ревматологов (BSR) устанавливает более строгий порог — <300 мкмоль/л [43]. В то же время, согласно резолюции совета российских экспертов, напечатанной в 2023 г., считается, что нормальный уровень МК в крови составляет не более 360 мкмоль/л независимо от половой принадлежности [5]. Также выделяют бессимптомную гиперурикемию (БГУ), определяемую как повышение сывороточной концентрации МК выше 360 мкмоль/л при отсутствии симптомов подагры [63]. ГУ со средним уровнем МК 477 мкмоль/л выявляется у 71,3% пациентов с декомпенсацией ХСН по сравнению с 36,6% без ОДСН (средний уровень МК — 393 мкмоль/л) и оказывает неблагоприятное влияние на течение заболевания [8, 24]. В ряде исследований было показано, что ГУ ассоциирована с повышением функционального класса ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA — New York Heart Association), снижением толерантности к физической нагрузке и прогрессирующим снижением функции миокарда [8, 88, 95]. Также известно, что повышенный уровень МК в сыворотке крови ($>7,2$ мг/дл (>428 мкмоль/л)) включен в шкалу оценки риска повторной госпитализации пациентов с острой СН (Preventing Re-hospitalization with TOLvaptan, Pretol). Согласно рекомендациям EULAR (Европейской антиревматической лиги) и консенсусному решению Совета российских экспертов (2023 г.), унифицированным референсным интервалом сывороточной концентрации МК для взрослого населения, вне зависимости от половой принадлежности, является уровень, не превышающий 360 мкмоль/л [5].

1.1 Метаболизм мочевой кислоты и влияние на сердечно-сосудистую систему

МК является конечным продуктом метаболизма пуриновых нуклеотидов, при этом 60% МК синтезируется в организме, остальная часть – экскретируется почками. Таким образом, почки являются основным органом, участвующим в выделении МК. Основные механизмы регуляции концентрации МК в сыворотке крови включают клубочковую фильтрацию, секрецию в почечных канальцах и обратное всасывание. Около 90% фильтрованной МК реабсорбируется в проксимальных канальцах посредством процессов, регулируемых специфическими транспортерами [8, 71]. В частности, в проксимальных канальцах задействованы транспортные белки, такие как транспортный белок глюкозы 9, транспортер органических анионов и переносчик уратных анионов 1 [8, 96].

Микрокристаллическое воспаление, возникающее вследствие отложения кристаллов моноурата натрия в стенках сосудов и в паренхиме почек, является центральным механизмом патогенеза сосудистых повреждений и развития почечной дисфункции, способствуя инициации и прогрессированию гиперурикемии (ГУ) [72]. При этом экспериментальные и клинические данные подтверждают, что уратные кристаллы могут локализоваться в сосудистых стенках не только при клинической подагре, но и при ГУ [83].

Основная часть энергии в организме человека хранится в виде аденозинтрифосфата. Эта структура сосредоточена на аденине, который проходит через множественные процессы преобразования с образованием гипоксантина, ксантина, а затем МК посредством активации ксантиноксидазы и образования активных форм кислорода во время метаболизма. Эти активные формы кислорода имеют тенденцию связываться с вазодилататором оксидом азота и ингибировать его функцию. Это считается ключевым фактором в развитии серьезного сердечно-сосудистого повреждения. Во время метаболизма фруктозы потребляется большое количество аденозинтрифосфата, что приводит к повышенному количеству МК [8, 96].

Российские ученые обнаружили, что при таких патологических состояниях, как СН, дефицит кислорода имеет тенденцию к повышению уровня МК в сыворотке крови, что приводит к усугублению анаэробного метаболизма в тканях. Это усиливает реабсорбцию МК в почках, что впоследствии увеличивает уровень МК в сыворотке [86]. На уровне МК в сыворотке также влияет экскреция из почек и пищеварительного тракта. Таким образом, повышенный уровень МК в сыворотке из-за усиленной ее продукции может быть маркером системной недостаточности кровообращения [96]. ГУ опосредует активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), приводящую к стимуляции синтеза ренина, развитие интерстициального воспаления, микрососудистых нарушений, афферентной артериолопатии, усилению интерстициального фиброза и клубочковой гипертензии [62, 80].

1.2 Участие гиперурикемии в патогенезе острой декомпенсации сердечной недостаточности

Механизмы патогенетического воздействия повышения МК и ее солей на почечную ткань связаны не только с их кристаллизацией в просвете почечных канальцев. ГУ способствует развитию гипертрофии гладкомышечных клеток внутрипочечных артериол, гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальному фиброзу [18]. Перенасыщение уратами интерстициальной ткани почки стимулирует активацию макрофагов, факторов фиброгенеза и активацию медиаторов воспаления и вазоконстрикции (таких как ангиотензин II, эндотелин-1), что в конечном итоге приводит к развитию тубулоинтерстициального фиброза.

Потеря функциональных нефронов обуславливает снижение концентрационной и, в дальнейшем, фильтрационной функции почек. Нарушение функции почек и выраженный натрийурез способствуют увеличению реабсорбции МК в проксимальных канальцах нефрона, что рассматривается как один из механизмов ГУ при прогрессировании СН [8]. В ранее выполненных

исследованиях изучалось развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД), индуцированной ГУ, как в системных сосудах, так и в почечном микроциркуляторном русле. Предполагается, что ЭД и сопряженная с ней эндотелиально-мезенхимальная трансдифференциация (ЭндМТ) лежат в основе развития кардиоренального синдрома у больных ХБП [8, 9].

Экспериментальные и клинические исследования подтвердили, что МК способна инициировать и поддерживать ДЭ опосредованно через NO-синтазу, а также стимулировать пролиферацию гладких мышечных клеток как в системном сосудистом русле, так и в почечных артериолах [57, 94]. Кроме того, даже при умеренной ГУ фиксируется стойкая констрикция афферентных и эфферентных почечных артериол, что ведет к внутриклубочковой гипертензии, дополнительно усиливаемой гиперактивированной симпатoadреналовой и РААС у пациентов с ХСН и в большей степени с ОДСН. Таким образом, МК прямо и косвенно способствует развитию нефросклероза и нарушению внутрпочечной гемодинамики, что ведет к дисфункции почек [62].

1.3 Эпидемиологические данные взаимосвязи гиперурикемии и сердечно-сосудистых заболеваний

Связь между ГУ и развитием сердечно-сосудистых заболеваний была установлена в начале XX века. У пациентов с артериальной гипертензией (АГ), СН и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями часто выявляют повышение уровня МК в сыворотке крови. Исследование, проведенное Deng и соавторами, показало обратную линейную зависимость между уровнем МК и толерантностью к дозированной физической нагрузке, а также выявило значимую прямую связь между урикемией и диастолической дисфункцией левого желудочка. Эти данные получены в рамках исследования, включавшего 355 соматически здоровых добровольца в возрасте 30–50 лет [8, 39].

В последние десятилетия произошла переоценка роли ГУ как фактора риска развития сердечно-сосудистых и почечных повреждений заболеваний. Уровень МК в сыворотке крови определяется такими факторами, как пищевые привычки, образ жизни, пол и использование лекарств, в том числе мочегонных [15]. Однако МК может выступать как прогностический биомаркер у пациентов с СН. Два метаанализа показали, что повышение уровня МК является сильным и независимым предиктором смертности от всех причин у пациентов с СН [82]. В то же время диагностическая и прогностическая значимость МК у больных с ОДСН вызывает споры и остается предметом дальнейших исследований [15, 39, 82, 85].

У пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН, часто выявляется нарушение функции почек [51], что является одним из ключевых прогностических факторов данной категории пациентов [70].

Возникновение ГУ у больных с СН связывают преимущественно с вынужденным длительным приемом мочегонных и развитием почечной дисфункции. Гипонатриевая диета [13], терапия тиазидными диуретиками [46, 68], а также инсулинорезистентность [90] способствуют повышению обратного всасывания МК, что подтверждает наличие ГУ у пациентов с СН даже при отсутствии значимой почечной дисфункции. При ХСН ГУ часто является следствием снижения почечной функции, особенно у пожилых пациентов. Сывороточный уровень МК внесен в состав некоторых прогностических моделей исходов при СН (SENIORS, MFH, Seattle Heart Failure Model). В ряде исследований установлено, что концентрация МК демонстрирует более высокие прогностические свойства по сравнению с N-концевым предшественником мозгового натрийуретического пептида (NTpro-BNP) в прогнозировании неблагоприятных исходов у пациентов с СН [18].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о наличии линейной корреляции между ранними стадиями ХБП и повышением общей и сердечно-сосудистой смертности, что подчеркивает важность ранней диагностики и мониторинга почечной функции как компонентов кардиоренального синдрома [31, 89]. Результаты эпидемиологических исследований предполагают, что БГУ играет

важную роль в патогенезе повреждения почек, выступая как потенциальный механизм взаимодействия между ХБП и причиной повреждения почек и сердечно-сосудистыми нарушениями [4].

В настоящее время особое значение придается коморбидности ХСН и ГУ, где, по данным эпидемиологических данных, распространенность ГУ и пациентов с ХСН достигает 60%. Так, в исследовании S. Anker, включавшем 112 пациентов с ХСН, уровень МК >565 мкмоль/л оказался тесно связан с высокой смертностью больных с ХСН и служил наиболее сильным предиктором выживаемости; риск смертности в этом случае увеличивался в 7 раз за год [93].

Не менее значимым оказалось и исследование Namaguchi S. и соавт., где у 56% пациентов с ХСН уровень МК ≥ 416 мкмоль/л ассоциировался с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и повторных госпитализаций [73]. Анализ 247 пожилых пациентов с ХСН показал, что высокая МК является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности, а у 877 пациентов (средний возраст 63 ± 12 лет) повышение уровня МК негативно влияло на прогноз [18].

В метаанализе с участием 1456 пациентов с ХСН зарегистрировано увеличение риска общей смертности при концентрации МК $>618,8$ [9]. Кроме того, ГУ значительно влияет на частоту повторных госпитализаций, являясь независимым фактором риска увеличения как общей смертности, так и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ [8, 54]. Данные свидетельствуют о необходимости включения оценки уровня МК в комплексную стратегию оценки риска, что может способствовать более точной прогностической оценке и тактике ведения таких пациентов.

Таким образом, оценка ГУ в сыворотке крови приобретает все большее значение не только в контексте подагрического артрита и уратной нефропатии, в которых ее патогенетическая роль хорошо установлена, но и в широком спектре кардиологических заболеваний, где связь между повышенным уровнем МК и сердечно-сосудистой патологией остается предметом дискуссий. Подтверждением актуальности исследования ГУ служит ее включение в перечень факторов кардиориска наряду с возрастом, наследственностью, избыточной массой тела,

гиперхолестеринемией и вредными привычками, такими как курение [28]. В связи с этим у пациентов кардиологического профиля необходимо не только определять уровень МК, но и оценивать показатели клубочковой фильтрации для более точной оценки функции почек и риска сердечно-сосудистых осложнений.

1.4 Лечение

Лечение нарушенного пуринового обмена включает немедикаментозные методы, среди которых приоритетной является модификация образа жизни. В первую очередь – диетотерапия, направленная на снижение продукции МК за счет ограничения потребления пуринов. Однако при недостаточной эффективности ограничения пуринов в рамках жесткой диеты такие рекомендации пересматриваются в пользу более сбалансированного питания.

Следует учитывать, что строгая диета с низким содержанием пуринов способствует росту потребления рафинированных углеводов и насыщенных жиров, что увеличивает риск развития инсулинорезистентности, гипергликемии, гипертриглицеридемии и повышения уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Современные данные свидетельствуют, что средиземноморская диета, богатая антиоксидантами и противовоспалительными компонентами, ассоциирована с уменьшением уровня МК на 20%, что подтверждается исследованиями у пациентов с уратной нефропатией [19].

В дополнение исследование испанских коллег показало, что приверженность средиземноморской диете у пожилых пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском связана с низкой вероятностью развития ГУ [77]. Тем не менее в отношении пациентов с уже существующей подагрой отсутствуют достоверные данные о клиническом эффекте подобных диетологических мероприятий. У этой категории пациентов изменение образа жизни характеризуется ограниченной эффективностью по снижению уровня МК, однако остается важным в комплексной коррекции общего состояния организма, учитывая высокую сопряженность ГУ и

подагры с другими заболеваниями, существенно увеличивающими сердечно-сосудистый риск. Физическая активность, помимо оказания благоприятного эффекта на общее самочувствие, профилактику хронических заболеваний и снижение смертности, способствует стабилизации уровня МК и снижению стрессовых факторов. Уратснижающая терапия за счет ингибирования РААС в почках способствует снижению клубочковой гипертензии, которая выступает одним из механизмов почечного повреждения. Это усиливает защиту почечных канальцев, уменьшает протеинурию и способствует поддержанию клубочковой фильтрации, что играет ключевую роль в предупреждении прогрессирования почечной недостаточности [61].

Для медикаментозной коррекции ГУ применяются ингибиторы ксантиноксидазы, такие как аллопуринол и фебуксостат. Текущие данные, основанные преимущественно на длительном применении данных препаратов, свидетельствуют об их потенциале в качестве нефропротективных средств при различных стадиях ХБП. Эти результаты позволяют рассматривать уратснижающую терапию как возможный стратегический компонент профилактики прогрессирования почечной недостаточности, однако для подтверждения и уточнения эффективности необходимы дополнительные крупномасштабные рандомизированные контролируемые исследования.

Многочисленные исследования продемонстрировали позитивное влияние аллопуринола на прогноз и снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ. В связи с этим можно достоверно утверждать, что аллопуринол является ключевым фармакологическим средством в лечении ГУ у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Особым преимуществом данного препарата является его профиль безопасности, позволяющий его применение даже у пациентов с почечной дисфункцией, в том числе на фоне заместительной почечной терапии, что расширяет его клиническую пригодность [29].

На основе очевидной патофизиологической роли ксантиноксидазы и МК в патогенезе СН ряд авторов исследовали терапевтический потенциал ингибиции

ксантинооксидазы и снижения уровня МК. Уровень ГУ зарекомендован как независимый предиктор смертности у пациентов с ХСН, сопоставимый по значимости с такими ключевыми факторами, как возраст, степень почечной дисфункции, ФВ ЛЖ и уровень натрийуретических пептидов, что обусловило рассматривание ГУ как потенциальную мишень для фармакологического влияния. Ингибиторы ксантинооксидазы продемонстрировали положительное влияние на ряд компонентов СН, включая повышение энергетической и механической эффективности миокарда, улучшение ФВ ЛЖ, уменьшение процессов кардиального ремоделирования, восстановление эндотелиальной функции, увеличение периферической перфузии, коронарного резерва кровотока, а также уменьшение кахексии и уровней натрийуретических пептидов. В то же время урикозурические средства были изучены в ряде исследований, однако их клиническая эффективность оказалась менее выраженной по сравнению с ингибиторами ксантинооксидазы [29].

Дополнительно было продемонстрировано, что применение аллопуринола у пациентов с ГУ ассоциировано со снижением сердечно-сосудистого риска, при этом препарат характеризовался хорошей безопасностью и переносимостью. В рамках плацебо-контролируемого двойного слепого исследования EXACT-HF изучалось воздействие 600 мг аллопуринола у небольшой когорты пациентов с ХСН и фракцией выброса ЛЖ менее 40% в сочетании с уровнем МК выше 839,8 мкмоль. Несмотря на статистически значимое снижение уровня МК, не было отмечено корреляции с усугублением клинической картины, уровнем смертности, результатами теста с 6-минутной ходьбой и показателями ФВ ЛЖ в обеих группах. Ограничением исследования выступает малый размер выборки, что затрудняет обобщение результатов, а также актуальность разработки более четких критериев включения пациентов с СН для последующих исследований [8].

В российской популяции на данный момент отсутствуют проспективные исследования, посвященные практическому применению аллопуринола у пациентов с ГУ и ОДСН. Настоящая работа является одной из немногих, в рамках которой реализуются процедуры титрования дозы препарата до максимально

переносимой и последовательная оценка достижения целевого уровня МК согласно существующим рекомендациям, что может способствовать формированию более обоснованных терапевтических протоколов.

Также известно, что уратснижающая терапия обладает благоприятным влиянием на уменьшение риска смертности и частоту повторных госпитализаций у пациентов с СН при низкой фракции выброса ЛЖ [75]. Согласно представленным экспертами данным, применение аллопуринола у пациентов с ГУ способствует более эффективному контролю артериального давления (АД). Несмотря на длительное использование аллопуринола для лечения ГУ и подагры и его признание препаратом первой линии уратснижающей терапии, значительная часть пациентов достигает целевых уровней МК сыворотки только при использовании низких доз препарата. В то же время данные о клинической эффективности при использовании средних (400–600 мг/сут) и высоких (>600 мг/сут) доз аллопуринола остаются ограниченными [1, 35, 37].

Кроме того, существует недостаток информации о практике индивидуального подбора дозы аллопуринола методом постепенной эскалации, при которой суточная доза, как правило, не превышает 600 мг [22], тогда как официальные инструкции допускают применение доз выше 900 мг/сут [53].

Также есть данные, свидетельствующие о том, что ингибиторы натрий-горячего транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) могут снижать уровень МК в сыворотке крови. Так, в исследовании Y. Zhao и соавт. было выявлено достоверное снижение сывороточного МК при применении любых препаратов группы иНГЛТ-2 независимо от дозировки, что свидетельствует о наличии класс-специфического уратснижающего эффекта этих препаратов [23].

Большинство существующих исследований данного рода были посвящены эмпаглифлозину, в то время как ограниченное число работ использовали сотаглифлозин. В рамках метаанализа, включающего три проекта, продемонстрировано снижение риска повторных госпитализаций по причине СН и улучшение качества жизни у пациентов этой категории [56]. Исследование DAPA-RESPONSE-AHF с применением дапаглифлозина показало сходные результаты по

снижению частоты повторных госпитализаций и улучшению симптоматической картины у пациентов с ОДСН [91]. Согласно данным недавнего исследования DISTATE-АНФ, добавление дапаглифлозина к стандартной терапии, не смотря на более выраженный диуретический ответ, не ассоциировалось со статистически значимым улучшением долгосрочного прогноза [55, 87]. В настоящее время данные о применении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ингибиторов SGLT-2) у пациентов с ОДСН, особенно в отношении коротко- и долгосрочных эффектов, остаются ограниченными.

Кроме благоприятного влияния на течение СН (снижение NT-proBNP, ST2), дапаглифлозин более выраженно снижал воспалительные процессы, что было отражено значимым снижением СРБ и ST2 как кумулятивного показателя. Применение дапаглифлозина у пациентов с ОДСН и ГУ имеет благоприятный профиль безопасности и обладает гипоурикемическим, нефропротективным, противовоспалительным действием, что и лежит в основе столь значимой эффективности иНГКТ-2 у пациентов с ХСН, которая продемонстрирована в крупных рандомизированных исследованиях [11].

Положительное влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГКТ-2), таких как дапаглифлозин и эмпаглифлозин, на прогноз у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка независимо от наличия сахарного диабета (СД2) и уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [45, 50, 79]. Это позволяет предположить, что их кардиопротективный эффект связан с механизмами, отличными от снижения гликемии, что послужило основанием для рассмотрения таких препаратов в качестве основных средств терапии данной категории пациентов [32].

1.5 Предварительное заключение по проблеме

Обсуждая проблему ГУ у пациентов с ХСН, необходимо учитывать множество факторов. С одной стороны, у пациентов с ХСН часто присутствуют

сопутствующие метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение и АГ, которые сами по себе способствуют развитию ГУ. С другой стороны, повышенный уровень МК в сыворотке крови у таких пациентов зачастую обусловлен снижением клубочковой фильтрации, увеличением почечной реабсорбции МК и активацией систем нейрорегуляции – симпатической нервной системы и РААС, что ухудшает гемодинамику почек. В результате наблюдается прогрессирующее снижение клубочковой фильтрации и замедление экскреции МК. Повышенный уровень МК способствует развитию системных воспалительных процессов, окислительного стресса и ЭД, усиливая негативное воздействие на миокард и сосудистое русло, что усугубляет течение сердечно-сосудистых заболеваний.

Следует подчеркнуть, что активация симпатической нервной системы и РААС при ХСН приводит к сужению артериол и ухудшению почечного кровотока, что дополнительно способствует прогрессии почечной дисфункции и ГУ. В этих условиях регулярная оценка уровня МК у пациентов с высоким риском развития ХСН представляет важную клиническую ценность и может служить маркером прогноза, учитывая его доступность даже в первичной медико-санитарной практике. Связь между экстремально высокой урикемией и сердечно-сосудистой смертностью подчеркивает необходимость использования стратегии терапии, направленной на снижение уровня МК, особенно у пациентов с проявлениями пуринового обмена, что может определять исходы заболевания и вероятность повторных госпитализаций по причине декомпенсации СН.

Лечение ГУ у пациентов с ОДСН включает комплекс мер по контролю функции почек, оптимизации терапии сердечно-сосудистых заболеваний для улучшения сердечно-почечной перфузии, а также диетические ограничения по пуринозамещающим продуктам, способствующим повышенной продукции МК. Медикаментозное уратснижающее лечение – прежде всего применение аллопуринола – является обоснованным и доказанным средством для снижения МК. В группе пациентов с сопутствующими факторами риска, такими как сахарный диабет, метаболический синдром и ХБП, уратснижающая терапия способствует улучшению качества жизни и прогноза.

Несмотря на достигнутые успехи в таких исследованиях, как рандомизированные клинические исследования, подтверждающие эффективность уратснижающих препаратов у пациентов с ХСН, имеется необходимость расширенного изучения их эффективности у различных фенотипов СН. Перспективными остаются подходы, направленные не только на ингибирование ксантиноксидазы, но и на модуляцию альтернативных компонентов пуринового обмена, что требует дальнейших исследований в рамках широкой кардиоваскулярной и нефрологической патологии, включая ОДСН.

Особое значение имеет нефропротекторная активность иНГКТ-2, проявляющаяся в предотвращении прогрессирования ХБП. Наиболее выраженное нефропротективное действие продемонстрировано при эмпаглифлозине. Результаты многочисленных исследований позволяют предположить, что более широкое применение иНГКТ-2 в клинической практике способствует увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов с СД и ХСН благодаря их комплексному кардиопромоутирующему, нефропротективному и метаболическому эффектам.

Урикозурический эффект, вызываемый иНГКТ-2, потенциально способствует нефропротекции за счет снижения уровня ГУ, учитывая ее ассоциацию с АГ, ЭД, развитием гломерулосклероза и прогрессированием почечной дисфункции. В то же время уратснижающие препараты обладают гипотензивным эффектом и способствуют замедлению снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с ГУ, что подчеркивает их важную роль в комплексной профилактике и лечении прогрессирующих почечных заболеваний. В совокупности эти механизмы указывают на возможность использования уратснижающих лекарственных средств не только для контроля уровня МК, но и для снижения сосудисто-нефрологических рисков, связанных с ГУ.

Изучение комбинации иНГЛТ-2 и ингибиторов ксантиноксидазы, назначаемых в ранние сроки госпитализации пациентов с ОДСН, позволит получить ответы на указанные выше вопросы и потенциально сможет скорректировать имеющиеся алгоритмы терапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование проведено в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России на базе отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности и 8-го клинического отделения. Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (№ 283 от 31.10.2022). Исследование выполнено в два этапа. На первом (ретроспективном) этапе проведен анализ историй болезней пациентов, госпитализированных в связи с ОДСН. Все пациенты подписали информированные согласия на участие в исследовании.

Целью ретроспективной части явилось определение отдаленного прогноза, определение влияния МК на фильтрационную функцию почек, резистентность к проводимой активной диуретической терапии.

Вторым этапом проведено проспективное исследование раннего назначения аллопуринола пациентам с ОДСН, повышением уровня натрийуретических пропептидов (NT-pro-BNP >300 пг/мл или BNP >100 пг/мл), концентрацией МК выше 360 мкмоль/л, снижением уровня СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73м², рассчитанной по формуле СКД-EPI.

Целью проспективного исследования явилось определение влияния концентрации МК на клинико-функциональный статус, поражение органов-мишеней у пациентов с ОДСН и возможность коррекции имеющихся нарушений на фоне раннего назначения ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола.

2.1.1 Дизайн ретроспективного исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование на базе НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в составе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. В исследование были включены 263 пациента,

последовательно госпитализированные в течение 24 месяцев с основным диагнозом ОДСН) и ГУ. Формирование выборки отражено на рисунке 1. На основании анализа медицинской документации была создана структурированная база данных, в которую внесены следующие параметры: демографические показатели, длительность госпитализации, результаты лабораторных исследований, частота повторных госпитализаций, развитие острого почечного повреждения (ОПП) в период лечения, характер и дозировки лекарственной терапии, летальные исходы в течение двухлетнего периода наблюдения. Анамнез и коморбидный фон были детально изучены по данным полной медицинской документации. Всем пациентам во время госпитализации проводилось стандартное обследование, включавшее: электрокардиографию, трансторакальную эхокардиографию, определение уровня мозгового натрийуретического пептида, стандартный комплекс лабораторных анализов, в том числе определение концентрации МК в сыворотке крови. Всем пациентам по формуле СКД-EPI рассчитывалась СКФ.

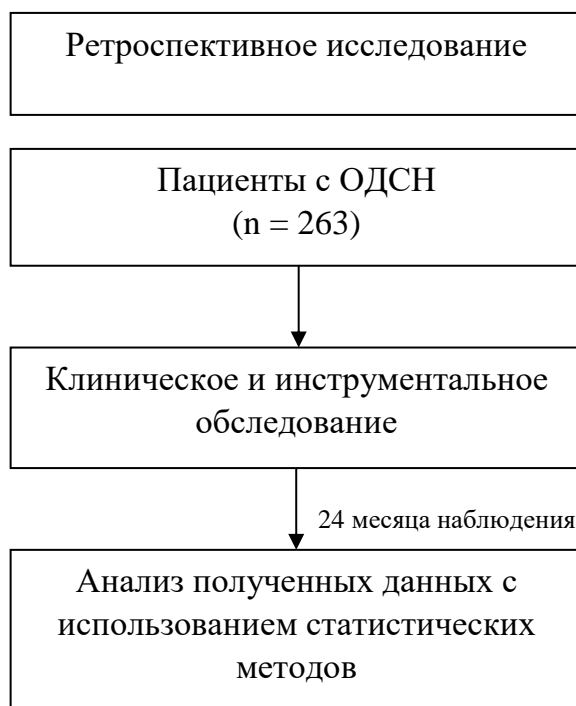


Рисунок 1 – Дизайн ретроспективного этапа исследования

Двухлетнее проспективное наблюдение за пациентами, включавшее активный сбор данных путем телефонных звонков, плановых визитов и анализа электронных медицинских карт, было направлено на регистрацию следующих конечных точек: смерти от любых причин, повторные госпитализации по причине ОДСН.

2.1.2 Дизайн проспективного исследования

Проспективная часть исследования включала 72 пациента с ОДСН (рисунок 2), ГУ, сниженной СКФ. Отбор пациентов производился из числа пациентов, госпитализированных в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

В проспективную когорту исследования по результатам скрининга было включено 72 пациента с ОДСН, ГУ и сниженной СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI, которые проходили лечение в отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Общая схема дизайна исследования, включая этапы отбора и процедуру рандомизации пациентов, представлена на рисунке 2.

Включение участников в исследование осуществлялось на основании следующих критериев отбора, соответствующих установленным медицинским и этическим требованиям.

Критериями включения в проспективную часть являлись:

- возраст от 18 до 80 лет;
- ОДСН (быстрое возникновение или быстрое ухудшение клинической симптоматики ХСН, требующее госпитализации в стационар и терапии парентеральными диуретиками, подтвержденное повышением уровня NT-pro-BNP >300 пг/мл или BNP >100 пг/мл);
- повышение уровня МК выше 360 мкмоль/л;
- СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73м² (расчет по формуле СКД-EPI).

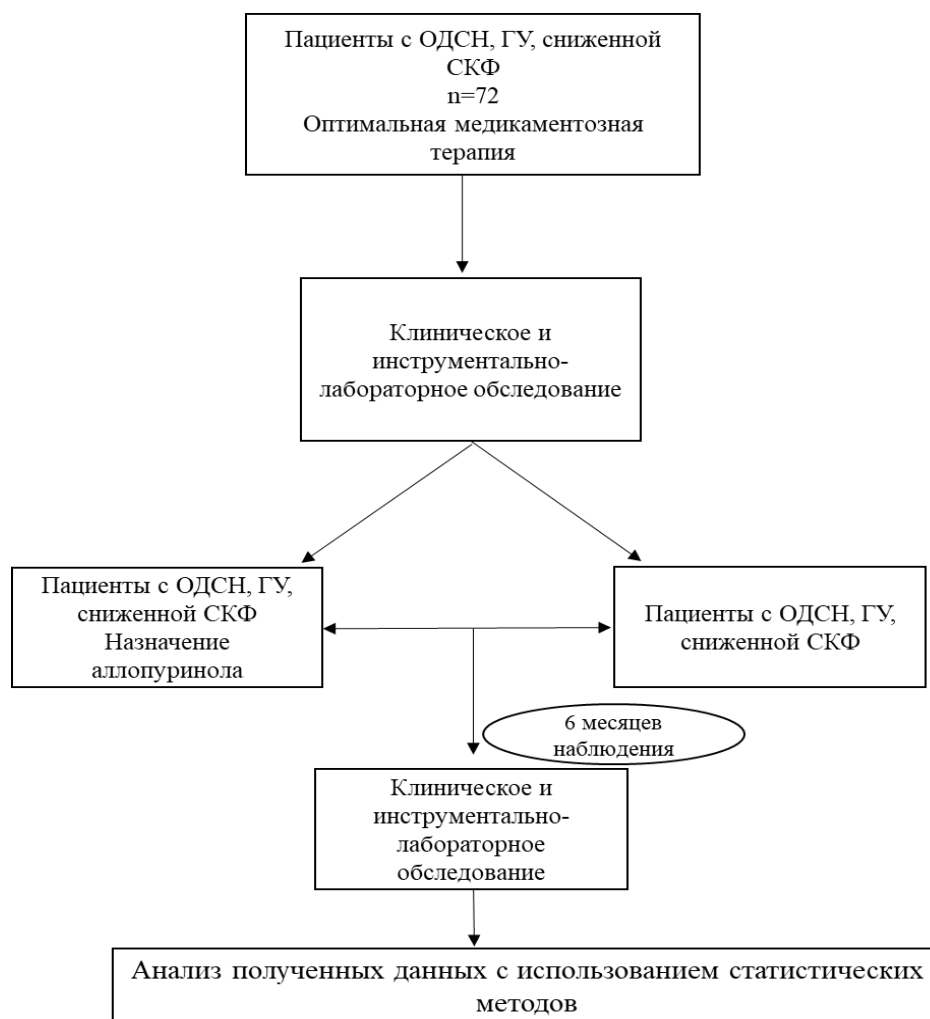


Рисунок 2 – Дизайн проспективного исследования

Критерии не включения в проспективную часть:

- лечение ингибитором ксантиноксидазы до начала исследования;
- гематологические нарушения (анемия $Hb < 100$ г/л, гематокрит выше верхней границы референсных значений);
- клинически значимые пороки сердца;
- острая коронарная недостаточность или чрескожное коронарное вмешательство в течение последних 6 месяцев;
- острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в течение последних 3 месяцев;
- идиопатическая легочная гипертензия;
- тяжелые хронические заболевания, в том числе хроническая обструктивная болезнь легких (то есть ситуации, когда требуется применение

кислорода в домашних условиях, хроническое использование небулайзера, хроническая терапия пероральными стероидами);

- состояния, сопровождающиеся изменением содержания маркеров воспаления и фиброза (заболевания соединительной ткани, ревматологические заболевания, выраженный фиброз печени, легких);

- выраженная дисфункция печени (повышение уровня АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей референсных значений);

- нарушение почечной функции ($СКФ < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ площади поверхности тела рассчитанная по формуле CKD-EPI);

- заболевания почек (гломерулонефрит, пиелонефрит, поликистоз почек);

- беременность и период грудного вскармливания;

- злокачественные новообразования (за исключением базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи);

- любые воспалительные заболевания (острые или обострение хронических);

- наличие психических заболеваний, алкогольной или наркотической зависимости, эпилепсии или другой патологии, приводящей к низкой комплаентности;

- наличие острой ишемии миокарда ЛЖ (для устранения влияния ишемии на динамику маркеров).

Критерии исключения из исследования:

- отсутствие возможности со стороны больного;

- наступление беременности;

- желание больного добровольно прекратить участие в исследовании;

- развитие непереносимых побочных эффектов;

- другое клинически значимое, по мнению исследователя, изменение состояния или лабораторных показателей, ставящих под угрозу безопасность дальнейшего участия пациента в исследовании.

Пациенты проспективной когорты были разделены на две группы, при этом основные базовые показатели свидетельствовали об отсутствии статистически

значимых различий между группами по базовым клиническим, лабораторным и инструментальным параметрам.

1 группа – «группа стандартной терапии и приема аллопуринола»: 36 пациентам на фоне приема оптимальной медикаментозной терапии была назначена терапия аллопуринолом в соответствии со значениями СКФ.

2 группа – «группа стандартной терапии»: 36 пациентов получали только оптимальную медикаментозную терапию.

В процессе рандомизации пациентов использовался метод «конвертов». Подготовленные конверты с номерами, в каждом из которых указывались варианты лечебных мероприятий, подвергались случайному раскрытию. При включении пациента в исследование исследователь извлекал и вскрывал конверт, после чего назначалась терапия, соответствующая указанному в нем варианту. Такой подход обеспечивал рандомизацию распределения участников по группам и минимизировал влияние субъективного фактора на выбор терапевтического вмешательства.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Общеклинические методы исследования

Всем участникам исследования проводилось стандартизированное клиническое обследование. Оно включало: сбор и анализ анамнеза с оценкой характера одышки, её потенциальных причин, наличия и выраженности периферических отёков; антропометрию (измерение роста и массы тела); регистрацию базовых гемодинамических показателей — частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД).

Тяжесть хронической сердечной недостаточности оценивали по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA).

Функциональный статус и толерантность к физической нагрузке объективно оценивались с помощью теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) в соответствии с общепринятым протоколом. Тестирование выполняли в трёх временных точках: при госпитализации (исходный уровень), при выписке из стационара и через 6 месяцев после выписки. Пациенту предлагалось пройти максимально возможное расстояние в течение 6 минут по прямому размеченному коридору длиной 30 метров. Перед тестом и сразу после его завершения проводилась оценка субъективного ощущения одышки по шкале Борга. Тест досрочно прекращался при развитии выраженной одышки, болей в грудной клетке и других клинически значимых симптомов, связанных с СН. На основании пройденной дистанции определялся функциональный статус пациента соответствующий классам тяжести СН. Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по данным теста 6-минутной ходьбы

Функциональный класс (ФК)	Тест с 6-минутной ходьбой, м	Ограничение физической активности, клинические проявления
I ФК	>551	Ограничения в физической нагрузке нет. Обычная физическая нагрузка не вызывает выраженного утомления, слабости, одышки, сердцебиения
II ФК	426–550	Умеренное ограничение физической активности. В покое какие-либо патологические симптомы отсутствуют. Обычная физическая нагрузка вызывает слабость, утомляемость, сердцебиение, одышку
III ФК	301–425	Выраженное ограничение физической активности. Больной комфортно себя чувствует только в состоянии покоя, незначительные физические нагрузки приводят к появлению слабости, сердцебиения, одышки
IV ФК	<150	Невозможность выполнять какие-либо нагрузки без появления дискомфорта. Симптомы СН имеются в покое и усиливаются при минимальной физической нагрузке

Оценка субъективной переносимости физических нагрузок проводилась с помощью модифицированной шкалы Борга, которая использует диапазон значений от 0 (состояние покоя) до 10 (максимальная нагрузка). Пациентам необходимо было выбрать одно из чисел, отображающие степень одышки, которую они испытывали после выполнения ТШХ в течение 6 минут. Модифицированная шкала заполнялась пациентами самостоятельно исходно при поступлении, при компенсации СН и через 6 месяцев после выписки из стационара.

Значения модифицированной шкалы Борга и их интерпретация:

- 0 – состояние покоя, полное отсутствие нагрузки;
- 1 – очень легко, почти не ощущается;
- 2 – легко, минимальное усилие;
- 3 – умеренная нагрузка, заметное, но комфортное усилие;
- 4 – довольно тяжело, нагрузка чувствуется, но дыхание ровное;
- 5 – тяжело, учащенное дыхание, но разговор возможен;
- 6 – тяжело, одышка, разговор затруднен;
- 7–8 – очень тяжело, сильная одышка, речь возможна только короткими фразами;
- 9–10 – максимальная нагрузка, предельное усилие, невозможно поддерживать дольше нескольких секунд.

2.2.2 Инструментальные методы исследования

Электрокардиография

Электрокардиографическое исследование (ЭКГ) выполняли на 12-канальном электрокардиографе «CARDIOVIT AT-2 PLUS» (Schiller, Швейцария) в стандартных условиях покоя. Запись ЭКГ проводилась двукратно: на этапе исходного обследования (при включении в исследование) и по завершении 6-месячного периода наблюдения. В процессе анализа ЭКГ оценивали параметры ритма сердца, возможные нарушения проводимости сердца, а также другие клинически значимые показатели электрокардиографической активности. ЭКГ

записывалась в положении пациента лежа, при этом в каждом из 12 отведений обеспечивалось получение не менее четырех полных кардиологических циклов. Для оценки динамики изменений проводимости и ритма сердца проводился сравнительный анализ текущих ЭКГ с данными предыдущих исследований.

Трансторакальная эхокардиография

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) всем пациентам была выполнена на ультразвуковой системе экспертного класса General Electric Vivid E9 (Норвегия) с использованием фазированного секторного датчика M5Sc-D при постоянной ЭКГ-синхронизации. Исследование проводилось в соответствии с актуальными рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации. Визуализацию осуществляли из стандартных акустических доступов. В ходе анализа были получены следующие стандартные эхокардиографические параметры: конечно-систолический и конечно-диастолический размеры (КСР, КДР) и объёмы (КСО, КДО) ЛЖ; расчёт фракции выброса (ФВ) ЛЖ по формуле Simpson; индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ); диаметр и объём левого предсердия (ЛП), индексированный к площади поверхности тела; структура и функция клапанного аппарата, а также оценка систолического давления в лёгочной артерии (СДЛА) и диаметра нижней полой вены (НПВ). Оценка всех данных проводилась исходно при поступлении, при компенсации СН (при выписке) и через 6 месяцев наблюдения.

2.2.3 Лабораторные методы исследования

Лабораторные исследования проводились в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХСН.

В ретроспективной когорте при поступлении в стационар всем пациентам оценивали плазменную концентрацию мозгового натрийуретического пептида - BNP. Измерение выполняли методом иммунохемилюминесцентного анализа на

автоматизированном анализаторе ARCHITECT i1000sr (Abbott Laboratories, США). Аналитический диапазон метода составлял 10–5000 пг/мл.

В проспективной когорте на этапе включения в исследование у всех пациентов определяли сывороточный уровень N-концевого пропептида мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) как ключевого лабораторного маркера тяжести сердечной недостаточности, при компенсации СН и через 6 месяцев после выписки из стационара. Образцы крови забирались из локтевой вены, после чего проводилось центрифугирование при 2500 об/мин в течение 20 минут. Определение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови выполнялось твердофазным хемилюминесцентным иммуноферментным методом (принцип «сэндвича») на анализаторе Cobas e 411 Roche HITACHI (Japan) с помощью наборов proBNP II. В интерпретации уровень NT-proBNP >125 пг/мл свидетельствует о наличии СН.

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.

Общий анализ крови. Определение уровней гемоглобина и гематокрита использовалось для выявления анемии, которая могла способствовать ухудшению симптоматики и клинических проявлений СН. Анализ электролитного баланса, включающий концентрацию ионов натрия, калия, служил для выявления нарушений электролитного гомеостаза, которые могли быть как причиной, так и следствием СН. Исследование функций печени, основанное на определении уровней АЛТ, АСТ и общего билирубина, необходимы были для исключения печеночной дисфункции, потенциально связанной с прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний или побочными эффектами медикаментозного лечения.

2.2.4 Статистический анализ данных

Статистическая обработка результатов проспективной части исследования осуществлялась с помощью пакета статистических программы StatTech v. 4.7.2 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью F Фишера. При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me). Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (ДИ). Анализ повторных госпитализаций и смертности пациентов осуществлялся по методу регрессии Кокса. Рассчитывались отношения рисков с 95% ДИ, а также оценивалась статистическая значимость влияния препарата аллопуринола.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты ретроспективного анализа

В ретроспективной части исследования проведен анализ данных 263 пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН), последовательно госпитализированных в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в течение 24-месячного периода наблюдения.

Клинико-демографическая характеристика сформированной ретроспективной когорты пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2 – 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
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 ФК, у 75 пациентов (28,5%) – II ФК, у 43 (16,4%) пациентов – IV ФК (рисунок 3).

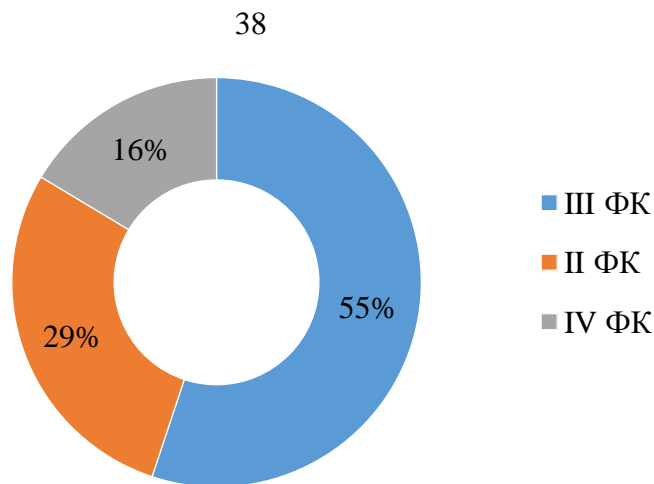


Рисунок 3 – Функциональный класс хронической сердечной недостаточности всех пациентов ретроспективной части исследования

По возрасту, гендерным показателям, по уровню калия пациенты, включенные в ретроспективную часть, были сопоставимы (таблица 2). Пациенты были распределены на две группы в зависимости от клинического исхода: группа I – «живые пациенты» (126 человек), группа II – «умершие пациенты» (137 человек).

Пациенты двух групп были сопоставимы по возрасту и по категории ($p = 0,478$).

Основными этиологическими факторами развития ОДСН у лиц, включенных в ретроспективную часть нашего исследования, явились ИБС – 45,6%; КМП – 20,2%; клапанная патология – 14,1%; ГБ – 11,4%; ФП – 8,7% (рисунок 4).

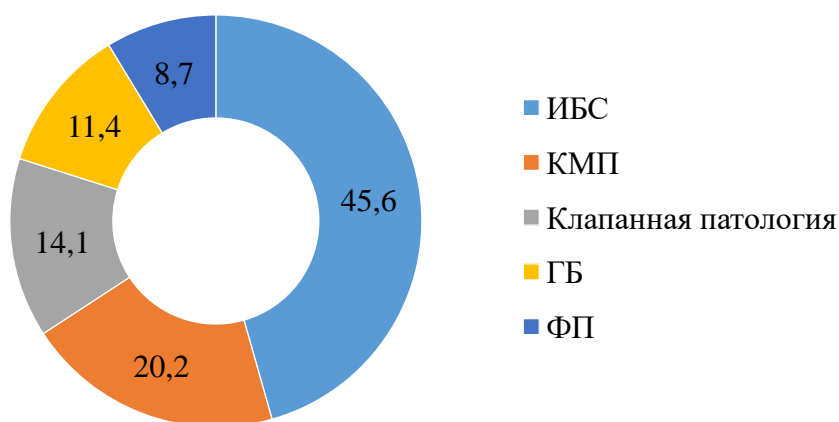


Рисунок 4 – Этиология хронической сердечной недостаточности

Все госпитализированные пациенты имели повышение уровня МК >360 мкмоль/л.

В обеих группах преобладали пациенты с промежуточной ФВ ЛЖ – 53,2% в группе I, 52,6% в группе II; далее пациенты с сохранной ФВ ЛЖ – 33,3% в группе I, в группе II – 27%; пациенты со сниженной ФВ ЛЖ – 13,5% в группе I, в группе II – 20,4% (рисунок 5). При анализе ФВ ЛЖ в зависимости от категории пациентов статистически значимых различий между группами ($p = 0,255$) не выявлено.

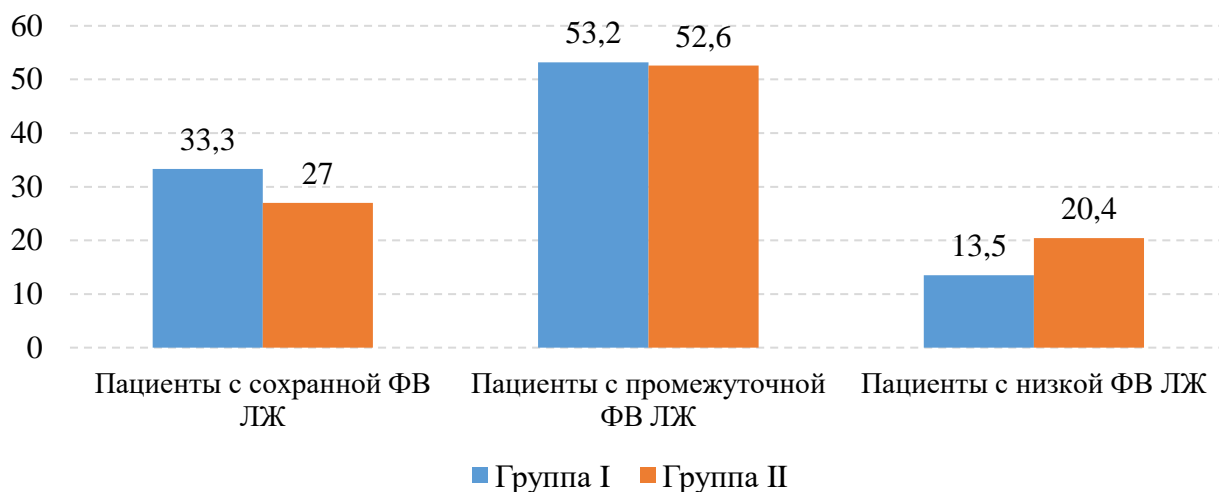


Рисунок 5 – Фракция выброса левого желудочка двух групп

На протяжении госпитализации пациенты получали иАПФ/БРА, АМКР, б-блокаторы, диуретическую терапию.

Пациенты группы I получали иАПФ – эналаприл 2,50 [0,00; 6,88] мг, группы II – 1,88 [0,00; 5,00] мг, $p = 0,781$; БРА – лозартан в группе I – 0,00 [0,00; 0,00] мг, в группе II – 0,00 [0,00; 1,56] мг, $p = 0,718$; б-блокаторы – бисопролол в группе I – 5,00 [2,50; 5,00] мг, в группе II – 2,50 [1,25; 5,00] мг, $p = 0,023$; АМКР – спиронолактон в группе I – 25,00 [25,00; 50,00] мг, в группе II – 50,00 [25,00; 50,00] мг, $p = 0,313$; диуретическую терапию – фуросемидом в группе I – 40,00 [20,00; 60,00] мг, в группе II – 40,00 [40,00; 80,00] мг, $p = 0,042$.

Исходно концентрация уровня BNP статистически отличалась – в группе I составила 400,90 [233,10; 985,57] пг/мл, в группе II – 911,50 [358,10; 1595,40] пг/мл, $p < 0,001$. Отмечалась статистически высокая концентрация показателя креатинина при сравнении в группе II – 118,80 [89,10; 150,00], чем в группе I – 81,70 [71,62; 118,97], $p < 0,001$, также соответственно по показателю СКФ отмечались

аналогичные результаты. Так, в группе I СКФ составила 72,9 [53,41; 87,92] мл/мин/1,73м², в группе II – 52,23 [35,72; 70,59] мл/мин/1,73м², $p < 0,001$.

В группе II наблюдалось статистически значимое повышение МК – 589,00 [470,00; 723,10], чем в группе I – 484,25 [386,50; 563,05], $p < 0,001$. По показателю мочевины отмечено статистически значимое превышение в группе II – 9,00 [7,80; 11,00], нежели в группе I – 8,00 [7,25; 9,93], $p = 0,002$.

При проведении оценки связи возраста и уровня МК была выявлена слабая корреляция обратной связи (рисунок 6).

При увеличении концентрации МК на 1 мкмоль/л следовало ожидать уменьшение возраста на 0,012. Полученная модель объясняет 2,2% наблюдаемой дисперсии возраста.

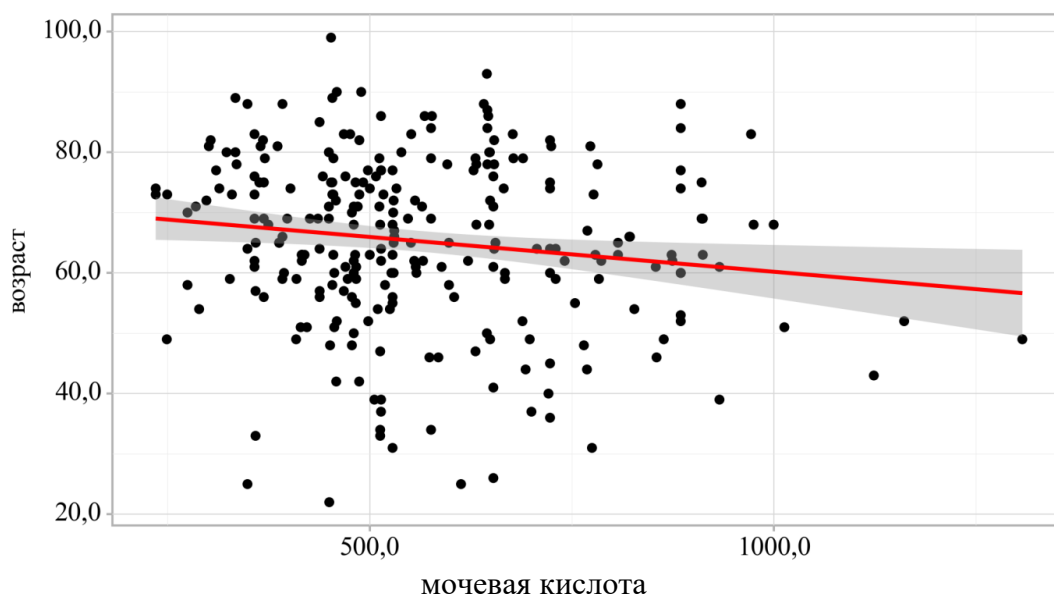


Рисунок 6 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость возраста от мочевой кислоты

При сопоставлении уровня МК в зависимости от ФВ ЛЖ установлены статистически значимые различия (рисунок 7).

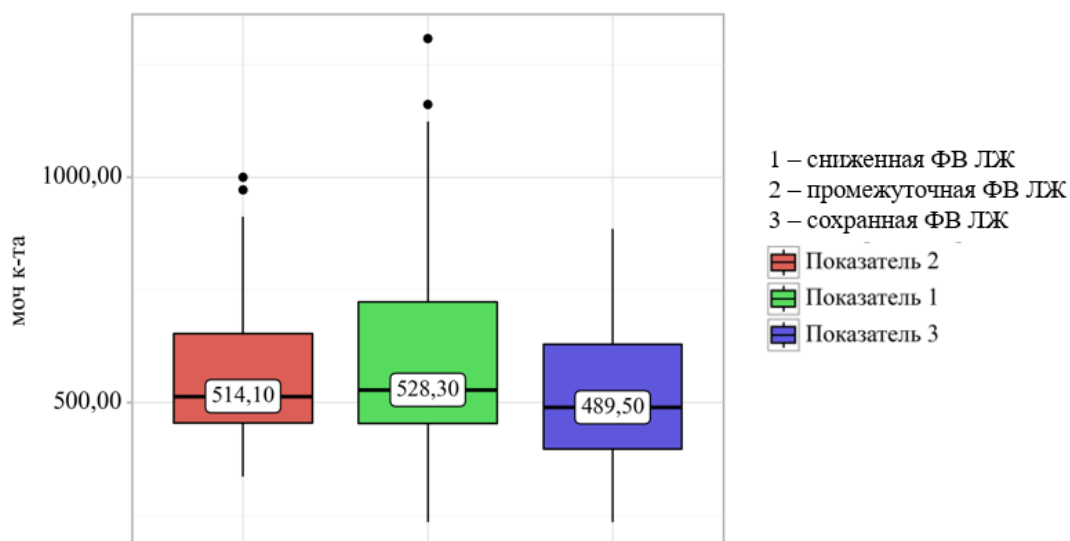


Рисунок 7 – Уровни мочевой кислоты в зависимости от фракции выброса ЛЖ

При анализе взаимосвязи между уровнем креатинина и МК была выявлена умеренная корреляция прямой связи. При увеличении МК на 1 мкмоль/л следует ожидать увеличение креатинина на 0,107. Полученная модель позволяет объяснить 14,9% наблюдаемой дисперсии креатинина (рисунок 8).

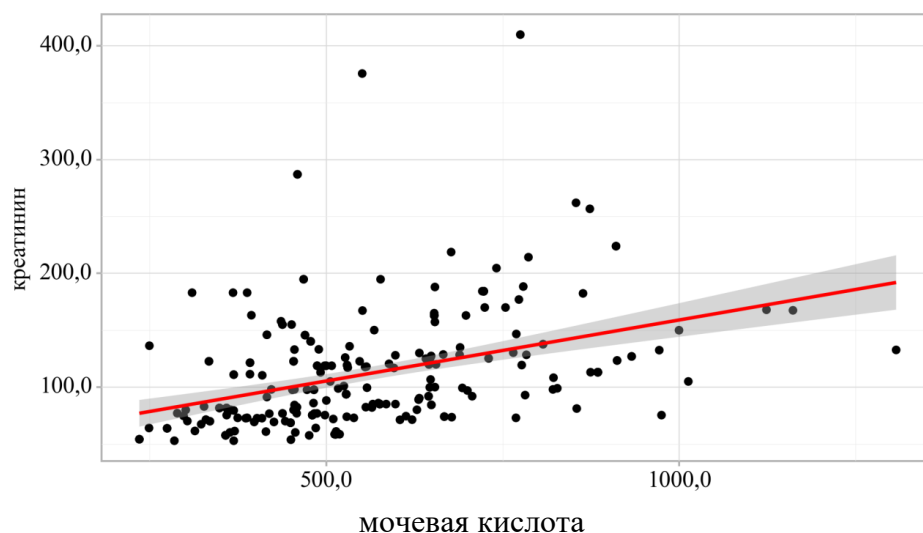


Рисунок 8 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость креатинина от уровня мочевой кислоты

При оценке связи СКФ и МК была установлена умеренной тесноты обратная связь.

При увеличении МК на 1 мкмоль/л следует ожидать уменьшение СКФ на 0,048. Полученная модель объясняет 11,2% наблюдаемой дисперсии СКФ (рисунок 9).

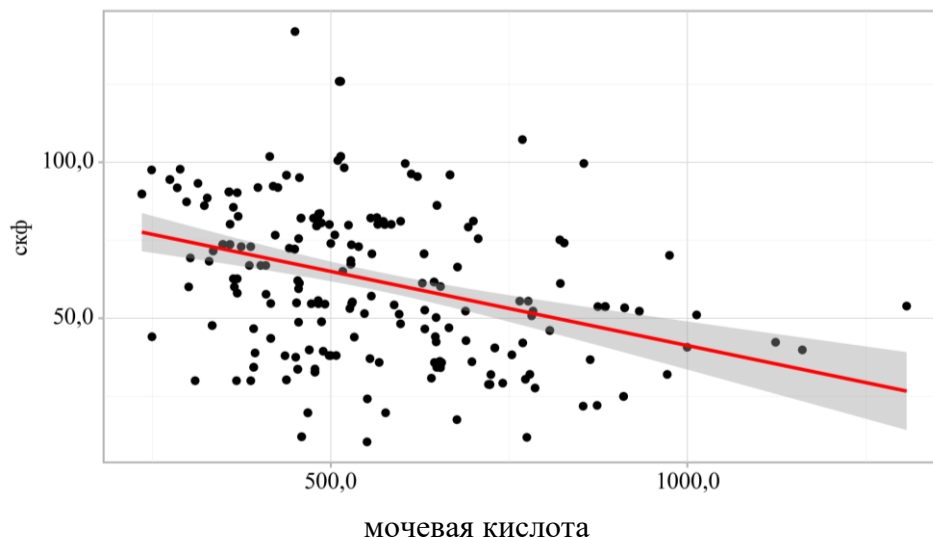


Рисунок 9 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость скорости клубочковой фильтрации от мочевой кислоты

При сравнении уровня МК в группах пациентов, стратифицированных по стадиям ХБП, были выявлены статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0,001$) (рисунок 10).

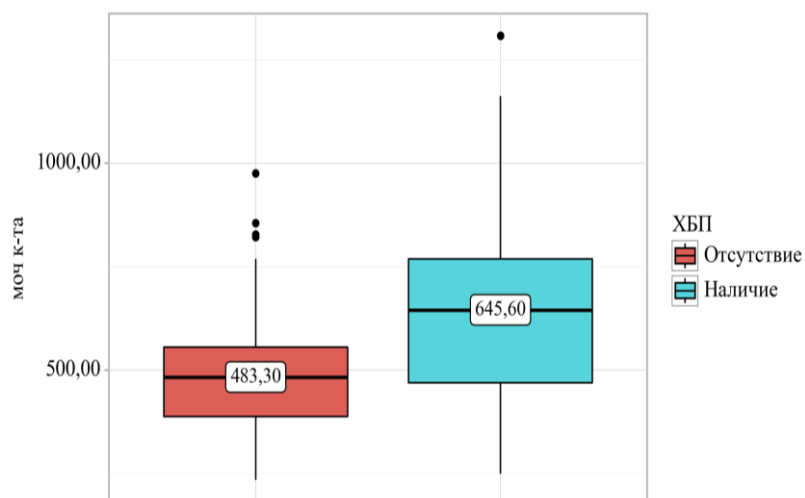


Рисунок 10 – Анализ мочевой кислоты в зависимости от хронической болезни почек

При оценке дозы диуретической терапии и койко-дней была установлена прямая связь слабой выраженности (таблица 3).

Таблица 3 – Оценка дозы диуретической терапии с длительностью госпитализации (койко-дни)

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	Р	Теснота связи по шкале Чеддока	Р
Койко-дни – дозы диуретической терапии	0,138	Слабая	0,026*

При оценке связи дозы диуретической терапии и койко-дней была установлена прямая связь слабой выраженности.

При увеличении койко-дня на 1 день следует ожидать увеличение дозы диуретической терапии на 1,008. Полученная модель объясняет 2,5% наблюдаемой дисперсии доз диуретической терапии (рисунок 11).

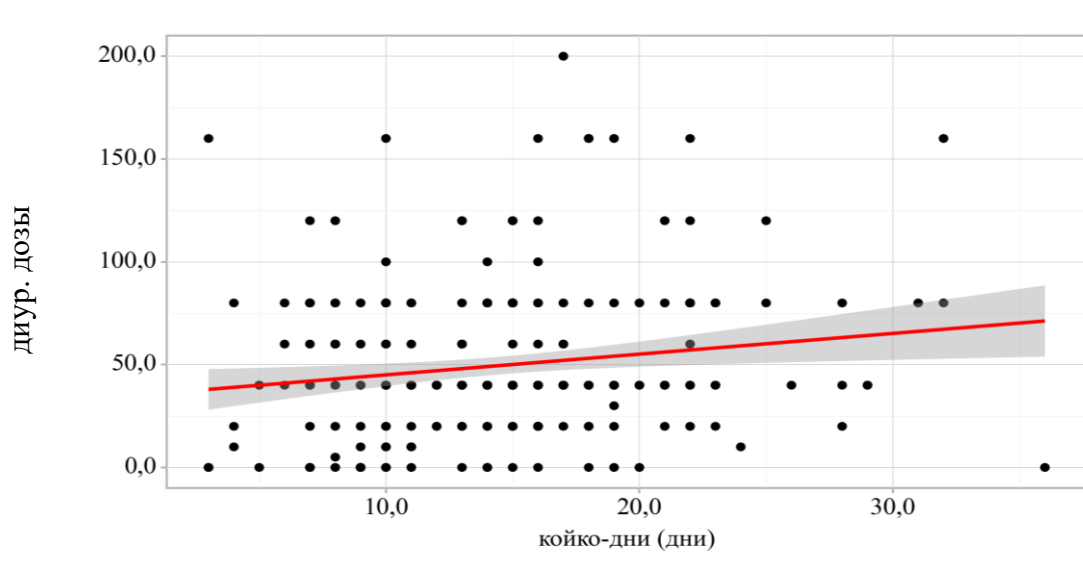


Рисунок 11 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость дозы диуретических препаратов от длительности госпитализации

При оценке связи дозы диуретиков и МК была установлена прямая связь слабой выраженности (таблица 4).

Таблица 4 – Результаты анализа корреляционной связи между концентрацией мочевой кислоты и дозы диуретиков

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	Р	Теснота связи по шкале Чеддока	Р
МК – дозы диуретической терапии	0,118	Слабая	0,057

При увеличении МК на 1 мкмоль/л следует ожидать увеличение дозы диуретической терапии на 0,02. Полученная модель объясняет 1,1% наблюдаемой дисперсии доз диуретиков (рисунок 12).

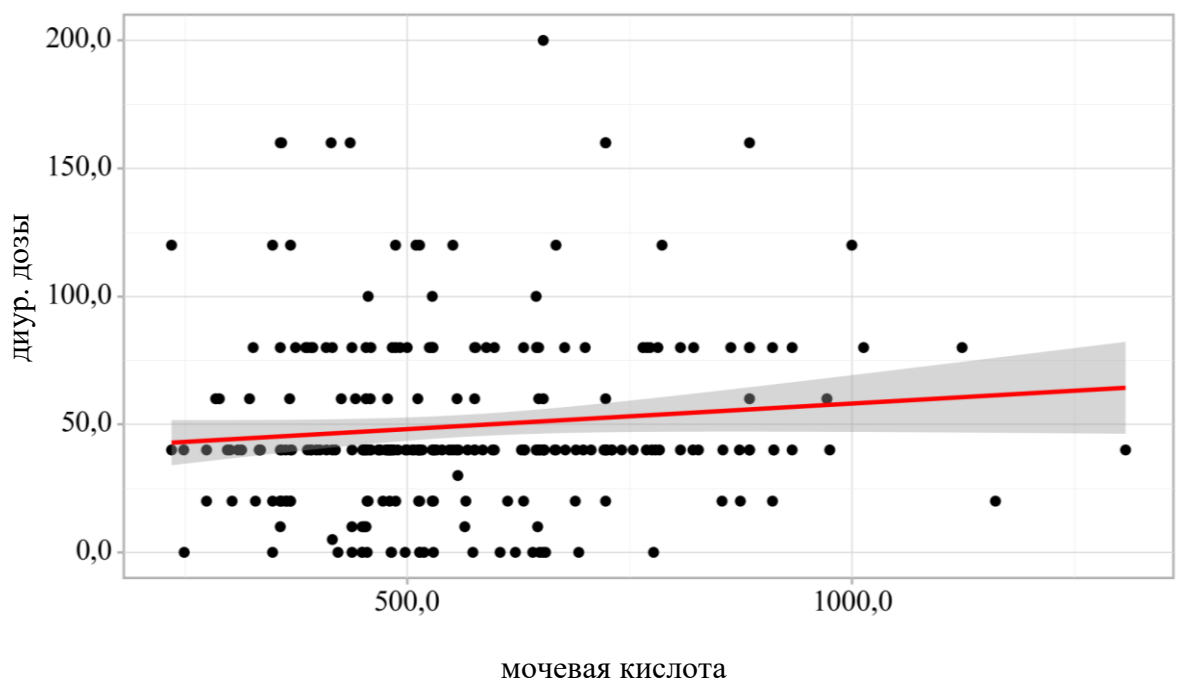


Рисунок 12 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость дозы диуретиков от уровня мочевой кислоты

Проведен анализ общей выживаемости в зависимости от количества повторных госпитализаций у пациентов исследуемой когорты (рисунок 13).

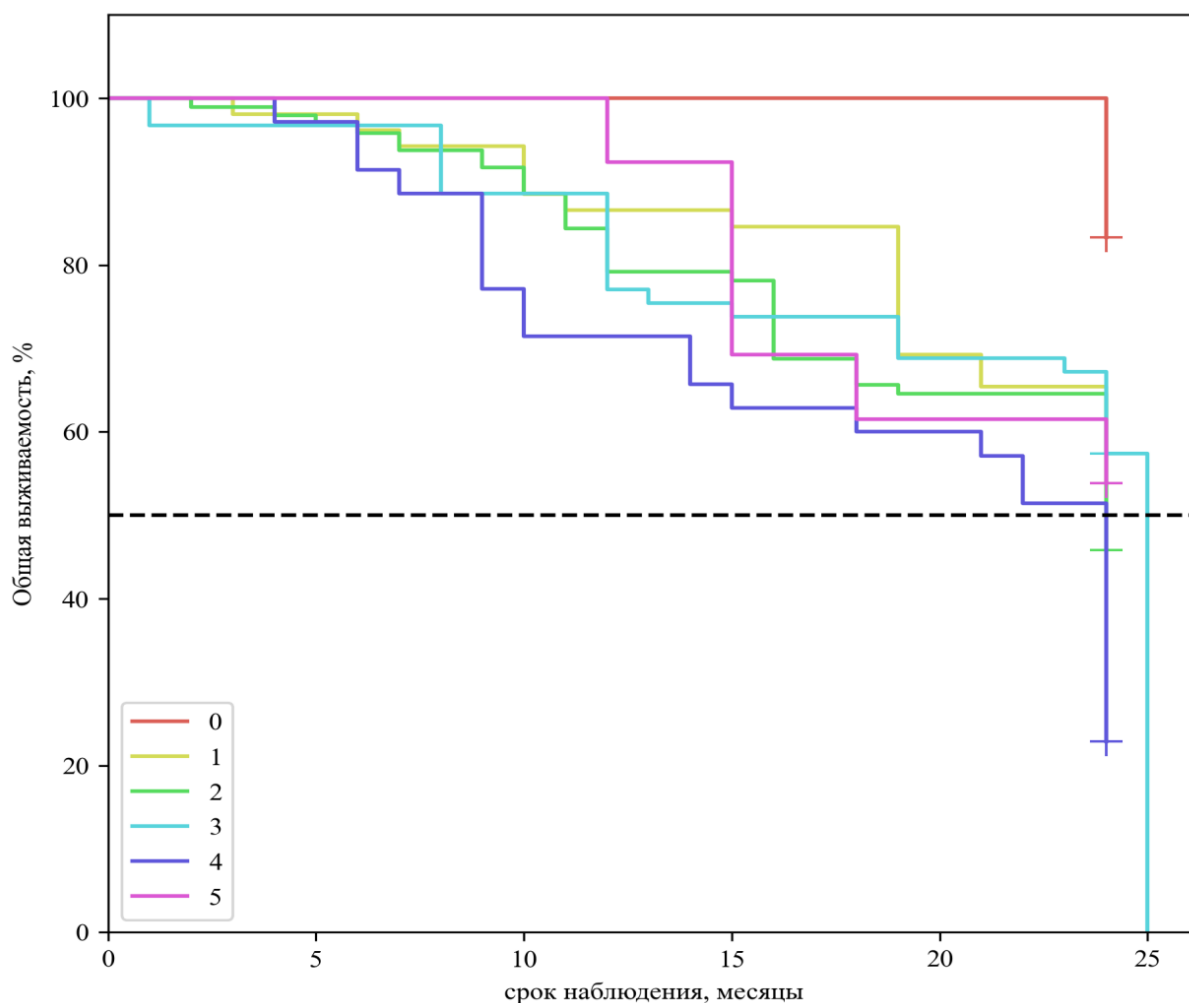


Рисунок 13 – Анализ общей выживаемости в зависимости от числа повторных госпитализаций

Значения общей выживаемости приведены в таблице 5, значения риска летального исхода представлены в таблице 6.

При анализе кривых выживаемости по медиана общей выживаемости в группе 1 не была достигнута к моменту завершения периода наблюдения. Аналогично, медиана выживаемости в группе 2 также не была достигнута, медиана срока дожития в группе показателя 3 составила 24 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 24– ∞ месяцев), медиана срока дожития в группе показателя 4 составила 25 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 24–25 месяцев), медиана срока дожития в группе показателя 5 составила 24 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 14–24 месяцев), в группе 6 медиана общей выживаемости не была достигнута к окончанию периода наблюдения (таблица 5).

Таблица 5 – Значения общей выживаемости

Срок наблюдения	Показатель 1		Показатель 2		Показатель 3		Показатель 4		Показатель 5		Показатель 6	
	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ
0,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0
5,0	100,0	100,0 – 100,0	98,1	87,1 – 99,7	96,9	90,6 – 99,0	96,7	87,5 – 99,2	97,1	81,4 – 99,6	100,0	100,0 – 100,0
10,0	100,0	100,0 – 100,0	88,5	76,1 – 94,6	88,5	80,3 – 93,5	88,5	77,4 – 94,4	71,4	53,4 – 83,5	100,0	100,0 – 100,0
15,0	100,0	100,0 – 100,0	84,6	71,6 – 92,0	78,1	68,5 – 85,1	73,8	60,8 – 83,0	62,9	44,8 – 76,5	69,2	37,3 – 87,2
20,0	100,0	100,0 – 100,0	69,2	54,8 – 79,9	64,6	54,1 – 73,2	68,9	55,6 – 78,9	60,0	42,0 – 74,0	61,5	30,8 – 81,8
25,0	83,3	27,3 – 97,5	53,8	39,5 – 66,2	45,8	35,7 – 55,4	0,0	0,0 – 0,0	22,9	10,8 – 37,6	53,8	24,8 – 76,0

Таблица 6 – Значения риска летального исхода

Срок наблюдения	Показатель 1		Показатель 2		Показатель 3		Показатель 4		Показатель 5		Показатель 6	
	Риск летального исхода	95% ДИ	Риск летального исхода	95% ДИ	Риск летального исхода	95% ДИ	Риск летального исхода	95% ДИ	Риск летального исхода	95% ДИ	Риск летального исхода	95% ДИ
0,0	0,0	0,0 – 0,0	0,0	0,0 – 0,0	0,0	0,0 – 0,0	0,0	0,0 – 0,0	0,0	0,0 – 0,0	0,0	0,0 – 0,0
5,0	0,0	0,0 – 0,0	1,9	0,3 – 12,9	3,1	1,0 – 9,4	3,3	0,8 – 12,5	2,9	0,4 – 18,6	0,0	0,0 – 0,0
10,0	0,0	0,0 – 0,0	11,5	5,4 – 23,9	11,5	6,5 – 19,7	11,5	5,6 – 22,6	28,6	16,5 – 46,6	0,0	0,0 – 0,0
15,0	0,0	0,0 – 0,0	15,4	8,0 – 28,4	21,9	14,9 – 31,5	26,2	17,0 – 39,2	37,1	23,5 – 55,2	30,8	12,8 – 62,7
20,0	0,0	0,0 – 0,0	30,8	20,1 – 45,2	35,4	26,8 – 45,9	31,1	21,1 – 44,4	40,0	26,0 – 58,0	38,5	18,2 – 69,2
25,0	16,7	2,5 – 72,7	46,2	33,8 – 60,5	54,2	44,6 – 64,3	100,0	100,0 – 100,0	77,1	62,4 – 89,2	46,2	24,0 – 75,2

Анализ показал, что 75-й процентиль общей выживаемости в группе 1 не был достигнут, 75-й процентиль общей выживаемости в группе показателя 2 составил 19 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 11–24 месяцев), 75-й процентиль общей выживаемости в группе показателя 3 составил 16 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 12–18 месяцев), 75-й процентиль общей выживаемости в группе показателя 4 составил 15 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 12–24 месяцев), 75-й процентиль общей выживаемости в группе показателя 5 составил 10 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 7–18 месяцев), 75-й процентиль общей выживаемости в группе показателя 6 составил 15 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 12– ∞ месяцев).

Анализ показал, что 25-й процентиль общей выживаемости в группе показателя 1 не был достигнут, 25-й процентиль общей выживаемости в группе показателя 2 не был достигнут, 25-й процентиль общей выживаемости в группе показателя 3 не был достигнут, 25-й процентиль общей выживаемости в группе показателя 4 составил 25 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 25–25 месяцы), в группе 5 25-й процентиль общей выживаемости составил 24 месяца (95% ДИ: 24– ∞), 25-й процентиль общей выживаемости в группе показателя 6 не был достигнут.

Из вышесказанного следует, что 50% пациентов групп 3 и 5 умерли через 24 месяца от начала наблюдения, а в 4 группе через 25 месяца. В других группах живы более 50%.

Кривые общей выживаемости в сравниваемых группах статистически значимо различались согласно тесту отношения правдоподобия ($p = 0,013$).

За 24 месяца наблюдения смертность составила 47,9% ($n = 126$) в группе I и 52,1% ($n = 137$) в группе II.

В результате ROC-анализа определено пороговое значение МК для прогнозирования летального исхода, соответствующее максимальному индексу Юдена. Оптимальной точкой разделения (cut-off point) являлась концентрация МК ≥ 519 мкмоль/л. При данном пороге чувствительность модели составила 62,8%, специфичность – 63,5%. Значения МК, равные или превышающие указанный порог, были статистически значимо ассоциированы с повышенным риском смертности в исследуемой когорте.

Отдельно был проведён анализ концентрации МК в зависимости от пола пациентов. Полученные данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Анализ мочевой кислоты в зависимости от группы пациентов

Показатель	Категории	МК			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	N	
Выжившие, умершие	Выжившие	484,25	386,50–563,05	126	<0,001*
	Умершие	589,00	470,00–723,10	137	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При сравнении уровня МК между пациентами мужского и женского пола были выявлены статически значимые различия ($p < 0,001$) (рисунок 14).

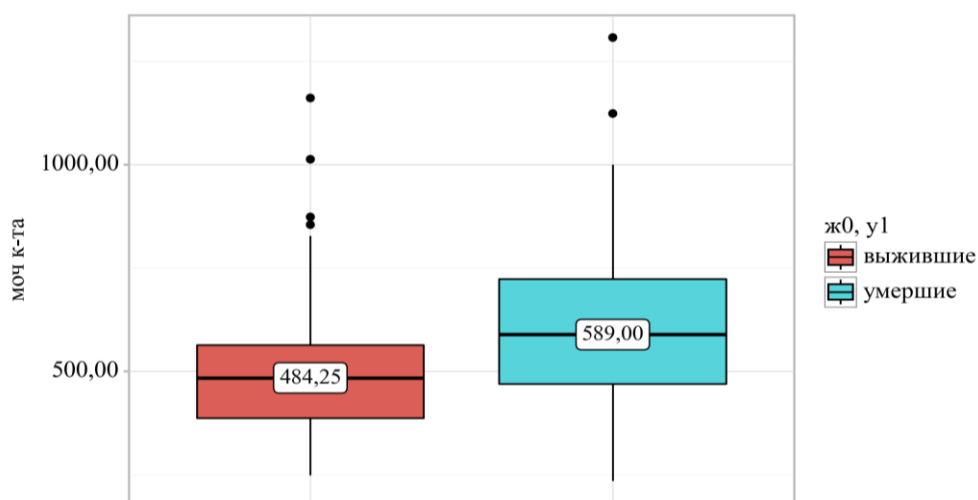


Рисунок 14 – Анализ уровня мочевой кислоты в зависимости от пола

Мы провели корреляционный анализ взаимосвязи концентраций МК и BNP (таблица 8).

Таблица 8 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи концентрацией мочевой кислоты и уровнем BNP

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	p	Теснота связи по шкале Чеддока	p
МК – BNP	0,312	Умеренная	<0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке связи BNP и МК была установлена умеренной тесноты прямая связь (рисунок 15).

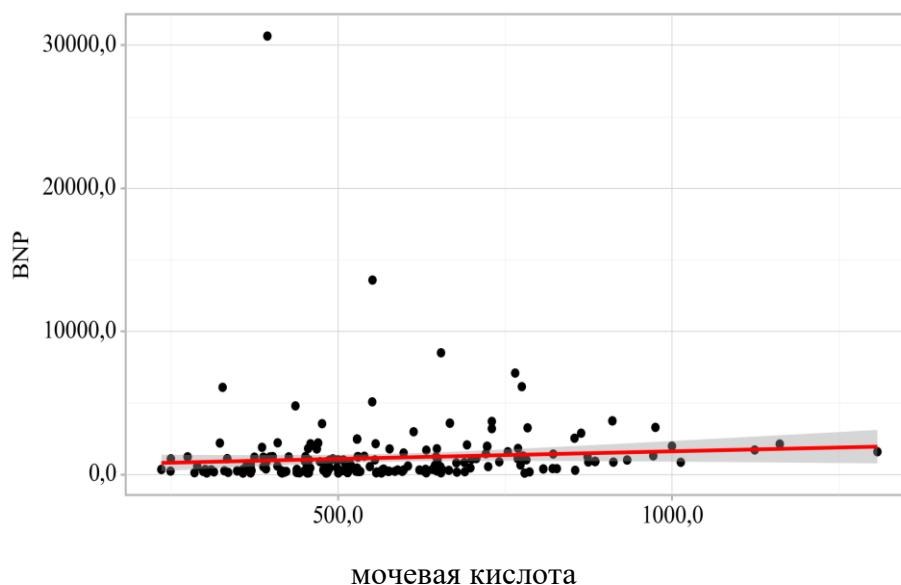


Рисунок 15 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость BNP от моче́вой кислоты

При увеличении МК на 1 мкмоль/л следует ожидать увеличение BNP на 1,06. Полученная модель объясняет 0,7% наблюдаемой дисперсии BNP.

3.2 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%.

Таким образом, гиперурикемия является важным независимым фактором риска неблагоприятного исхода у пациентов с ОДСН и может быть использована для стратификации риска.

Комбинированное использование биомаркеров МК и NTproBNP превосходит их изолированную оценку в стратификации краткосрочного риска неблагоприятных исходов при ОДСН, что подтверждает целесообразность применения мультимаркерной стратегии у данной группы пациентов.

3.3 Результаты проспективного исследования

Пациенты, включенные в исследование, исходно были сопоставимы по большинству параметров. Достоверной разницы по клинико-демографическим и инструментально-лабораторным показателям не выявлено (таблица 9). Медиана длительности пребывания пациентов в стационаре в группе приема аллопуринола составила 13 [12; 18] дней, в группе стандартной терапии – 14 [10; 15] дней, $p = 0,283$.

Таблица 9 – 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 9

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 ²	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
АЛТ, Ед/л	18,0 [14,0; 30,0]	20,0 [17,0; 43,5]	0,238
АСТ, Ед/л	21,0 [16,5; 25,5]	24,0 [17,75; 35,25]	0,170
СРБ, мг/л	4,60 [1,95; 14,15]	5,0 [2,3; 10,70]	0,791
Общий билирубин, мкмоль/л	23,60 [15,5; 28,8]	24,75 [17,53; 38,68]	0,382

Примечание: Данные опубликованы в статье [1]

В проспективную часть нашего исследования включены пациенты, рандомизированные на две группы по методу конвертов. Стоит отметить, что в группе приема аллопуринола исходное значение СКФ оказалось ниже, нежели в группе контроля.

Распределение основных этиологических факторов развития СН у в группах исследования: ИБС – 41,7% в обеих группах; КМП – 25,0% и 27,8%; клапанные пороки – 25,0% и 27,8%; ФП – 11,1% и 2,8%; АГ – 0% и 2,8% в группе стандартной терапии и аллопуринола и в группе сравнения (таблица 9).

Данные по этиологии острой декомпенсацией сердечной недостаточности представлены на рисунке 15.

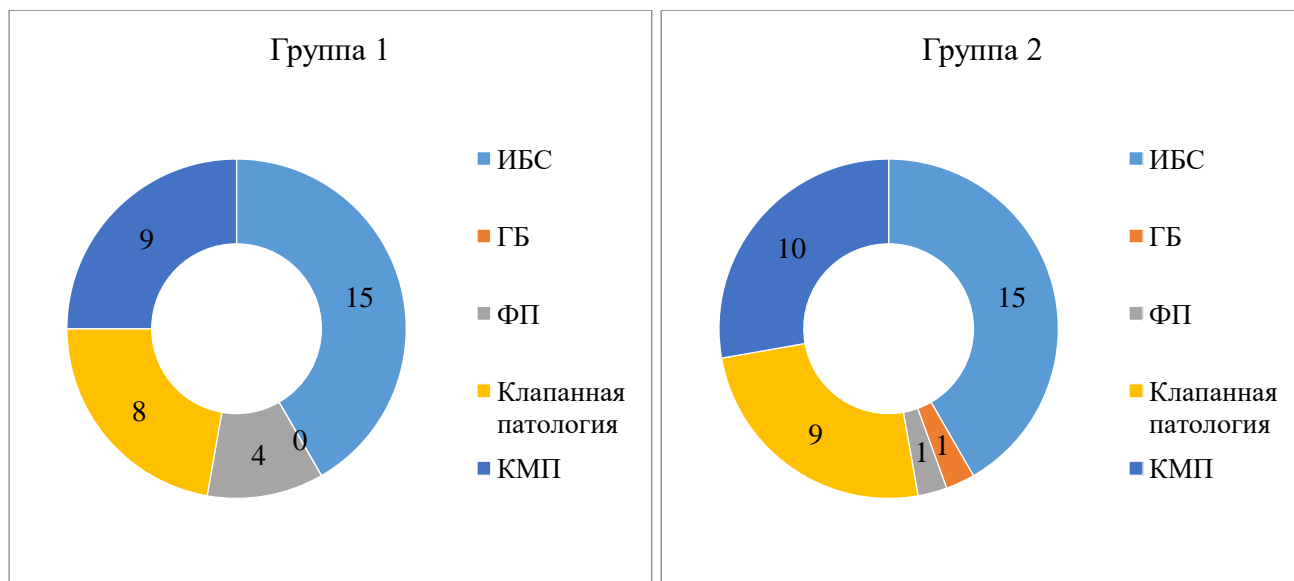


Рисунок 15 – Этиология острой декомпенсацией сердечной недостаточности

На протяжении госпитализации пациенты обеих групп получали одинаковую медикаментозную терапию, соответствующую последним рекомендациям РКО по ХСН, включающую блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы, антагонисты альдостерона, β -адреноблокаторы, при необходимости – петлевые диуретики внутривенно и/или перорально.

В среднем ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол в стартовой дозе 50 мг согласно уровню СКФ (рассчитанному по формуле СКD-EPI) назначался на второй день от момента госпитализации. Титрация дозы аллопуринола не проводилась ввиду недостижения референсных значений СКФ.

На фоне приема аллопуринола уже к моменту выписки пациентов из стационара отмечалось достоверное снижение уровня МК (исходно 510 [458,50;

563,00] мкмоль/л, при выписке 368 [329,5; 418,5] мкмоль/л ($p < 0,001$)), причем данный эффект аллопуринола удерживался и к 6-му месяцу наблюдения, когда уровень МК составил 366 [329,00; 400,50] мкмоль/л, $p < 0,001$. Следует отметить, что снижение уровня МК в группе приема аллопуринола было достоверно значимым по сравнению с группой контроля: исходно уровень МК составил 476,5 [450,25; 569,5] мкмоль/л по сравнению показателем при выписке 430 [362,25; 547,25] мкмоль/л, $p = 0,035$, при выписке по сравнению через 6 месяцев 463 [419,75; 519] мкмоль/л, $p = 0,042$) (рисунок 16).

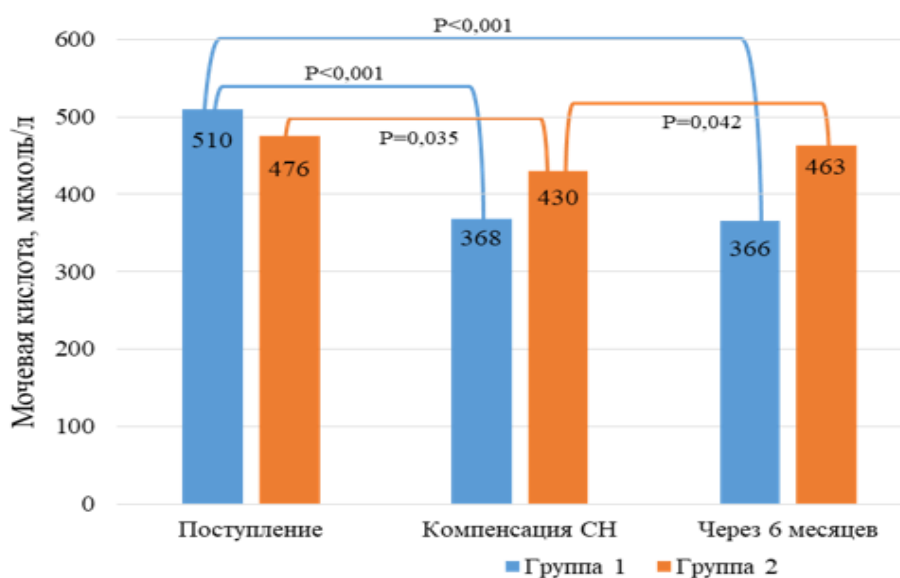


Рисунок 16 – Внутригрупповая динамика мочевой кислоты

Исходно уровень общего белка в двух группах был сопоставим (в группе приема аллопуринола общий белок составил 67 [61,55; 71,85] г/л, группа сравнения – 70,45 [63,58; 74,88] г/л, $p = 0,092$). При анализе уровня общего белка в группе приема аллопуринола не выявлено статистически значимых изменений ($p = 0,393$), в группе сравнения выявлены статистически значимые изменения ($p = 0,010$) за период исследования.

В ходе анализа альбумина в группе приема аллопуринола отмечались статистически значимые изменения ($p = 0,035$), в группе сравнения также были выявлены статистически значимые изменения ($p = 0,002$).

При анализе показателя КФК в обеих группах за период исследования отмечались статистически значимые изменения как в группе приема стандартной терапии и аллопуринола (исходно 74 [57; 108] Ед/л, при достижении компенсации СН 64 [46,5; 82,5] Ед/л, через 6 месяцев наблюдения 62 [13,5; 87,5] Ед/л, $p < 0,001$), так и в группе стандартной терапии (исходно 71 [55,75; 107,25] Ед/л, при достижении компенсации СН 62 [51; 82,5] Ед/л, через 6 месяцев наблюдения 67 [48,75; 117] Ед/л, $p < 0,001$), без достоверной разницы между группами ($p = 0,407$).

В процессе анализа калия крови в обеих группах не выявлены статистически значимые изменения за весь период исследования (группа приема аллопуринола $p = 0,857$, группа сравнения – $p = 0,346$). При проведении анализа показателя натрия крови в группе приема аллопуринола выявлены статистические изменения (исходно 141 [140; 143] ммоль/л, при достижении компенсации СН 141 [138,5; 142,5] ммоль/л, через 6 месяцев наблюдения 142 [140; 144] ммоль/л, $p = 0,040$), а в группе сравнения не удалось выявить статистически значимых изменений (исходно 141,5 [139; 143] ммоль/л, при достижении компенсации СН 141 [139; 143] ммоль/л, через 6 месяцев наблюдения 140,5 [139; 142] ммоль/л $p = 0,290$).

При приеме аллопуринола нами были выявлены статистически значимые изменения содержания мочевины в крови (исходно 8,2 [7,05; 11,3] ммоль/л, при достижении компенсации СН 8,2 [7; 10] ммоль/л, через 6 месяцев наблюдения 7,7 [7,05; 10,5] ммоль/л, $p = 0,002$). Также проведенный анализ показал, что в группе сравнения нам не удалось установить статистически значимых изменений (исходно 7,45 [6,05; 10,5] ммоль/л, при достижении компенсации СН 7,25 [5,75; 9] ммоль/л, через 6 месяцев наблюдения 7,2 [6,53; 8,7] ммоль/л, $p = 0,302$).

При проведении анализа показателя глюкозы крови в обеих группах не удалось выявить статистически значимых изменений (группа стандартной терапии и аллопуринола $p = 0,176$; группа стандартной терапии $p = 0,062$).

В ходе анализа показателя тропонина в группе приема стандартной терапии и аллопуринола было выявлено статистически значимое снижение (при поступлении 25,1 [15,45; 41,17] пг/мл, при достижении компенсации СН 20 [10,45; 43,1] пг/мл, через 6 месяцев наблюдения 14 [9,35; 28,85] пг/мл, $p < 0,001$),

и в группе сравнения также отмечалось статистически значимое снижение (при поступлении 26,6 [14; 38,35] пг/мл, при достижении компенсации СН 23 [11,85; 28,43] пг/мл, через 6 месяцев наблюдения 14 [10; 20] пг/мл, $p < 0,001$), без достоверной разницы между группами ($p = 0,995$).

При проведении анализа СОЭ в группе приема аллопуринола нам не удалось установить статистически значимых изменений (при включении в исследование 7 [3; 21] мм/час, к моменту выписки 10 [2,5; 16,5] мм/час, через 6 месяцев наблюдения 8 [2,5; 18] мм/час, $p = 0,368$), также в группе сравнения не удалось выявить статистически значимых изменений (при включении в исследование 5 [2,75; 16] мм/час, к моменту выписки 7 [2; 14] мм/час, через 6 месяцев наблюдения 4,5 [2; 15] мм/час, $p = 0,055$), без достоверной разницы при межгрупповом сравнении.

Анализ показал, что в группе приема аллопуринола не удалось установить статистически значимых изменений гемоглобина ($p = 0,201$). В процессе анализа в группе сравнения выявлены статистически значимые изменения ($p = 0,029$). При анализе в группе приема аллопуринола не удалось выявить статистически значимых изменений гематокрита ($p = 0,154$), а в группе сравнения отмечались статистически значимые изменения ($p = 0,019$).

В ходе анализа полученных данных в обеих группах установлены статистически достоверные изменения уровня креатинина (в группе приема стандартной терапии и аллопуринола исходно 115 [100; 122,95] мкмоль/л, при достижении компенсации СН 107,6 [95,9; 121,1] мкмоль/л, через 6 месяцев наблюдения 105 [96,5; 114,9] мкмоль/л, $p < 0,001$), в группе стандартной терапии исходно 113,5 [108,22; 120,25] мкмоль/л, при достижении компенсации СН 111 [103,62; 116] мкмоль/л, через 6 месяцев наблюдения 105,05 [99,05; 114,03] мкмоль/л, $p < 0,001$), без достоверной разницы между группами через 6 месяцев ($p = 0,863$). Следует отметить, что, к сожалению, исходно группы не были сопоставимы по СКФ, что не дает возможность сравнивать эти группы в последующем, тем не менее в обеих группах отмечался статистически значимый

рост СКФ как к моменту выписки пациентов из стационара (по достижении компенсации СН), так и через 6 месяцев наблюдения (рисунок 17).

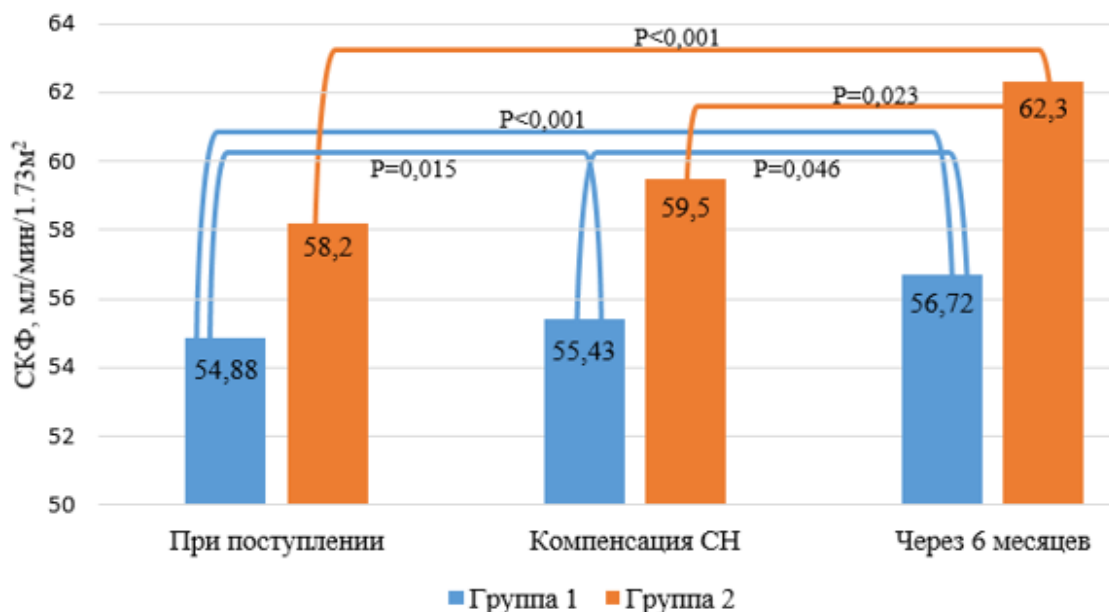


Рисунок 17 – Внутригрупповая динамика скорости клубочковой фильтрации

Примечание: Данные опубликованы в статье [1]

Интересным представлялось изучить возможное влияние аллопуринола на степень активности воспалительного процесса. Был выполнен анализ влияния аллопуринола на уровень СРБ по сравнению со стандартной терапией. В обеих группах были выявлены достоверные статистически значимые изменения СРБ уже при выписке из стационара (в группе приема аллопуринола $p = 0,002$, в группе сравнения $p = 0,001$) без достоверной разницы между группами, с тенденцией к более выраженным изменениям в группе аллопуринола) (рисунок 18).

При сравнении уровня NT-proBNP в двух группах установлены статистически значимые снижения (в группе стандартной терапии и аллопуринола 4358 [2514,5; 9272] пг/мл, при достижении компенсации СН 2197 [995,35; 3867] пг/мл, через 6 месяцев наблюдения 2114 [842,7; 3558] пг/мл, $p < 0,001$; в группе стандартной терапии 3750 [2386,5; 5168,25] пг/мл, при достижении компенсации СН 2196,5 [857,55; 3819,5] пг/мл, через 6 месяцев наблюдения 1641,5 [909,75; 2392] пг/мл, $p < 0,001$), без статистически значимых различий между обеими группами ($p = 0,476$) (рисунок 19).

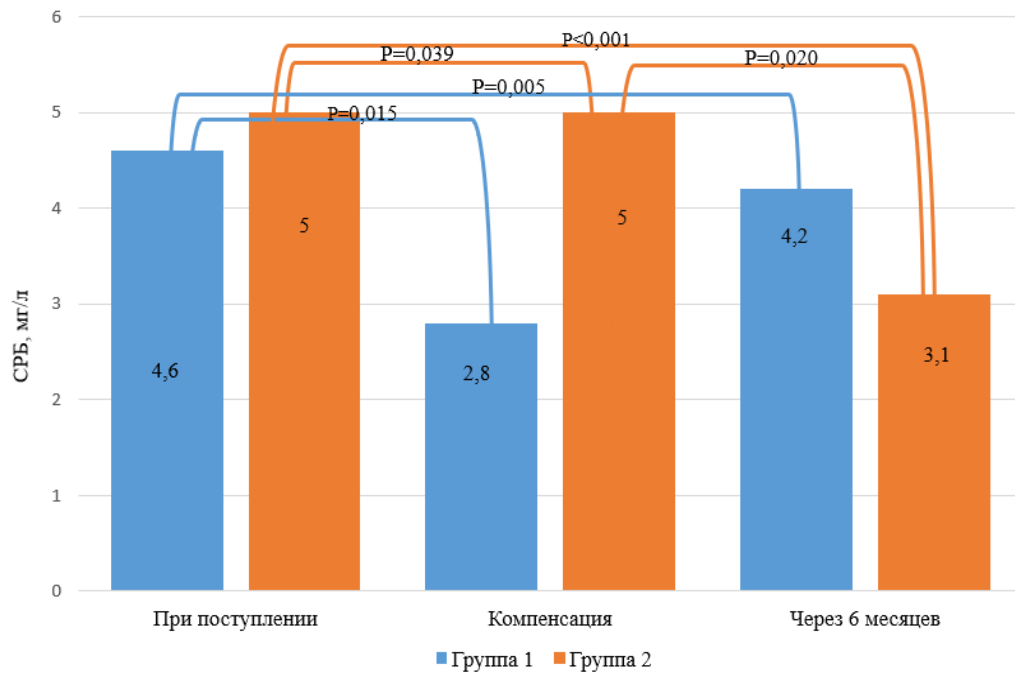


Рисунок 18 – Внутригрупповая динамика С-реактивного белка

Примечание: Данные опубликованы в статье [1]

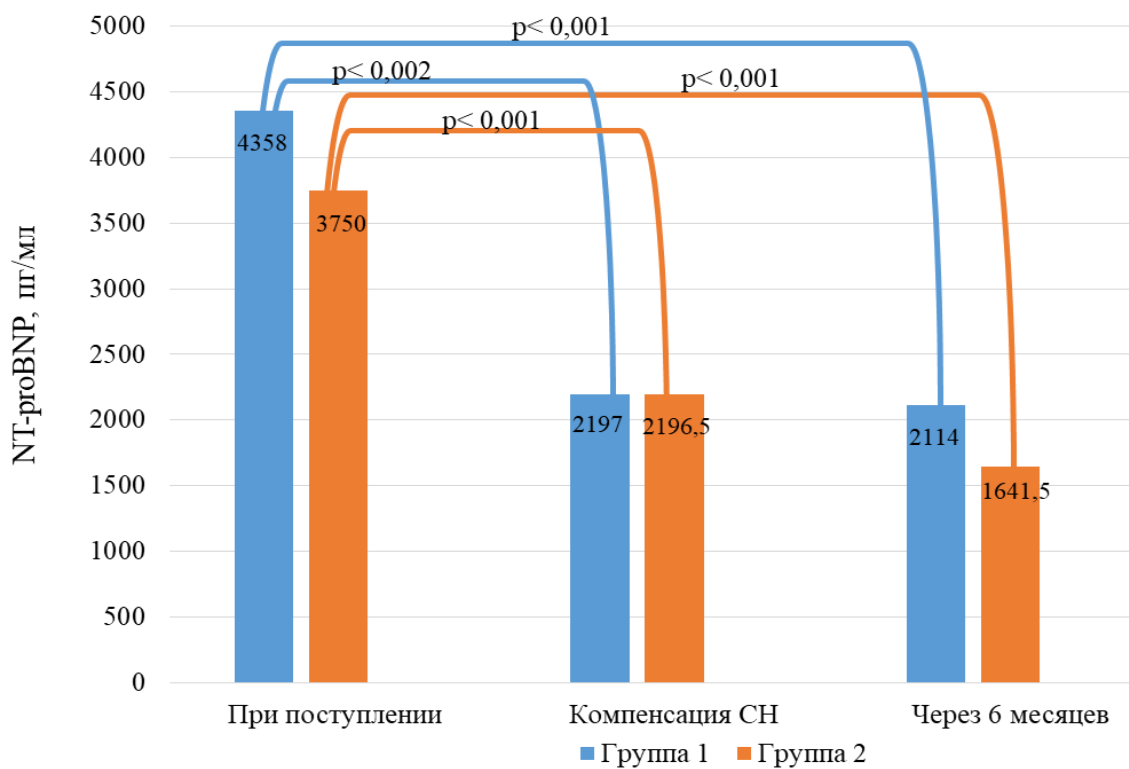


Рисунок 19 – Внутригрупповая динамика NT-proBNP

Примечание: Данные опубликованы в статье [1]

При анализе эхокардиографических показателей при наблюдении в обеих группах достоверно увеличилась ФВ ЛЖ (в группе приема стандартной терапии и аллопуринола $p = 0,006$, в группе сравнения $p < 0,001$, рисунок 20), уменьшалась НПВ (в обеих группах $p < 0,001$, рисунок 21) и уменьшалась СДЛА (в группе приема аллопуринола $p = 0,003$, в группе сравнения $p < 0,001$, рисунок 22), без достоверной разницы между группами.

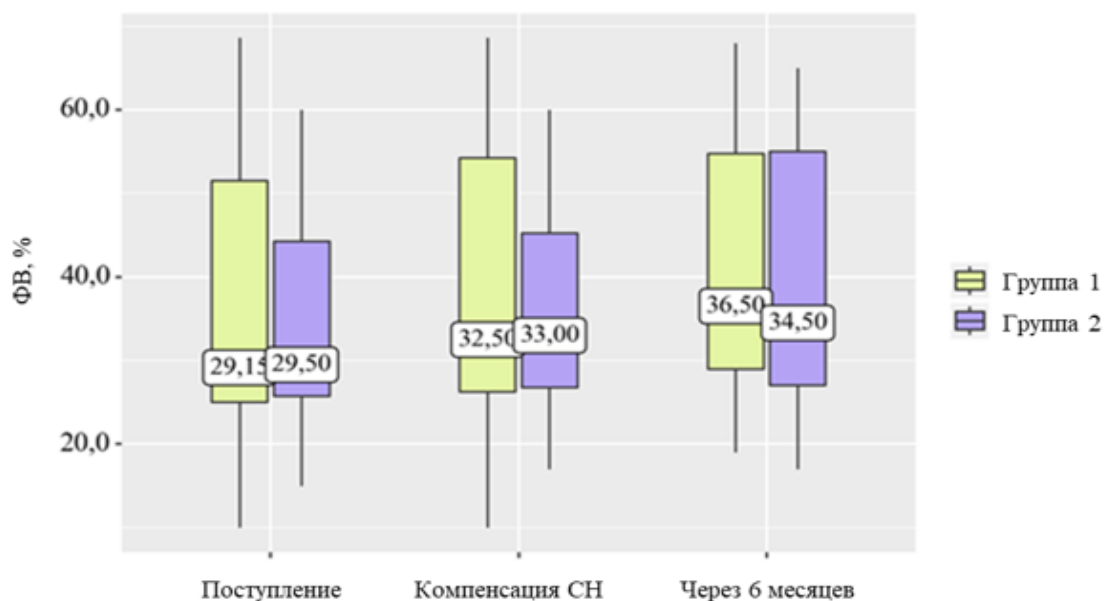


Рисунок 20 – Анализ динамики фракции выброса левого желудочка

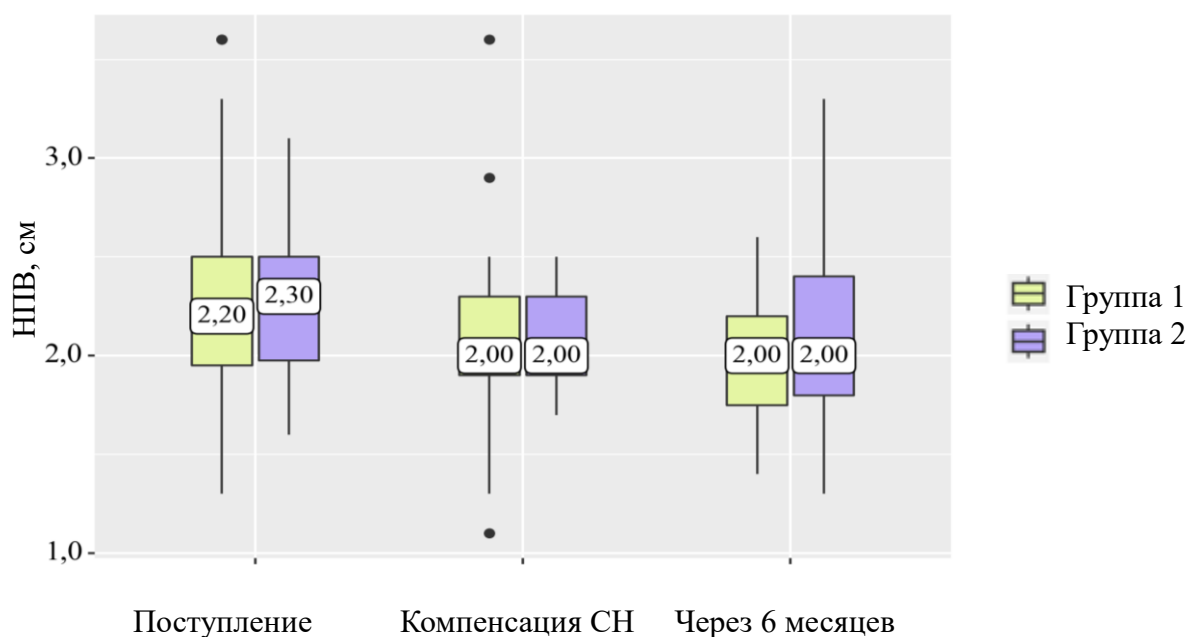


Рисунок 21 – Анализ динамики диаметра нижней полой вены

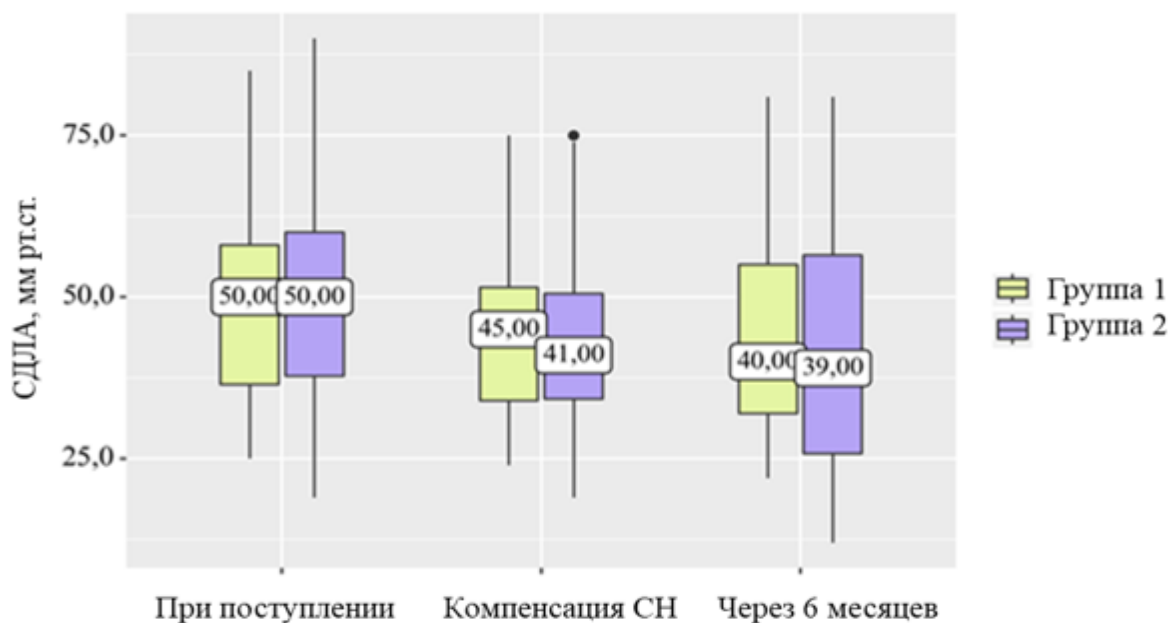


Рисунок 22 – Внутригрупповая динамика систолического давления в легочной артерии

Примечание: Данные опубликованы в статье [1]

При сравнении ОЛП статистически значимых различий между группами не выявлено (в группе 1 – $p = 0,540$, в группе 2 – $p = 0,054$). Анализ объемных показателей ЛЖ показал, что статистически значимых изменений показателей КДО ЛЖ (в группе 1 – $p = 0,950$, в группе 2 – $p = 0,933$) и КСО (в группе 1 – $p = 0,717$, в группе 2 – $p = 0,411$) не выявлено.

При сравнении площади ПП в обеих группах выявлены статистически значимые уменьшения (в группе 1 – $p = 0,026$, в группе 2 – $p = 0,007$), без достоверной разницы при межгрупповом сравнении ($p = 0,703$).

С целью оценки толерантности к физической нагрузке оценивался ТШХ (рисунок 23). На фоне проводимой активной мочегонной терапии отмечалось значительное увеличение дистанции теста ходьбы в обеих группах ($p < 0,001$), и значимой разницы между группами выявлено не было. С целью оценки клинической эффективности оценивалась степень выраженности одышки, которая оценивалась по модифицированной шкале Борга. Отмечалось значимое улучшение данного показателя в обеих группах, однако следует отметить, что в группе

аллопуринола было отмечено более значимое улучшение на конечном этапе ($p = 0,005$) по сравнению с группой стандартной терапии (рисунок 24).

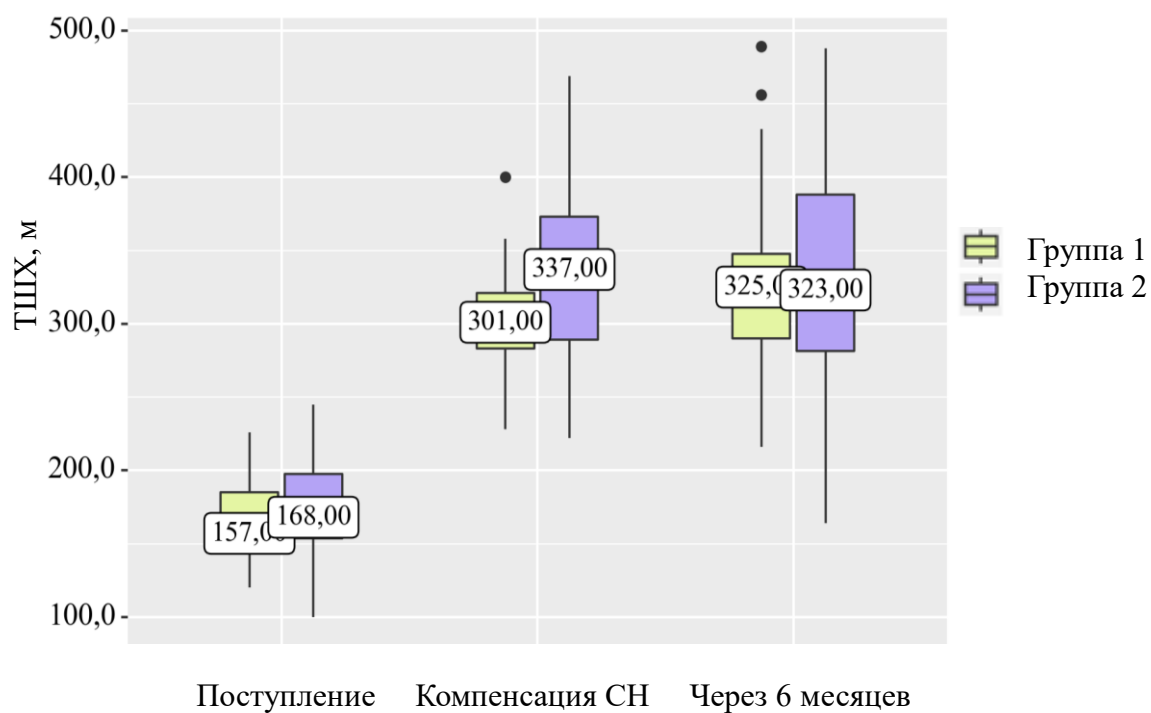


Рисунок 23 – Анализ динамика теста шестиминутной ходьбы

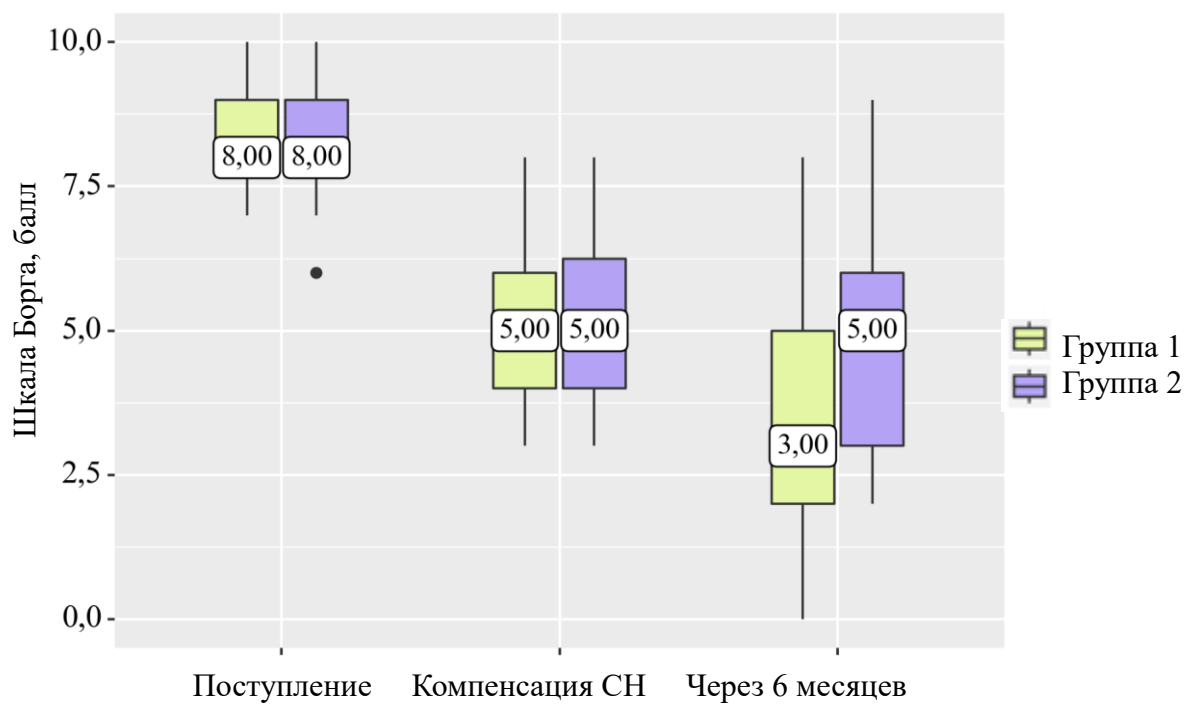


Рисунок 24 – Анализ динамики шкалы Борга

Нами был проведен дополнительный анализ по оценке функции печени. На фоне приема аллопуринола в обеих группах отмечалось улучшение функции печени, снижение общего билирубина в группе приема аллопуринола при поступлении – 23,6 [15,5; 28,8] мкмоль/л, к моменту выписки – 18 [15,5; 25,6] мкмоль/л, через 6 месяцев наблюдения 19,5 [13,85; 22,05] мкмоль/л, $p = 0,012$; в группе сравнения – 24,75 [17,53; 38,68] мкмоль/л, к моменту выписки – 22,45 [16,95; 31,5] мкмоль/л, через 6 месяцев наблюдения – 19,5 [17,18; 25,98] мкмоль/л, $p = 0,068$) (рисунок 25); снижение АЛТ (в группе приема аллопуринола при поступлении – 18 [14; 30] Ед/л, к моменту выписки – 19 [12,5; 26] Ед/л, через 6 месяцев наблюдения 16 [12,5; 25,5] Ед/л, $p = 0,03$; в группе сравнения – 20 [17; 43,5] Ед/л, к моменту выписки – 23,5 [14; 30,5] Ед/л, через 6 месяцев наблюдения – 19 [13; 25] Ед/л, $p = 0,004$); снижение АСТ (в группе приема аллопуринола при поступлении – 21 [16,5; 25,5] Ед/л, к моменту выписки – 20 [17; 26,5] Ед/л, через 6 месяцев наблюдения – 21 [16; 28] Ед/л; в группе сравнения – 24 [17,75; 35,25] Ед/л, к моменту выписки – 24 [17; 33] Ед/л, через 6 месяцев наблюдения – 22 [18; 29] Ед/л, $p = 0,431$) (рисунок 26), при этом достоверной межгрупповой разницы выявлено не было.

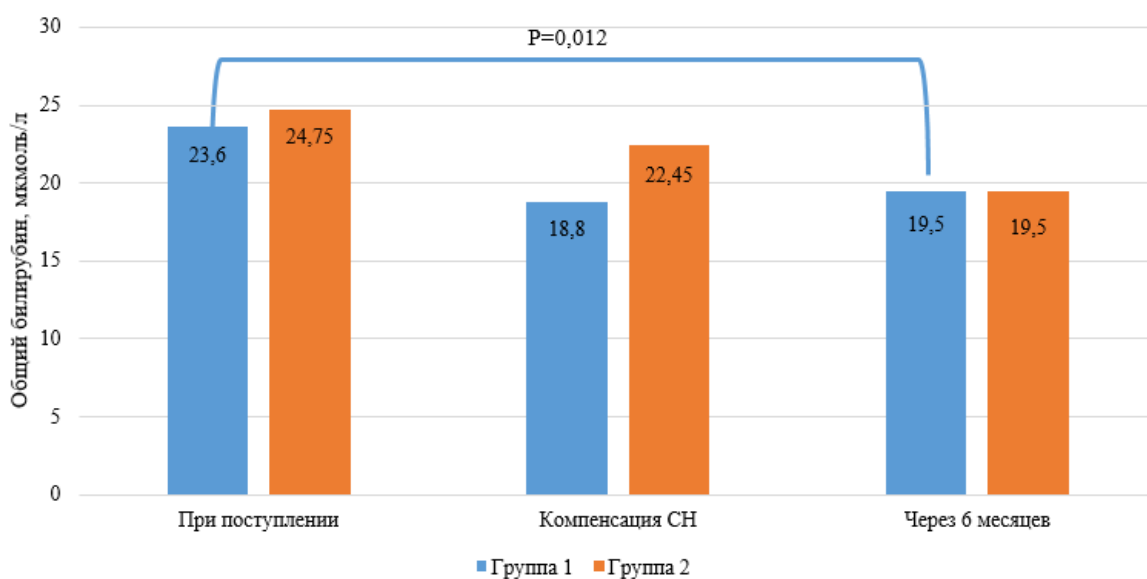


Рисунок 25 – Анализ внутригрупповой динамики общего билирубина

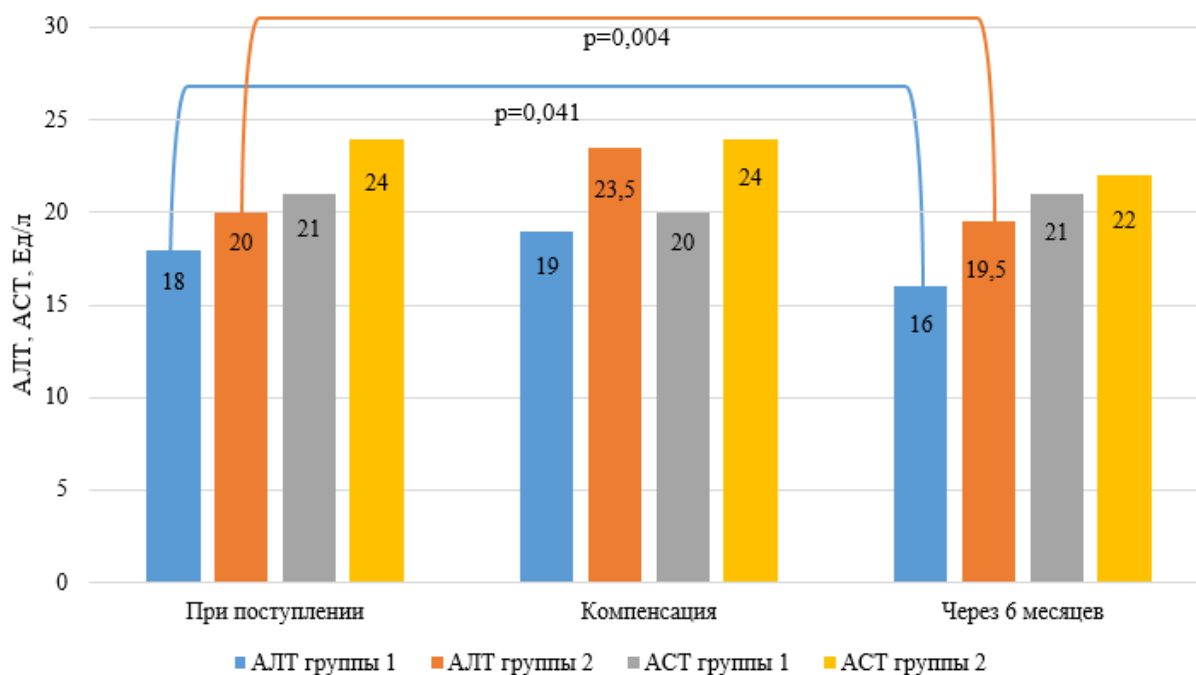


Рисунок 26 – Анализ динамики аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы

Примечание: Данные опубликованы в статье [1]

За 6 месяцев наблюдения отмечались повторные госпитализации по причине ОДСН в обеих группах, количество их было одинаковым ($0,5 \pm 0,5$ против $0,5 \pm 0,5$, $p = 0,1$).

Проведен анализ прогнозирования мгновенного риска наступления события в определенный момент времени и оценка влияния аллопуринола на этот риск. Анализ показал, что медиана срока бессобытийного дожития в группе аллопуринола составила 174 дня от начала наблюдения (95% ДИ: 118– ∞ дней), медиана в группе плацебо составила 168 дней от начала наблюдения (95% ДИ: 101– ∞ дней). Риски наличия госпитализаций и смертности в зависимости от влияния назначения аллопуринола были сопоставимы ($HR = 1,050$; 95% ДИ 0,556–1,983, $p = 0,881$) по сравнению с группой контроля (рисунок 27).

Статистический анализ не выявил значимой взаимосвязи между уровнем МК в сыворотке крови и риском повторной госпитализации у пациентов сравниваемых групп ($p = 0,081$).

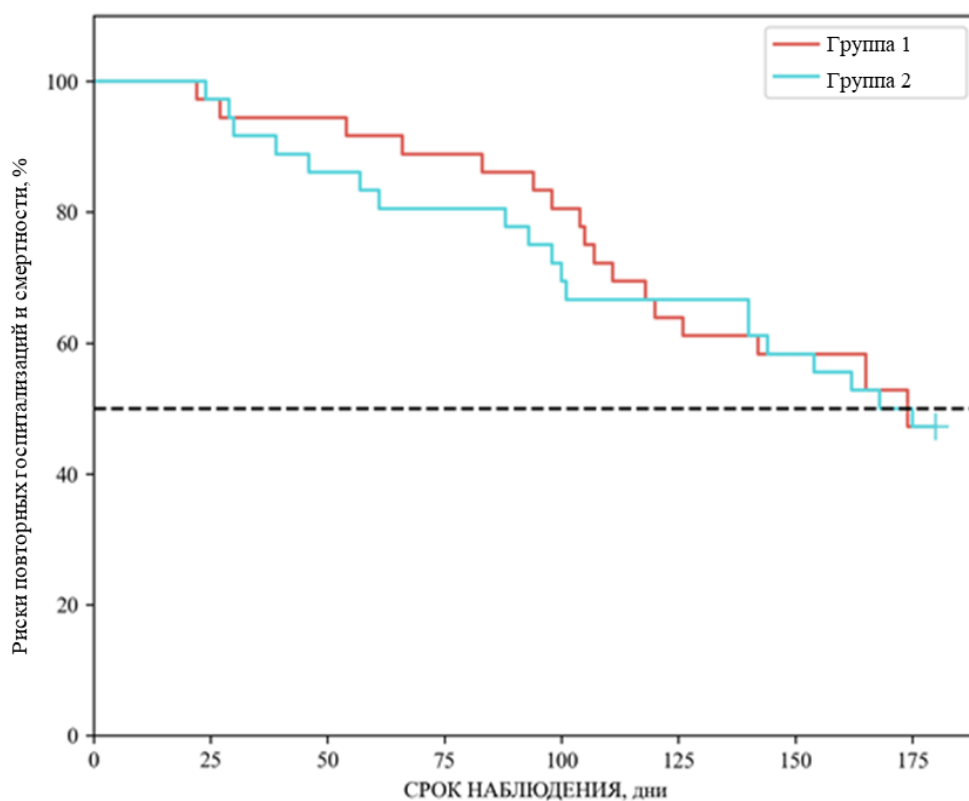


Рисунок 27 – Кривая рисков повторных госпитализаций и смертности

Примечание: Данные опубликованы в статье [1]

При оценке дискриминационной способности отсутствия госпитализаций от уровня МК с помощью ROC-анализа были получены следующие данные (рисунок 28).

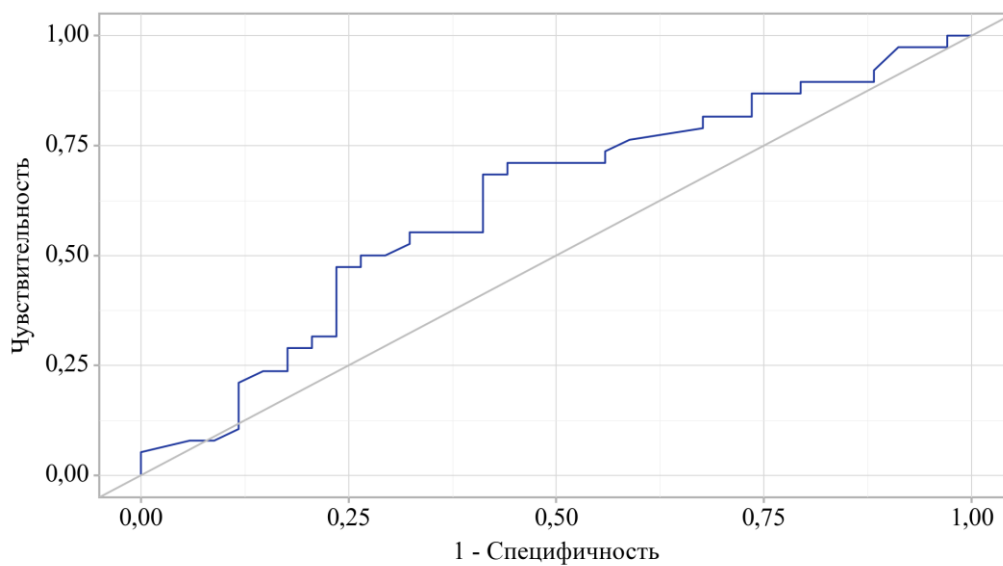


Рисунок 28 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность мочевого кислоты при прогнозировании госпитализаций

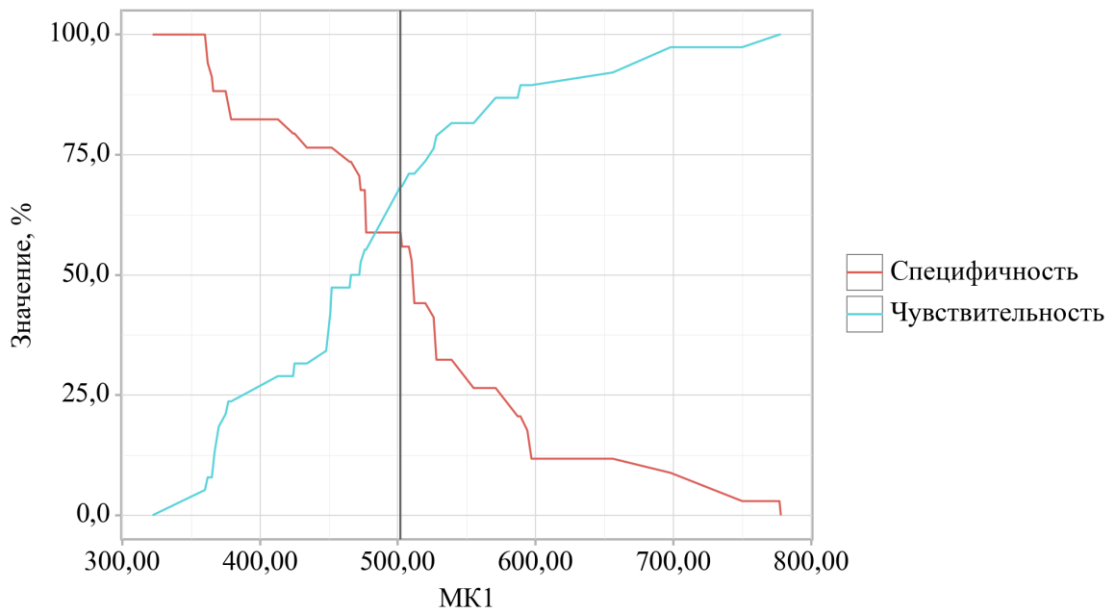


Рисунок 29 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности госпитализаций

В результате анализа установлено пороговое значение концентрации МК в сыворотке крови, равное 502,0 мкмоль/л, которое соответствовало наивысшему значению индексу Юдена. Величина МК ниже данного порогового уровня ассоциировалась с отсутствием повторных госпитализаций. Чувствительность и специфичность прогностической модели, основанной на данном пороге, составили 68,4% и 58,8% соответственно.

В результате анализа оптимальным пороговым значением концентрации МК для прогнозирования отсутствия повторных госпитализаций была определена величина 502,0 мкмоль/л, соответствующая максимальному индексу Юдена. Прогностическая модель, использующая данный критерий ($МК < 502,0$ мкмоль/л), показала чувствительность 68,4% и специфичность 58,8%.

Динамика уровня NT-proBNP в обеих группах

Заключительное определение концентрации NT-proBNP было проведено через 6 месяцев. В обеих группах получено статистически значимое снижение (в группе стандартной терапии и аллопуринола 4358 [2514,5; 9272] пг/мл, при достижении компенсации СН 2197 [995,35; 3867] пг/мл, через 6 месяцев наблюдения 2114 [842,7; 3558] пг/мл, $p < 0,001$; в группе стандартной терапии 3750

[2386,5; 5168,25] пг/мл, при достижении компенсации СН 2196,5 [857,55; 3819,5] пг/мл, через 6 месяцев наблюдения 1641,5 [909,75; 2392] пг/мл, $p < 0,001$), без статистически значимых различий между обеими группами при межгрупповом сравнении ($p = 0,476$) (рисунок 17).

Заключение

Повышенная концентрация МК является важным патофизиологическим фактором, ассоциированным с развитием ряда хронических заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых и почечных патологий. Установлено, что у пациентов с СН уровень сывороточной МК зачастую превышает нормальные значения, что обоснованно требует систематического мониторинга данного биохимического показателя с целью достижения целевых уровней. Учитывая индивидуальные особенности образа жизни, наличие сопутствующих заболеваний и клиническую тяжесть состояния, коррекция уровня МК должна осуществляться в рамках персонализированной терапии.

Кроме того, возможность раннего применения ингибиторов ксантиноксидазы у данной категории пациентов представляет интерес с точки зрения профилактики и контроля прогрессирования патологического процесса. Для уточнения эффективности и безопасности данной стратегии необходимы дополнительные масштабные, проспективные рандомизированные исследовательские работы, направленные на подтверждение клинической выгоды и обоснованность внедрения таких подходов в стандартные протоколы лечения.

3.4 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.

Добавление аллопуринола к стандартной терапии не ассоциировалось со статистически значимым улучшением ключевых прогностических показателей по сравнению с применением только стандартной терапии. Не было выявлено достоверных межгрупповых различий в динамике уровня NT-proBNP, 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 корректирует 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.

3.5 Выживаемость

В течение 6 месяцев наблюдения был отмечен один летальный случай вследствие развития ОДСН на фоне низкой приверженности к лечению, в группе сравнения летального случая не отмечалось.

3.6 Безопасность применения аллопуринола

Нами проведен анализ безопасности назначения аллопуринола пациентам с ОДСН, ГУ, сниженной СКФ. В выборку включены 36 пациентов с ОДСН II-IV ФК, у которых показатели NT-proBNP превышали 300 пг/мл или BNP – 100 пг/мл, ГУ, сниженной фильтрационной функцией почек. Средний возраст пациентов составил

71,6 ± 9,8 лет, из них 72% были представителями мужского пола. Исследование проведено на базе специализированного кардиологического стационара: все пациенты получали лечение в отделении заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Целью настоящего исследования была оценка безопасности и клинической эффективности стандартной терапии (иАПФ/БРА/АРНИ, иНГКТ-2, б-блокаторы, АМКР) в сочетании с ранним назначением ингибитора ксантиноксидазы – аллопуринола. Перед включением все пациенты дали информированные согласия на участие в исследовании. В первые дни госпитализации всем пациентам назначался аллопуринол в дозе 50 мг.

У пациентов наблюдалась гетерогенность по этиологии и фенотипу СН (таблица 10).

Таблица 10 – Характеристика группы

Клиническая характеристика группы (n = 36)	N (%)
Мужской пол	26 (72)
Возраст, лет	71,6 ± 9,8
ФВ	
- сохранная	16 (44)
- промежуточная	2 (6)
- сниженная	18 (50)
Факторы риска	
АГ	29 (80)
СД 2	8 (22)
Ожирение	8 (22)
Курение	11 (31)
Койко-день, дни	14,7 ± 5,7
Впервые выявленная ХСН	3 (8)
ТБКА	12 (33)
КШ	4 (11)
ЖТ в анамнезе	8 (22)
ФП/ТП	24 (67)

Продолжение таблицы 10

Клиническая характеристика группы (n = 36)	N (%)
ОНМК/ТИА в анамнезе	4 (11)
ХОБЛ	4 (11)
ИКД/СРТД	7 (19)
Анемия	15 (42)
Длительность ХСН, годы	2 [1; 5]
Доза диуретика на старте лечения	40 [40; 80]
Прием диуретика до госпитализации	26 (72)
Частота назначения АМКР	
Доза АМКР	50 [50; 75]
Частота назначения иАПФ	
Доза иАПФ	5 [2,5; 10]
Частота назначения АРНИ	
Доза АРНИ	100 [100; 150]
Частота назначения	
Доза БРА	50 [12,5; 75]
Частота назначения	
Доза бета-блокаторов	2,5 [2,5; 5]
Этиология ХСН	
ИБС	15 (42)
КМП	9 (25)
Пороки сердца	8 (22)
ФП	4 (11)

Примечание: Данные опубликованы в статье [1]

Критериями включения были госпитализация по причине ОДСН, подтвержденное повышенным уровнем NT-proBNP (>300 пг/мл) или BNP (>100 пг/мл), ГУ (МК >360 мкмоль/л), сниженная почечная функция (СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м², расчет по формуле СКD-EPI), отсутствие приема аллопуринола в предшествующем периоде и анамнез подагры. В ходе исследования оценивались концентрации МК в крови, показатели электролитного баланса (калий), маркеры миокардиальной и системной активности (тропонин, С-реактивный белок), а также функциональные параметры посредством трансторакальной ЭхоКГ и ТШХ.

Ингибитор ксантиноксидазы – аллопуринол назначался на второй день госпитализации. В ходе исследования было установлено, что назначение аллопуринола в ходе госпитализации у пациентов с ОДСН и сопутствующей ГУ безопасно и сопровождается положительной динамикой клинико-лабораторных и функциональных показателей. Средняя длительность стационарного пребывания составила $14,7 \pm 5,7$ дней. По мере достижения компенсации СН отмечалось статистически значимое улучшение ФВ ЛЖ с 30 [25; 53]% до 34 [27; 55]% ($p = 0,0002$), уменьшение НПВ с 2,3 [2; 2,5] см до 2 [1,9; 2,4] см ($p = 0,0002$) и снижение СДЛА с $50 \pm 14,8$ до $44 \pm 13,2$ мм рт. ст. ($p = 0,0001$).

Лабораторные показатели демонстрировали значительное снижение уровня NT-proBNP с 509 [460; 563] пг/мл до 384 [330; 418] пг/мл ($p < 0,0001$) и снижение концентрации МК с 509 [460; 563] мкмоль/л до 384 [330; 418] мкмоль/л ($p < 0,0001$). В исследуемой группе отмечено улучшение показателей функции почек: снижение мочевины ($p = 0,01$), в то время как изменение уровня креатинина не достигло статистической значимости ($p = 0,11$). Одновременно отмечено статистически значимое улучшение СКФ при поступлении (55,22 [44,92; 57,82] мл/мин/1,73 м²) и при достижении компенсации СН (55,34 [45,87; 64,62] мл/мин/1,73 м²; $p = 0,005$) (таблица 11).

Таблица 11 – Лабораторные показатели

Показатель	При поступлении	При достижении компенсации	P
МК, мкмоль/л	509 [460; 563]	384 [330; 418]	<0,0001
Калий, ммоль/л	4,5 \pm 0,5	4,4 \pm 0,47	0,51
Креатинин, мкмоль/л	113 [91; 123]	107 [92; 121]	0,11
СКФ, мл/мин/1,73м²	55,22 [44,92; 57,82]	55,34 [45,87; 64,62]	0,005
Натрий, ммоль/л	141 [140; 143]	141 [138; 143]	0,27
NT-proBNP, пг/мл	3972 [2322; 9272]	2132 [983; 3867]	0,0001
АЛТ, Ед/л	18 [14; 30]	18 [13; 26]	0,12
Альбумин, г/л	41 [39; 43]	41 [39; 42]	0,6
АСТ, Ед/л	21 [16; 26]	20 [17; 26]	0,25

Продолжение таблицы 11

Показатель	При поступлении	При достижении компенсации	P
Гемоглобин, г/дл	13,3 ±2,1	13,5 ±2,3	0,6
Гематокрит, %	40,2 ±6	40 ±7,6	0,6
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,6;6]	4,9 [4,5; 5,3]	0,13
КФК, Ед/л	73 [55; 108]	63 [47; 83]	0,0011
Мочевина, ммоль/л	8,4 [7; 11]	8,3 [7; 10]	0,01
Общий белок, г/л	67 [62; 72]	68 [64; 73]	0,22
Общий билирубин, мкмоль/л	23,2 [15,5; 28,8]	18,5 [15; 25,6]	0,025
СОЭ, мм/час	10 [3; 22]	10 [2; 19]	0,5
СРБ, мг/л	4,3 [2; 14,2]	2,8 [1,1; 11,2]	0,036
ТШХ, м	158 [149; 185]	301 [283; 321]	<0,0001
Тропонин I, пг/мл	24,6 [15; 41]	20 [10,5; 43]	0,08

Примечание: Данные опубликованы в статье [1]

На фоне проводимой терапии выявлено статистически значимое снижение уровня СРБ ($p = 0,036$), что, вероятно, обусловлено как клинической ремиссией СН, так и уменьшением системного окислительного стресса под влиянием аллопуринола. Методика теста с 6-минутной ходьбой продемонстрировала увеличение дистанции с 158 [149; 185] м до 301 [283; 321] м ($p < 0,0001$).

Объективно по эхокардиографическим данным наблюдалось достоверно значимое улучшение ФВ ЛЖ ($p = 0,0002$); при этом размеры и объемы левых камер в динамике не изменялись статистически значимо. В то же время было отмечено снижение СДЛА с $50 \pm 14,8$ до $44 \pm 13,2$ мм рт. ст., $p = 0,0001$, и уменьшение диаметра НПВ ($p = 0,0002$) (таблица 12). За период наблюдения, включающий 13 [11; 16] койко-дней, побочные реакции, такие как диспепсия, диарея, повышение печеночных ферментов, нарушения вкусовых ощущений или аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, гиперемия), не зарегистрированы.

Таблица 12 – Эхокардиографические показатели

Эхокардиографические показатели	При поступлении	При достижении компенсации	P
КДО, мл	193 ±78	193 ±81	0,72
КДР, см	6,1 ±1	6,1 ±1	0,19
КСО, мл	131 ±72	129 ±73	0,45
КСР, см	4,9 ±1,3	4,7 ±1,5	0,17
ЛП, см	5 ±0,7	5 ±0,7	0,57
НПВ, см	2,3 [2; 2,5]	2 [1,9; 2,4]	0,0002
ОЛП, мл	120 ±39	119 ±39	0,18
ПЗР, см	3,2 ±0,5	3,1 ±0,5	0,32
СДЛА, мм рт. ст.	50 ±14,8	44 ±13,2	0,0001
ФВ, %	30 [25; 53]	34 [27; 55]	0,0002

Примечание: Данные опубликованы в статье [1]

Полученные данные позволяют заключить, что раннее назначение аллопуринола пациентам ОДСН, ГУ, ХБП характеризуется благоприятным профилем безопасности. Кроме того, терапия аллопуринолом ассоциирована с рядом положительных эффектов: улучшением систолической функции миокарда, снижением МК, а также уменьшением концентрации системных маркеров воспаления и оксидативного стресса. Эти данные дополняют существующие представления о комплексной терапии ОДСН и почечной дисфункции у данной категории пациентов.

Среднее количество дней, проведенных в стационаре, составила 14,7 ±5,7.

По достижении компенсации СН (13 [11; 16] койко-дней) наблюдался статистически значимый прирост ФВ ЛЖ (с 30 [25; 53] до 34 [27; 55]%, $p = 0,0002$), значимое уменьшение размера НПВ (с 2,3 [2; 2,5] см до 2 [1,9; 2,4] см, $p = 0,0002$), снижение систолического давления в легочной артерии (с 50 ±14,8 мм рт. ст. до 44 ±13,2 мм рт. ст., $p = 0,0001$).

В таблице 2 представлена динамика лабораторных показателей на фоне приема аллопуринола в дозе 50 мг. При сравнении пациентов по уровню

NT-proBNP были установлены статистически значимые различия ($p = 0,0001$). Уровень NT-proBNP при достижении компенсации был существенно ниже, чем при поступлении. Также отмечалось статистически значимое снижение уровня МК с концентрации 509 [460; 563] мкмоль/л до 384 [330;418] мкмоль/л ($p < 0,0001$). За период наблюдения на фоне приема аллопуринола отмечено благоприятное влияние на функцию почек: снижение мочевины ($p = 0,01$), однако при этом достоверного снижения креатинина не отмечено ($p = 0,11$).

Тем не менее в ходе анализа групп были установлены статистически значимые изменения СКФ, исходно при поступлении 55,22 [44,92; 57,82] мл/мин/1,73м², при достижении компенсации 55,34 [45,87; 64,62] мл/мин/1,73 м², $p = 0,005$.

На фоне проводимого лечения отмечено снижение концентрации С-реактивного белка ($p = 0,036$), что могло быть обусловлено как компенсацией ХСН, так и уменьшением окислительного стресса на фоне лечения аллопуринолом.

Также статистически значимо увеличивалась дистанция теста с 6-минутной ходьбой с 158 [149; 185] м до 301 [283;321] м, $p < 0,0001$.

В течение наблюдения (13 [11; 16] койко-дней) отмечено изменение эхокардиографических показателей сердца, значимое улучшение ФВ ЛЖ ($p = 0,0002$), однако не было выявлено статистически значимых изменений размеров и объемов левых камер сердца по результатам трансторакальной ЭхоКГ. Закономерно отмечалось уменьшение СДЛА (средняя при поступлении $50 \pm 14,8$ мм рт. ст., при выписке $44 \pm 13,2$ мм рт. ст.; $p = 0,0001$) и уменьшение НПВ ($p = 0,0002$) (табл. 10).

Побочных реакций, таких как диспептические явления, диарея, повышение печеночных ферментов, нарушение вкусовых ощущений, в том числе аллергических реакций (кожная сыпь, зуд, гиперемия), за период наблюдения не отмечено.

Раннее назначение ингибитора КСО – аллопуринола при ОДСН описано недостаточно. Полученные нами данные свидетельствуют о благоприятном

профиле безопасности данной терапии при ее начале в среднем на второй день госпитализации, отсутствии побочных эффектов в изучаемой выборке.

Более того, у больных в нашем исследовании отмечены как увеличение ФВ ЛЖ, что соответствует результатам ранее проведенных работ [5], так и статистически значимое снижение показателя NT-proBNP и установлены статистически значимые изменения СКФ ($p = 0,005$). Выявленное нами статистически значимое уменьшение уровня МК, мочевины, КФК, общего билирубина, СРБ может свидетельствовать о комплексном действии ингибитора ксантиноксидазы на поражение органов-мишеней у пациентов с ОДСН.

Повышение концентрации МК является важным патологическим фактором, связанным с развитием многих хронических заболеваний. Поскольку факт повышения сывороточной концентрации МК у пациентов с СН подтвержден, требуется постоянный контроль этого биохимического показателя с достижением целевого уровня с учетом особенностей образа жизни, сопутствующих заболеваний и тяжести клинического статуса пациента.

Возможность раннего назначения ингибиторов ксантиноксидазы у данной категории пациентов требует дальнейшего изучения в более масштабных проспективных контролируемых исследованиях.

В литературе отсутствуют данные о применении аллопуринола в ранние сроки у пациентов с ОДСН, ГУ и ХБП. Наше исследование продемонстрировало, что, несмотря на значимое снижение уровня МК в группе пациентов, получавших аллопуринол по сравнению со стандартной терапией, это не сопровождалось улучшением клинических исходов или влиянием на конечные точки. Тем не менее назначение аллопуринола позитивно сказывалось на концентрации МК, что достигало статистической значимости ($p < 0,001$). Основными ограничениями данного исследования являются критерии включения: СКФ не более 60 мл/мин/1,73 м² и умеренно выраженный уровень МК. Возможно, у пациентов с тяжелыми нарушениями пуринового обмена и прогрессирующей ХБП выгода от уратснижающей терапии будет более значимой. В настоящее время

сформулировать однозначные клинические рекомендации по применению уратснижающих препаратов в данной группе затруднительно. Вместе с тем существующая доказательная база и наличие эффективных гипоурикемических лекарств позволяют рассматривать ГУ у пациентов с ХБП как потенциально модулируемый фактор риска, а проблему его коррекции – как потенциально решаемую. Для более убедительной оценки эффективности необходимы крупные рандомизированные исследования.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время сочетание ОДСН, ГУ и ХБП представляет собой актуальную проблему в клинической практике, обусловленную высокой распространенностью и значительным уровнем летальности [11]. Данные патологические состояния остаются актуальными и при этом нерешенными задачами клинической кардиологии. Одним из существенных факторов неблагоприятного прогноза является нарушение функции почек, которое ассоциируется с высокой сердечной смертностью в сравнении с уровнем ФК [10]. Влияние этого комплексного состояния проявляется в развитии ОПП 25–70% с ОДСН. У пациентов с ОДСН развитие ОПП связано с удлинением госпитализации, увеличением частоты рецидивов сердечно-сосудистых патологий, прогрессированием ХБП, ростом сердечно-сосудистой и общей смертности [3]. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что смертность пациентов с ОПП достигает 28,8% [78]. На основании данных метаанализа было установлено, что повышенный уровень МК выступает в качестве мощного и независимо значимого предиктора общей смертности у пациентов СН [85].

Трудности ведения таких пациентов обусловлены не только высокой частотой сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, но и широким спектром коморбидных состояний, существенно усложняющих терапевтические подходы. Особенно значимым фактором, способствующим прогрессированию СН, является ГУ, которая вносит свой вклад в дестабилизацию общего клинического статуса и ухудшение прогноза.

В литературе выявлена ассоциация между наличием ХБП и ГУ и ухудшением прогноза у пациентов с ОДСН. В частности, по сравнению с пациентами с низкими уровнями МК у лиц с ГУ наблюдается существенно повышенный риск развития отдаленной смертности [38]. Эти факторы, безусловно, требуют учета при оценке прогностической тактики и стратегий лечения данной категории пациентов. Особенности ведения пациентов с ОДСН, ГУ, ХБП посвящена данная работа.

В ретроспективной части нашего исследования у пациентов, поступивших по причине ОДСН, отмечались летальные случаи у 137 (52,1%) пациентов за два года наблюдения.

При анализе полученных данных отмечалась преобладающая доля пациентов мужского пола (177 мужчин), что соответствует результатам крупных регистров. Эпидемиологические исследования демонстрируют, что заболеваемость хронической сердечной недостаточностью (ХСН) значительно выше у мужчин по сравнению с женщинами, а по мере увеличения возрастной категории происходит резкий рост заболеваемости [25, 26, 42].

Стоит отметить, в исследуемой популяции российского регистра ПРИОРИТЕТ-ХСН ($n = 6255$), преобладали лица мужского пола (65%), медиана возраста составила 65 лет.

При анализе наших результатов ретроспективной части преобладали пациенты с ИБС. Также обращало на себя внимание, что причиной ОДСН у доли пациентов были КМП (20,2%), клапанные пороки – 14,1%, ГБ – 11,4%, ФП – 8,7%.

Согласно данным пилотного исследования ESC-HF, у 64% пациентов, включенных в исследование с диагнозом ОДСН, основным этиологическим фактором являлась ИБС [60]. Высокая доля пациентов с КМП в исследуемой выборке объясняется тем, что исследование проводилось на базе специализированного отделения, куда направляются пациенты для углубленной диагностики и верификации данного заболевания.

Медиана концентрации мозгового натрийуретического гормона (BNP) в ретроспективной части нашего исследования составила 555,5 [297,65; 1241,8] пг/мл. Исходно концентрации BNP в обеих группах статистически отличались. Так, в группе 1 концентрация составила 400,90 [233,10; 985,57] пг/мл, в группе 2 – 911,50 [358,10; 1595,40] пг/мл, $p < 0,001$.

Крупные клинические исследования (TIME-CHF [93], ALARM-HF [40], CHARGE-AF [47] и метаанализ [44] убедительно продемонстрировали, что повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его нативных форм служат независимыми предикторами тяжести течения и

неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью, степени выраженности симптомов у пациентов с ХСН, а также служат прогностическими маркерами для определения риска неблагоприятных исходов.

Результаты исследований демонстрируют, что комбинированная оценка уровней МК и NTproBNP обладает статистически значимым преимуществом в отношении краткосрочного клинического прогноза у пациентов с ОДСН по сравнению с изолированным использованием каждого из этих маркеров. Интеграция маркеров позволяет сформировать более точную стратификацию риска неблагоприятных исходов [29].

В нашем проспективном исследовании было отмечено снижение уровня МК в обеих группах, что соответствует данным ранее проведенных работ [97]. Наш предварительный анализ [11] показал, что при применении дапаглифлозина происходит снижение МК и улучшение функции почек. В текущем исследовании всем участникам назначались ингибиторы иНГЛТ-2 2-го типа, а добавление аллопуринола ассоциировалось с более выраженным снижением уровня МК, сопровождавшимся тенденцией к более значимому уменьшению маркеров воспаления. Несмотря на статистически значимое снижение биохимического показателя крови – уровня МК, не было обнаружено влияния на длительность госпитализаций и число повторных госпитализаций в медицинское учреждения. В обеих группах проводилась активная диуретическая терапия с целью достижения компенсации СН и назначения оптимальной медикаментозной терапии, что сопровождалось достоверным улучшением клинического статуса и эхокардиографических параметров. Несмотря на отсутствие значимых различий по данным эхокардиографии, в группе приема аллопуринола наблюдалось более выраженное улучшение функционального состояния: увеличение дистанции ТШХ и снижение выраженности одышки по шкале Борга. Также имелись позитивные изменения в функции печени, снижение концентрации NT-proBNP, снижение уровня СДЛА и уменьшение размера НПВ, что происходило на фоне общей компенсации СН в обеих группах. В группе приема аллопуринола зарегистрирован один случай летального исхода. Результаты рандомизированного исследования

показали, что прием аллопуринола не способствует снижению риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности [34]. Однако данные другого исследования свидетельствуют о возможной пользе аллопуринола в уменьшении общей и сердечно-сосудистой смертности [12, 17], что указывает на необходимость проведения дальнейших масштабных исследований для окончательного определения его роли в терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

В ходе проведенного исследования проанализирована динамика концентрации МК у пациентов с ОДСН на фоне применения дапаглифлозина. В исследование были включены 122 пациента с ОДСН, получавших стандартную терапию лечения СН в сочетании с иНГКТ2 дапаглифлозином и без него. Критерии включения и исключения соответствовали стандартам аналогичных исследований. Набор пациентов осуществлялся до утверждения рекомендаций 2021 г., что не требовало обязательного назначения иНГКТ2 после выписки из стационара всем пациентам. Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом.

Пациенты, включенные в анализ, соответствовали II–III ФК. Дапаглифлозин в среднем назначался на второй день (Q1–Q3: 1–3 дня) или через 25 ч (Q1–Q3: 15–39 ч) от дня госпитализации в стационар. Результаты нашего исследования показали, что применение дапаглифлозина значительно способствует снижению концентрации МК в сыворотке крови, а также сопровождается более выраженным снижением уровня NT-proBNP, ST2, СРБ.

В 1-ю группу вошли пациенты, получавшие стандартную терапию без дапаглифлозина, тогда как 2-я получала стандартную терапию в сочетании с иНГКТ2.

Анализ выявил, что уровень МК в группе 1 был выше во всех точках наблюдения ($p < 0,001$) по сравнению с группой 2, что не дает возможности прямого сопоставления групп по данному показателю, причина такого разброса остается неясной. Тем не менее при анализе динамики внутри групп продемонстрировано значительное снижение уровня МК лишь при приеме дапаглифлозина. Исходный уровень в группе 2 составлял 472 (366–594) мкмоль/л на момент достижения

компенсации, после курса активной диуретической терапии уровень МК снижался до 326 (275–419) мкмоль/л ($p < 0,001$), а через 6 месяцев наблюдения сохранялось статистически значимое снижение – 359 (263–410) мкмоль/л ($p_{1-3} < 0,001$). В группе стандартной терапии уровень МК не изменялся ($p = 0,204$).

Динамика уровня МК как во время госпитализации, так и в последующий период оказалась более выраженной в группе приема дапаглифлозина.

Дальнейший анализ показателей почечной функции не показал статистически значимой динамики уровня креатинина и СКФ в обеих группах. Также отмечалось, что к моменту выписки из стационара в обеих группах зарегистрировано значимое снижение уровня СРБ, причем по окончании 6 месяцев снижение достигло статистической значимости только в группе, получавшей дапаглифлозин, что указывает на возможную связь воспаления с ОДСН и потенциальный противовоспалительный эффект препарата, связанный с влиянием МК.

При проведении ROC-анализа показано, что площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза смерти в течение 6-месячного периода наблюдения и уровня МК при поступлении, составила $0,868 \pm 0,075$ с 95% ДИ: 0,721–1, что соответствует высокой прогностической точности модели ($p = 0,033$). Пороговый уровень МК при поступлении в точке cut-off равно 667,9 мкмоль/л; при значениях, равных или превышающих его, прогнозировался высокий риск смерти в течение 6-месячного периода наблюдения. Чувствительность составила 100%, специфичность – 71%.

Что касается маркера ST2, в отличие от предыдущих исследований у пациентов с высоким риском ССО [17], интервалом в 6 месяцев наблюдения значимых различий в динамике показателей между группами при применении дапаглифлозина выявлено не было; однако у пациентов с ОДСН в нашей работе отмечено значимое снижение уровня ST2 в обеих группах, что подтверждает его роль как маркера риска прогрессирования СН и воспалительного процесса. Длительная терапия дапаглифлозином, вероятно, способствует подавлению воспаления, что может быть опосредовано через влияние на МК и медиаторы

воспаления. Таким образом, наши данные подчеркивают потенциальные преимущества использования дапаглифлозина у данной категории пациентов, а также актуализируют необходимость дальнейших исследований для уточнения его роли в профилактике сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ОДСН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МК является обязательным компонентом базового биохимического скрининга у пациентов с ОДСН, что обусловлено ее значимой патогенетической и прогностической ролью в рамках кардиоренального континуума.

В настоящее время в клинической практике доступен широкий спектр диагностических методов для оценки показателей, характеризующих коморбидный фон у пациентов с ОДСН, обладающих различной диагностической ценностью и ограничениями.

Проведенное исследование было посвящено комплексному изучению особенностей течения, прогноза и терапевтических стратегий у пациентов с ОДСН в сочетании с ГУ и ХБП, что представляет собой актуальную междисциплинарную проблему в связи с неблагоприятным прогнозом и высоким уровнем летальности в данной когорте.

В ретроспективной части исследования подтверждена крайне неблагоприятная прогностическая картина у пациентов с ОДСН, где кумулятивная летальность в течение двух лет наблюдения достигла 52,1%. Структура этиологических факторов ОДСН в исследованной когорте соответствовала данным национальных и международных регистров с преобладанием ИБС, что подтверждает репрезентативность выборки.

Установлена высокая диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов как маркеров тяжести состояния пациентов с ОДСН. Медиана концентрации BNP в общей группе составила 555,5 [297,65; 1241,8] пг/мл, при этом исходно более высокие уровни BNP в группе 2 (911,50 [358,10; 1595,40] пг/мл) по сравнению с группой 1 (400,90 [233,10; 985,57] пг/мл; $p < 0,001$) ассоциировались с более тяжелым течением заболевания.

Добавление аллопуринола в проспективной части исследования к стандартной терапии ассоциировалось с более выраженным снижением уровня МК и демонстрировало положительную динамику в отношении функционального статуса (увеличение дистанции теста 6-минутной ходьбы (ТШХ), снижение

выраженности одышки по шкале Борга), а также улучшение эхокардиографических параметров (снижение давления в легочной артерии (СДЛА), уменьшение размера НПВ)) и снижение концентрации NT-proBNP. Однако однозначных данных о влиянии аллопуринола на жесткие конечные точки (смертность, частота повторных госпитализаций) получено не было, что требует дальнейшего изучения в рамках более масштабных рандомизированных исследований.

Терапия аллопуринолом в составе комплексного лечения ОДСН продемонстрировала удовлетворительный профиль безопасности и не ассоциировалась с увеличением числа нежелательных явлений.

Таким образом, полученные результаты подчеркивают важность комплексного подхода к ведению пациентов с ОДСН, отягощенной ГУ и ХБП, включающего активный мониторинг и коррекцию уровня МК. Применение аллопуринола является эффективной стратегией контроля ГУ и улучшения клинико-лабораторных показателей. Роль аллопуринола требует дальнейшего уточнения. Внедрение в клиническую практику предложенного алгоритма диагностики и лечения может способствовать улучшению прогноза и снижению летальности в данной сложной категории больных.

ВЫВОДЫ

1. По данным ретроспективного анализа в группе умерших пациентов выявлена более высокая концентрация мочевого 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 мочевого 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 мочевого 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 характеризуется снижением уровня мочевого 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АМКР	антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АРНИ	ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
БГУ	бессимптомная гиперурикемия
БРА	блокаторы рецепторов ангиотензина
ГБ	гипертоническая болезнь
ГУ	Гиперурикемия
ДИ	доверительный интервал
ЖТ	желудочковая тахикардия
иАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИКД	имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
иНГЛТ-2	ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
КДО	конечно-диастолический объем
КДР	конечный диастолический размер
КМП	Кардиомиопатия
КСО	конечно-систолический объем
КСР	конечный систолический размер
КФК	Креатинфосфокиназа
КШ	коронарное шунтирование
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
Me	Медиана
МК	мочевая кислота

НПВ	нижняя полая вена
ОДСН	острая декомпенсация сердечной недостаточности
ОЛП	объем левого предсердия
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОПН	острая почечная недостаточность
ПЗР	переднезадний размер
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД2	сахарный диабет 2 типа
СДЛА	систолическое давление в легочной артерии
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СН	сердечная недостаточность
СРБ	С-реактивный белок
СРТД	сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибрилляции
ТИА	транзиторная ишемическая атака
ТП	трепетание предсердий
ТШХ	тест с 6-минутной ходьбой
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ФП	фибрилляция предсердий
ХБП	хроническая болезнь почек
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХСН _н ФВ	хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка
ХСН _п ФВ	хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка
ХСН _с ФВ	хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка
ЧСС	частота сердечных сокращений

ЭД	эндотелиальная дисфункция
ЭКГ	Электрокардиография
ЭндMT	эндотелиально-мезенхимальная трансдифференциация
ЭхоКГ	Эхокардиография
BNP	мозговой натрийуретический пептид
NT-proBNP	N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
SD	стандартное отклонение
ST2	растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллопуринол в комплексной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности / Л. Х. Сариева, М. Д. Муксинова, С. Н. Насонова [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2025. – Т. 27, № 4. – С. 252–257.
2. Арутюнов, А. Г. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (регистр Павловской больницы). Сообщение 2. Клиническое значение и прогностическая роль некоторых параметров, определяемых при физикальном и инструментальном обследовании пациентов с декомпенсацией кровообращения / А. Г. Арутюнов, А. К. Рылова, Г. П. Арутюнов // *Журнал Сердечная Недостаточность*. – 2014. – Т. 15, № 2(83). – С. 67–75.
3. Биомаркеры острого повреждения почек: современные представления и перспективы / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевальде, М. А. Ефремовцева, В. С. Моисеев // *Терапевтический архив*. – 2014. – Т. 86, № 6. – С. 88–93.
4. Влияние бессимптомной гиперурикемии на коморбидные заболевания и возможности ее коррекции / В. И. Мазуров, Р. А. Башкинов, И. З. Гайдукова, А. Ю. Фонтуренко // *Русский медицинский журнал*. – 2021. – № 7. – С. 24–30.
5. «В фокусе гиперурикемия». Резолюция Совета экспертов / О. М. Драпкина, В. И. Мазуров, А. И. Мартынов [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 77–84.
6. Возможности коррекции гиперурикемии при острой декомпенсации сердечной недостаточности / Л. Х. Сариева, С. Н. Насонова, М. Д. Муксинова [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2025. – Т. 27, № 5. – С. 310–315.
7. Гиперурикемия и ее корреляты в Российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Г. В. Артамонова [и др.] // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 153–159.
8. Гиперурикемия и острая декомпенсация сердечной недостаточности: есть ли причинно-следственные взаимосвязи? / Л. Х. Сариева, С. Н. Насонова, И. В. Жиров [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2024. – Т. 26, № 1. – С. 26–30.

9. Гиперурикемия и проблема хронической болезни почек / А. В. Щербак, Л. В. Козловская, И. Н. Бобкова [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 6. – С. 100–104.
10. Глизер, С. Л. Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности и почечная дисфункция. Диагностика, лечение / С. Л. Глизер, О. А. Штегман, М. М. Петрова // Сибирский медицинский журнал. – 2020. – Т. 35, № 2. – С. 35–43.
11. Динамика концентрации мочевой кислоты на фоне раннего применения дапаглифлозина у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности / Л. Х. Сариева, А. Е. Посакалова, С. Н. Насонова [и др.] // Consilium Medicum. – 2024. – Т. 26, № 12. – С. 858–863.
12. Елисеев, М. С. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES / М. С. Елисеев // Современная ревматология. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 42–66.
13. Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике / О. М. Драпкина, В. И. Мазуров, А. И. Мартынов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 1. – С. 89–104.
14. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова, О. А. Кисляк [и др.] // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 8–21.
15. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: 2022 / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова, О. А. Кисляк [и др.] // Системные гипертензии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 5–22.
16. Ларина, В. Н. Гиперурикемия и хроническая сердечная недостаточность: факторы риска и прогностические параллели / В. Н. Ларина, В. Г. Ларин // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 5. – С. 62–66.
17. Лебедев, Д. А. Влияние дапаглифлозина на маркеры фиброза и воспаления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и очень высоким риском

сердечно-сосудистых событий / Д. А. Лебедев, А. Ю. Бабенко // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5, № 4. – С. 185–188.

18. Ледяхова, М. В. Гиперурикемия как предиктор хронической сердечной недостаточности / М. В. Ледяхова, С. Н. Насонова, С. Н. Терещенко // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 355–358.

19. Миронова, О. Ю. Гиперурикемия: современные особенности терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / О. Ю. Миронова // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2022. – № 2. – С. 72–78.

20. Окунев, И. М. Хроническая и острая декомпенсированная сердечная недостаточность: актуальные вопросы / И. М. Окунев, А. М. Кочергина, В. В. Кашталап // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11, № 2. – С. 184–195.

21. Острая декомпенсация сердечной недостаточности. Что изменилось в клинических рекомендациях в 2021 году? / И. В. Жиров, С. Н. Насонова, У. А. Халилова [и др.] // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 7–12.

22. Подагра: клинические рекомендации 2018 [Электронный ресурс] / Ассоциация ревматологов России // Библиотека аккредитации: [сайт]. – Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_174/ (дата обращения: 18.11.2025).

23. Преимущества терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с гиперурикемией и подагрой / Т. С. Паневин, М. С. Елисеев, М. В. Шестакова, Е. Л. Насонов // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 5. – С. 110–118.

24. Распространенность и клиническое значение дефицита железа у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности / Е. А. Смирнова, Е. В. Седых, С. С. Якушин, С. В. Субботин // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 8. – С. 38–43.

25. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации. Данные ЭПОХА-ХСН / И. В. Фомин,

Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев [и др.] // Сердечная Недостаточность. – 2006. – № 7. – С. 4–7.

26. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов / Е. В. Шляхто, Ю. Н. Беленков, С. А. Бойцов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 10. – С. 93–103.

27. Салухов, В. В. Практические аспекты инициации и применения ингибиторов SGLT2 в стационаре и на амбулаторном этапе / В. В. Салухов, Г. Р. Галстян, Т. С. Ильинская // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 275–287.

28. Сафарян, А. С. Мочевая кислота, как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / А. С. Сафарян, А. С. Лишута, Д. В. Небиеридзе // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 473–479.

29. Сердечная недостаточность и уратснижающая терапия: клинические аспекты / А. В. Барсуков, Е. В. Борисова, В. Т. Дыдышко, П. И. Наумкина // Университетский терапевтический вестник. – 2022. – Т. 4, № 4. – С. 16–28.

30. Современная стратегия лечения подагры: фокус на симптом-модифицирующие и уратснижающие препараты / И. Б. Беляева, В. И. Мазуров, М. С. Петрова, Р. А. Башкинов // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20, № 25. – Р. 44–49.

31. Хроническая болезнь почек и артериальная гипертензия: как разорвать порочный круг? / Е. Ю. Эбзеева, В. А. Де, Л. И. Ни [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2022. – № 5. – С. 30–34.

32. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С. Н. Терещенко, А. С. Галявич, Т. М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 311–374.

33. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/ day in

patients with gout / M. K. Reinders, C. Haagsma, T. L. Jansen [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2009. – Vol. 68, № 6. – P. 892–897.

34. Acute heart failure / M. Arrigo, M. Jessup, W. Mullens [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2020. – Vol. 6, № 1. – Art. 16.

35. Allopurinol dose escalation to achieve serum urate below 6 mg/dL: an open-label extension study / L. K. Stamp, P. T. Chapman, M. Barclay [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2017. – Vol. 76, № 12. – P. 2065–2070.

36. Alshamari, A. H. I. The effect of serum uric acid concentration on the severity of chronic congestive heart failure / A. H. I. Alshamari, R. K. Kadhim, S. J. A. Al-Mohana // *Journal of Medicine and Life*. – 2022. – Vol. 15, № 12. – P. 1569–1572.

37. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The LASSO study / M. A. Becker, D. Fitz-Patrick, H. K. Choi [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2015. – Vol. 45, № 2. – P. 174–183.

38. Associations of long-term mortality with serum uric acid at admission in acute decompensated heart failure with different phenotypes / F. F. Wei, X. Chen, W. Cheng [et al.] // *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. – 2023. – Vol. 33, № 10. – P. 1998–2005.

39. Asymptomatic hyperuricemia associated with increased risk of nephrolithiasis: a cross-sectional study / H. Deng, X. Zhang, N. Cheng [et al.] // *BMC Public Health*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – Art. 1525.

40. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial / M. Pfisterer, P. Buser, H. Rickli [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2009. – Vol. 301, № 4. – P. 383–392.

41. Braga, T. T. The role of uric acid in nflammasome-mediated kidney injury / T. T. Braga, O. Foresto-Neto, N. O. S. Camara // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2020. – Vol. 29, № 4. – P. 423–431.

42. Braunwald, E. Heart failure / E. Braunwald // *JACC: Heart Failure*. – 2013. – № 1. – P. 1–20.

43. British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout / M. Hui, A. Carr, S. Cameron [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2017. – Vol. 56, № 7. – Art. 1246.

44. B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in the prediction of atrial fibrillation risk: the CHARGE-AF Consortium of communitybased cohort studies / M. F. Sinner, K. A. Stepas, C. B. Moser [et al.] // *Europace*. – 2014. – Vol. 16, № 10. – P. 1426–1433.

45. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure / M. Packer, S. D. Anker, J. Butler [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383, № 15. – P. 1413–1424.

46. Clinical Implications of Uric Acid in Heart Failure: A Comprehensive Review / M. Kumrić, J. A. Borovac, T. T. Kurir, J. Božić // *Life (Basel)*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – Art. 53.

47. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF) / F. Follath, M. B. Yilmaz, J. F. Delgado [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2011. – Vol. 37. – P. 619–626.

48. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey / V. M. Van Deursen, R. Urso, C. Laroche [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2014. – Vol. 16, № 1. – P. 103–111.

49. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016 / M. Chen-Xu, C. Yokose, S. K. Rai [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2019. – Vol. 71, № 6. – P. 991–999.

50. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction / J. J. V. McMurray, S. D. Solomon, S. E. Inzucchi [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381, № 21. – P. 1995–2008.

51. Decompensated Heart Failure and Renal Failure: What Is the Current Evidence? / A. Bielecka-Dabrowa, B. Godoy, J. C. Schefold [et al.] // *Current Heart Failure Reports*. – 2018. – Vol. 15, № 4. – P. 224–238.

52. Doehner, W. Uric acid in chronic heart failure – current pathophysiological concepts. Letter to the Editor / W. Doehner, J. Springer, S. Anker // *European Journal of Heart Failure*. – 2008. – Vol. 10. – P. 1269–1270.

53. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Zhao, L. Xu, D. Tian [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2018. – Vol. 20, № 2. – P. 458–462.

54. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study / M. M. Givertz, K. J. Anstrom, M. M. Redfield [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131, № 20. – P. 1763–1771.

55. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial / Z. L. Cox, S. P. Collins, M. Aaron [et al.] // *American Heart Journal*. – 2021. – Vol. 232. – P. 116–124.

56. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors initiation in patients with acute heart failure, with and without type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / H. M. Salah, S. J. Al'Aref, M. S. Khan [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2022. – Vol. 21, № 1. – Art. 20.

57. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets / A. Janaszak-Jasiecka, A. Płoska, J. M. Wierońska [et al.] // *Cellular & Molecular Biology Letters*. – 2023. – Vol. 28, № 1. – Art. 21.

58. ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry / O. Chioncel, A. Mebazaa, V. P. Harjola [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – Vol. 19, № 10. – P. 1242–1254.

59. ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and ong-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-

Term Registry / O. Chioncel, A. Mebazaa, A. P. Maggioni [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21, № 11. – P. 1338–1352.

60. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) / A. P. Maggioni, U. Dahlström, G. Filippatos [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2014. – Vol. 12, № 10. – P. 1076–1084.

61. Feig, D. I. Uric acid and hypertension / D.I. Feig // *Seminars in Nephrology*. – 2011. – Vol. 31, № 5. – P. 441–446.

62. From the Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension. Identification of the Uric Acid Thresholds Predicting an Increased Total and Cardiovascular Mortality Over 20 Years / A. Virdis, S. Masi, E. Casiglia [et al.] // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 75, № 2. – P. 302–308.

63. Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions of disease states of gout / D. Bursill, W.J. Taylor, R. Terkeltaub [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2019. – Vol. 78, № 11. – P. 1592–1600.

64. Guideline Committee. Gout: diagnosis and management-summary of NICE guidance / J. Neilson, A. Bonnon, A. Dickson, E. Roddy // *British Medical Journal*. – 2022. – Vol. 378. – Art. o1754.

65. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association / S. S. Virani, A. Alonso, E. J. Benjamin [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141, № 9. – P. e139–e596.

66. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease / C. Borghi, E. Agabiti-Rosei, R. J. Johnson [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 80. – P. 1–11.

67. Hyperuricemia and Cardiovascular Disease / S. Zhang, J. Cheng, N. Huandfu [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. – 2019. – Vol. 25, № 6. – P. 700–709.

68. Impact of diuretics on the urate lowering therapy in patients with gout: analysis of an inception cohort / L. Ranieri, C. Contero, M. L. Peral [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2018. – Vol. 20, № 1. – Art. 53.

69. Impact of Serum Uric Acid Lowering and Contemporary Uric Acid-Lowering Therapies on Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Ying, H. Yuan, X. Tang [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – Art. 641062.

70. Impact of worsening renal function detected at emergency department arrival on acute heart failure short-term outcomes / L. Llauger, B. Espinosa, Z. Rafique [et al.] // *European Journal of Emergency Medicine*. – 2023. – Vol. 30, № 2. – P. 91–101.

71. Insulin: Trigger and Target of Renal Functions / A. F. Pina, D. O. Borges, M. J. Meneses [et al.] // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2020. – Vol. 8. – Art. 519.

72. Involvement of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in experimental uric acid nephropathy / Y. G. Kim, X. R. Huang, S. Suga [et al.] // *Journal of Molecular Medicine*. – 2000. – Vol. 6, № 10. – P. 837–848.

73. JCARE-CARD Investigators. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure / S. Hamaguchi, T. Furumoto, M. Tsuchihashi-Makaya [et al.] // *Journal of Cardiology*. – 2011. – Vol. 151, № 2. – P. 143–147.

74. Kaufman, M. Uric acid in heart failure: a biomarker or therapeutic target? / M. Kaufman, M. Guglin // *Heart Failure Reviews*. – 2013. – Vol. 18, № 2. – P. 177–186.

75. Lowering Uric Acid May Improve Prognosis in Patients With Hyperuricemia and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / M. Nishino, Y. Egami, S. Kawanami [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2022. – Vol. 11, № 19. – Art. e026301.

76. Mechanistic insights of soluble uric acid-related kidney disease / J. Pan, M. Shi, L. Ma, P. Fu // *Current Medicinal Chemistry*. – 2020. – Vol. 27, № 30. – P. 5056–5066.

77. Mediterranean diet and risk of hyperuricemia in elderly participants at high cardiovascular risk / M. Guasch-Ferré, M. Bulló, N. Babio [et al.] // *Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2013. – Vol. 68, № 10. – P. 1263–1270.

78. NEFROINT investigators. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort

(NEFROINT) / P. Piccinni, D. N. Cruz, S. Gramaticopolo [et al.] // *Minerva Anestesiologica*. – 2011. – Vol. 77. – P. 1072–1083.

79. Packer, M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action / M. Packer // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol. 43, № 3. – P. 508–511.

80. Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering Treatments / C. L. Benn, P. Dua, R. Gurrell [et al.] // *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. – 2018. – Vol. 5. – Art. 160.

81. Prognostic value of hyperuricemia in chronic heart failure / A. Martinez, A. Gonzalez, C. Cerda [et al.] // *Revista Médica de Chile*. – 2004. – Vol. 132, № 9. – P. 1031–1036.

82. Prognostic value of serum uric acid in patients with acute heart failure: A meta-analysis / G. Huang, J. Qin, X. Deng [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98, № 8. – Art. e14525.

83. Quantification of uric acid in vasculature of patients with gout using dual-energy computed tomography / S. H. Barazani, W. W. Chi, R. Pyzik [et al.] // *World Journal of Radiology*. – 2020. – Vol. 12, № 8. – P. 184–194.

84. Raj, L. Inpatient management of acute decompensated heart failure / L. Raj, S. D. Maidman, B. B. Adhyaru // *Postgraduate Medical Journal*. – 2020. – Vol. 96, № 1131. – P. 33–42.

85. 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.] // *American Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 114, № 11. – P. 1713–1721.

86. Renal function and urate metabolism in late survivors with cyanotic congenital heart diseases / E. A. Ross, J. K. Perloff, G. M. Danovitch [et al.] // *Circulation*. – 1986. – Vol. 73. – P. 396–400.

87. Saha, A. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Acute Heart Failure – DICTATE-AHF [Электронный ресурс] / A. Saha // *American College of Cardiology*:

[сайт]. – Режим доступа: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2023/08/24/03/11/dictate-ahf> (дата обращения: 02.12.2025).

88. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure / F. Leyva, S. Anker, J.W. Swan [et al.] // *European Heart Journal*. – 1997. – Vol. 18, № 5. – P. 858–865.

89. Subbiah, A. K. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: a neglected subgroup / A. K. Subbiah, Y. K. Chhabra, S. Mahajan // *Heart Asia*. – 2016. – Vol. 8, № 2. – P. 56–61.

90. The association between hyperuricemia and insulin resistance surrogates, dietary- and lifestyle insulin resistance indices in an Iranian population: MASHAD cohort study / N. Seifi, M. Nosrati, G. Koochackpoor [et al.] // *Nutrition Journal*. – 2024. – Vol. 23, № 1. – Art. 5.

91. The clinical outcomes of dapagliflozin in patients with acute heart failure: A randomized controlled trial (DAPA-RESPONSE-AHF) / A. N. Emara, M. Wadie, N. O. Mansour, M. E. E. Shams // *European Journal of Pharmacology*. – 2023. – Vol. 961. – Art. 176179.

92. 'Time is prognosis' in heart failure: time-to-treatment initiation as a modifiable risk factor / A. Abdin, S. D. Anker, J. Butler [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2021. – Vol. 8, № 6. – P. 4444–4453.

93. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging / S. D. Anker, W. Doehner, M. Rauchhaus [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 15. – P. 1991–1997.

94. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis / L. Tamariz, A. Harzand, A. Palacio [et al.] // *Congestive Heart Failure*. – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 25–30.

95. Uric acid in cachectic and noncachectic patients with chronic heart failure: relationship to leg vascular resistance / W. Doehner, M. Rauchhaus, V.G. Florea [et al.] // *American Heart Journal*. – 2001. – Vol. 141, № 5. – P. 792–799.

96. Waheed, Y. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease / Y. Waheed, F. Yang, D. Sun // Korean Journal of Internal Medicine. – 2021. – Vol. 36, № 6. – P. 1281–1293.

97. Which heart failure patients profit from natriuretic peptide guided therapy? A meta-analysis from individual patient data of randomized trials / H. P. Brunner-La Rocca, L. Eurlings, A. M. Richards [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2015. – Vol. 17, № 12. – P. 1252–1261.

98. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout / P. Richette, M. Doherty, E. Pascual [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2016. – Vol. 76, № 1. – P. 29–42.

99. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout / J. D. FitzGerald, N. Dalbeth, T. Mikuls [et al.] // Arthritis Care & Research (Hoboken). – 2020. – Vol. 72, № 6. – P. 744–760.