

Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

Аль Салама Мухамед Васек Обейд  
(Al Salama Mohammad Wathek Obeid)

УДК 616.12-009.72 - 616-002.78 - 072.7

ДИСЕРТАЦІЯ  
ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНУ ТА АЛОПУРИНОЛУ НА ПЕРЕБІГ СТАБІЛЬНОЇ  
СТЕНОКАРДІЇ У КОРОТКОМУ ТА ТРИВАЛОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ

14.01.11 – кардіологія

14 – медичні науки

Подається на здобуття наукового ступеня *кандидата медичних наук*

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

---

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник  
Ташук Віктор Корнійович,  
доктор медичних наук, професор,  
Заслужений лікар України

Чернівці – 2017

## АНОТАЦІЯ

*Аль Салама Мухамед Васек Обейд.* Вплив кверцетину та алопуринолу на перебіг стабільної стенокардії у короткому та тривалому спостереженні. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.11 – «Кардіологія» (14 – медичні науки). – Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, 2017.

**Актуальність.** В дослідженнях останніх років інтерес до серцево-судинних біомаркерів у якості маркерів ризику при стабільній ішемічній хворобі серця. Сечова кислота постає як один з нових маркерів серцево-судинного ризику, оскільки вона демонструє вплив на розвиток несприятливих серцево-судинних подій. Враховуючи потенційну роль сечової кислоти в атерогенезі та ризику виникнення атеротромботичних подій, а також відсутність узгодженої думки про вплив терапії алопуринолом на перебіг клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, дане дослідження є актуальним.

**Мета дослідження.** Оптимізація ефективності діагностики та лікування хворих на стабільну стенокардію на основі вивчення її клініко-функціональних особливостей перебігу, в т.ч. у поєднанні з асимптомною гіперурикемією, та впливу включення до комплексної терапії алопуринолу та кверцетину.

**Завдання дослідження.** Дослідити клініко-функціональні особливості перебігу стабільної стенокардії різних функціональних класів, розглянути можливості покращення діагностики стабільної стенокардії з урахуванням впливу змін рівня сечової кислоти на функціональний стан міокарду, його коронарний резерв та біомаркери і гомеостазіологічні показники, оцінити ефективність впливу включення до комплексної терапії стабільної стенокардії алопуринолу та кверцетину.

**Методи дослідження.** Загальноклінічне обстеження, біохімічні тести крові (ліпідний профіль, креатинін, сечова кислоти), імуноферментний аналіз сироватки крові з визначенням рівнів аміно-термінального пропептиду натрійуретичного пептиду, С-реактивного білку, неінвазивні (електрокардіографія, ехокардіографія, велоергометрія) та інвазивні (коронарна ангиографія) методи обстеження серцево-судинної системи на початку стаціонарного лікування та через 6 міс. амбулаторного етапу.

**Результати.** Уперше встановлено, що вищий функціональний клас стабільної стенокардії, обумовлений більш гемодинамічно значимими ураженнями коронарних артерій, передбачає зростання рівнів аміно-термінального пропептиду натрійуретичного пептиду та С-реактивного білку. Оціночне рівняння регресії для зіставлення показників сечової кислоти з аміно-термінальним пропептидом натрійуретичного пептиду свідчить про помітний і прямий зв'язок ( $r_{XY}=0,552$ ), з С-реактивним білком – високий і прямий ( $r_{XY}=0,701$ ), згідно F-критерію є статистично надійним. Побудова рівняння множинної регресії з залежною змінною – вмістом сечової кислоти і факторами впливу – С-реактивним білком, аміно-термінальним пропептидом натрійуретичного пептиду, фракцією викиду лівого шлуночка, пороговим навантаженням є статистично надійним з високим коефіцієнтом множинної кореляції ( $r=0,89$ ). Уперше С-реактивний білок визначений, як біомаркер для оцінки прогнозу ремоделювання серця та посилення систолічної функції лівого шлуночка, за асоціації зниження вихідного рівня вказаного маркеру зі зменшенням розмірів лівого шлуночка (за кінцевим діастолічним розміром, кінцевим систолічним розміром), зі зменшенням маси міокарда лівого шлуночка та з підвищенням фракції викиду лівого шлуночка; а також як біомаркер для прогнозування динаміки коронарного резерву, зі зростанням порогового навантаження та обмеженням тест-індукованої ішемії за його зниження.

**Висновки.** У дисертації викладене обґрунтування оптимізації ефективності діагностики та лікування хворих на стабільну стенокардію на

основі вивчення її клініко-функціональних особливостей перебігу, в т.ч. за поєднання з асимптомною гіперурикемією, з урахуванням взаємообумовленості змін сечової кислоти та С-реактивного білку, аміно-термінального пропептиду натрійуретичного пептиду на тлі за коморбідності ішемічної хвороби серця та гіперурикемії, та дослідження впливу включення до комплексної терапії стабільної стенокардії алопуринолу та кверцетину.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше відмічено, що предикторами гіперурикемії є жіноча стать незалежно від рівня сечової кислоти та старший вік після перевищення рівня сечової кислоти понад 467,9 мкмоль/л. Вперше доведено, що гіперурикемія за інтерференції зі стабільною стенокардією спричиняє обмеження коронарного резерву зі збільшенням функціонального класу стенокардії та редукцією показників порогового навантаження, зниження фракції викиду лівого шлуночка, підвищення рівнів С-реактивного білку, аміно-термінального пропептиду натрійуретичного пептиду, при зворотній реакції загального тестостерону та збільшенні вмісту загального холестерину.

**Практичне значення одержаних результатів.** Вперше досліджено, що включення алопуринолу до стандартної терапії стабільної стенокардії у пацієнтів у коморбідності з асимптомною гіперурикемією потенціює посилення систолічної функції з більш інтенсивним зростанням фракції викиду лівого шлуночка та сприяє регресу ступеню гіпертрофії лівого шлуночка з вираженим зменшенням маси міокарда лівого шлуночка, а також позитивізує динаміку запальної активності зі зниженням вихідної концентрації С-реактивного білку. Встановлено, що додавання до стандартної терапії стабільної стенокардії алопуринолу та кверцетину сприяє збільшенню коронарного резерву з приростом порогового навантаження, толерантності до фізичного навантаження та зменшенням тест-індукованої ішемії під час виконання ВЕМ-проби, нормалізує дисліпідемію зі зниженням вмісту загального холестерину та тригліцеридів, з переважаючим ефектом

алопуринолу. Додавання до стандартної терапії стабільної стенокардії алопуринолу та кверцетину потенціює більш інтенсивне зниження вихідного артеріального тиску, сприяє зниженню вихідного вмісту аміно-термінального пропептиду натрійуретичного пептиду, без суттєвої різниці між вираженістю даних ефектів обох вказаних препаратів.

**Ключові слова.** Стабільна стенокардія, сечова кислота, аміно-термінальний пропептид натрійуретичного пептиду, С-реактивний білок, коронарний резерв, ремоделювання лівого шлуночка, гіперурикемія, алопуринол, кверцетин.

### ANNOTATION

*Al Salama Mohamed Wasek Obeid.* Quercetin and allopurinol influence on the course of stable stenocardia in the short and long-term observation. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for a candidate degree (Doctor of Philosophy) in medical sciences, specialty 14.01.11 – “Cardiology” (14 – Medical sciences). – Higher State Educational Institution of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, 2017.

**Topicality.** Cardiovascular biomarkers as risk factors in stable coronary artery disease are of special concern in current studies. Uric acid appears as one of the new markers of cardiovascular risk, as it demonstrates the influence on the development of unfavourable cardiovascular conditions. Taking into account the potential role of uric acid in the atherogenesis and the risk of atherothrombosis as well as the absence of common opinion about the effect of allopurinol therapy on the course of clinically significant coronary artery disease, this investigation is a matter of topical interest.

**The aim of the study.** Optimization of diagnostics effectiveness and treatment of patients with stable stenocardia based on the study of its clinical course and functional peculiarities, including asymptomatic hyperuricemia and the effect of complex therapy of allopurinol and quercetin.

**Objectives of the study.** To investigate the clinical and functional peculiarities of stable stenocardia of different functional types, to determine the ways of diagnostics improvement of stable stenocardia in consideration of the influence of uric acid on the functional state of the myocardium, its coronary reserve and biomarkers and homeostasiological indices, to assess the effectiveness of allopurinol and quercetin use as a part of complex therapy in the treatment of stable stenocardia.

**Methods of the study.** General clinical examination, biochemical blood tests (lipid profile, creatinine, uric acid), ELISA of serum with the determination of amino-terminal propeptide rates of natriuretic peptide, C-reactive protein, non-invasive (electrocardiography, echocardiography, bicycle ergometry) and invasive (coronary angiography) methods of examination of the cardiovascular system at the beginning of hospital treatment and after 6 months of outpatient treatment.

**Results.** It was found out for the first time that the higher functional type of stable stenocardia, stipulated by more hemodynamically significant coronary artery disease, presupposes the increasing of amino-terminal propeptide rates of natriuretic peptide and C-reactive protein. Estimated regression for comparison of uric acid indices with the amino-terminal propeptide of natriuretic peptide demonstrates significant and direct relation ( $r_{XY} = 0.552$ ) to C-reactive protein – high and straight ( $r_{XY} = 0.701$ ), according to F-test it is statistically reliable. Construction of multiple regression equation with dependent variable – uric acid content and impact factors – C-reactive protein, amino-terminal propeptide of natriuretic peptide, left ventricular ejection fraction, threshold load is statistically reliable with high coefficient of multiple correlation ( $r = 0.89$ ). C-reactive protein was first identified as a biomarker for prognostic assessment of cardiac remodeling and intensification of the left ventricular systolic function, accompanied by the reduction of the initial level of the mentioned marker with a decrease in the size of the left ventricle (by the end diastolic volume, end systolic volume), with a decrease in left ventricular myocardium mass and with increased left ventricular ejection fraction; as well as a biomarker for predicting the dynamics of coronary

reserve, with increasing threshold load and limitation of test induced ischemia at its reduction.

**Conclusions.** The thesis deals with the substantiation and optimization of efficiency of diagnosis and treatment of patients with stable stenocardia based on the study of its clinical and functional peculiarities, including those related to asymptomatic hyperuricemia, taking into account the interdependence of changes in uric acid and C-reactive protein, amino-terminal propeptide of natriuretic peptide against the background of comorbidity of coronary heart disease and hyperuricemia, and the study of allopurinol and quercetin effect as a constituent of complex treatment of stable stenocardia.

**Scientific novelty of the results.** It is first noted that the predictor of hyperuricemia is the female gender regardless of uric acid rate and older age after the increase of uric acid rate to more than 467.9 mmol/l. It was proved for the first time that hyperuricemia at interference with stable stenocardia causes limitation of coronary reserve with an increase in functional type of stenocardia and reduction of threshold load indices, decreased left ventricular ejection fraction, increased levels of C-reactive protein, amino-terminal propeptide of natriuretic peptide, at the reverse reaction of total testosterone and increased total cholesterol.

**Practical significance of the results.** It was investigated for the first time that allopurinol use as a part of standard therapy of stable stenocardia in patients with comorbidity of asymptomatic hyperuricemia potentiates the strengthening of systolic function with more intensive growth of left ventricular ejection fraction and contributes to the regression of the degree of left ventricular hypertrophy with pronounced decrease in left ventricular mass and creates positive dynamics of inflammatory activity with decreased initial concentration of C-reactive protein. It was determined that the use of allopurinol and quercetin as the addition to the standard therapy of stable stenocardia increases coronary reserve growth with the increase of threshold load, tolerance to physical activity and reduction of test induced ischemia while performing cardiac stress test, normalizes dyslipidemia with a reduction of total cholesterol and triglycerides, with allopurinol

predominant effect. Including allopurinol and quercetin into the standard therapy of stable stenocardia potentiates more intensive reduction of initial blood pressure, contributes to the original content of amino-terminal propeptide of natriuretic peptide, with no significant difference between the effectiveness of these both drugs.

**Key-words.** Stable stenocardia, uric acid, amino-terminal propeptide of natriuretic peptide, C-reactive protein, coronary reserve, left ventricle remodeling, hyperuricemia, allopurinol, quercetin.

### **Публікації здобувача.**

1. Мухамед Васек Обейд Аль Салама. Ефективність включення до комплексної терапії стабільної стенокардії алопуринолу і кверцетину – особливості змін біомаркерів і гомеостазіологічних показників / Мухамед Васек Обейд Аль Салама, В.К. Тащук, Т.М. Амеліна // Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т.19, № 3 (102). – С.265-269.

2. Мухамед Васек Обейд Аль Салама. Ефективність включення до комплексної терапії стабільної стенокардії алопуринолу і кверцетину та особливості змін функціонального стану міокарда і коронарного резерву / Мухамед Васек Обейд Аль Салама // Буковинський медичний вісник. – 2017. – № 1 (81). – С. 90-95.

3. Тащук В.К. Вплив змін рівня сечової кислоти на функціональний стан міокарда, коронарний резерв і біомаркери та гомеостазіологічні показники хворих на стабільну стенокардію / В.К. Тащук, Мухамед Васек Обейд Аль Салама, О.П. Дінова // Клінічна та експериментальна патологія. – 2016. – Т. XV, № 4 (58). – С. 112-118.

4. *Тащук В.К. Вплив гіперурикемії на зміни кардіомаркерів, коронарного та функціонального резервів у хворих на стабільну стенокардію / В.К. Тащук, Мухамед Васек Обейд Аль Салама // Клінічна та експериментальна патологія. – 2017. – Т., № (). – С.*



5. Ташук В.К. Корморбідність, серцево-судинна патологія і лікування гіперурикемії – чи запобігає захворюванню алопуринол? (огляд літератури) / В.К. Ташук, Мухамед Васек Обейд Аль Салама // Буковинський медичний вісник. – 2016. – № 2 (78). – С. 209-213.

6. Ташук В.К. Мозковий натрійуретичний пропептид у прогнозуванні перебігу стабільної стенокардії залежно змін сечової кислоти / В.К. Ташук, Мухамед Васек Обейд Аль Салама, Т.М. Амеліна // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 11-16.

7. Impact of changes in uric acid level the functional state of the myocardium and biomarkers and hemostasis parameters in patients of stable angina / Taschuk V.K., Mohammed Vasek Obeid Al Salama, Dinova O.P. [et al.] // East European Scientific Journal. – 2017. – Vol. 1, N 17, part 1. – P. 70-74.

8. Ташук В.К., Мухамед Васек Обейд Аль Салама. Мозковий натрійуретичний пропептид у прогнозуванні перебігу стабільної стенокардії // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини» – Одеса. – 2016. – С. 18-23.

9. Ташук В.К., Мухамед Васек Обейд Аль Салама. Зміни рівня сечової кислоти та коронарний резерв хворих на стабільну стенокардію // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та медична практика в Україні: проблеми розвитку та взаємодії» – Одеса. – 2016. – С. 6-11.

10. Ташук В.К., Мухамед Васек Обейд Аль Салама. Алопуринол та кверцетин у лікуванні хворих на стабільну стенокардію за гіперурикемії // Збірник тез наукових робіт учасників науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам'яті академіка Л.Т. Малої «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє» – Харків. – 2017. – С. 285.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	12
ВСТУП.....	14
<b>РОЗДІЛ 1 КОМОРБІДНІСТЬ І СЕРЦЕВО-СУДИННА ПАТОЛОГІЯ. СЕЧОВА КИСЛОТА, АМІНО-ТЕРМІНАЛЬНИЙ ПРОПЕПТИД НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ КАРДІОВАСКУЛЯРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ. ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ АСИМПТОМНОЇ ГІПЕРУРИКЕМІЇ</b>	
1.1 Гіперурикемія як чинник високого кардіоваскулярного ризику. Патогенетичні зв'язки гіперурикемії та ішемічної хвороби серця.....	23
1.2 Нові циркулюючі серцево-судинні біомаркери як маркери ризику при стабільній ішемічній хворобі серця.....	29
1.3 Нові підходи до лікування стабільної ішемічної хвороби серця з урахуванням новітніх серцево-судинних біомаркерів.....	32
<b>РОЗДІЛ 2 ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.....	35
2.2. Методи дослідження.....	43
<b>РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ, В Т.Ч. У ПОЄДНАННІ З АСИМПТОМНОЮ ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ. ВПЛИВ ВКЛЮЧЕННЯ ДО КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ АЛОПУРИНОЛУ ТА КВЕРЦЕТИНУ</b>	
3.1. Клініко-функціональні особливості перебігу стабільної стенокардії різних функціональних класів з урахуванням наявності в анамнезі інфаркту міокарда.....	47
3.2. Вплив змін рівня сечової кислоти на функціональний стан міокарду, його коронарний резерв та біомаркери і гомеостазіологічні показники хворих на стабільну стенокардію .....	54
3.3. Біомаркери (аміно-термінальний пропептид натрійуретичного пептиду, С-реактивний білок та загальний тестостерон) в прогнозуванні перебігу стабільної стенокардії залежно змін сечової кислоти .....	67

3.4. Ефективність включення до комплексної терапії стабільної стенокардії алопуринолу та кверцетину та особливості змін функціонального стану міокарда, його коронарного резерву, змін біомаркерів і гомеостазіологічних показників.....82

РОЗДІЛ 4 УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....97

ВИСНОВКИ.....111

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....114

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....116

ДОДАТКИ.....136

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ	артеріальна гіпертензія
АТ	артеріальний тиск
ВЕМ	велоергометрія
ГКС	гострий коронарний синдром
ГУ	гіперурикемія
ЕГ	ексцентрична гіпертрофія
ЗТ	загальний тестостерон
ЗХС	загальний холестерин
ІМ	інфаркт міокарда
ІХС	ішемічна хвороба серця
КА	коронарна артерія
КГ	концентрична гіпертрофія
КДР	кінцевий діастолічний розмір
КР	концентричне ремоделювання
КСР	кінцевий систолічний розмір
ЛКА	ліва коронарна артерія
ЛП	ліве передсердя
ЛПВЩ	ліпопротеїни високої щільності
ЛПНЩ	ліпопротеїни низької щільності
ЛШ	лівий шлуночок
ММ	маса міокарда
МС	метаболічний синдром
НГ	нормальна геометрія
ОГ	огиначаюча гілка
ПКА	права коронарна артерія
ПМШГ	передня міжшлуночкова гілка
ПН	порогове навантаження

СК-та	сечова кислота
СН	серцева недостатність
СРБ	С-реактивний білок
ССР	серцево-судинний ризик
ССЗ	серцево-судинні захворювання
ССП	серцево-судинні події
СтСт	стабільна стенокардія
ТГ	тригліцериди
ТМШПд	товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу
ТЗС ЛШд	товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу
ТФН	толерантність до фізичного навантаження
ФВ	фракція викиду
ФК	функціональний клас
ХСК	хвороби системи кровообігу
ХХН	хронічна хвороба нирок
ЦД	цукровий діабет
ЧСС	частота серцевих скорочень
NT-proBNP	аміно-термінальний пропептид натрійуретичного
ΣST	пептиду сумарна депресія сегмента ST

## ВСТУП

На формування здоров'я населення України, як і в більшості країн європейського регіону, вирішальний вплив мають хвороби системи кровообігу (ХСК), які є провідною причиною захворюваності, інвалідності та смертності. За даними Європейського регіонального бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я та Державного комітету статистики України, країна посідає одне з перших місць в Європі за показниками смертності від ХСК (459,48 на 100 000 населення), які істотно перевищують аналогічні показники у Франції (30,08 на 100 000 населення), Німеччині (75,09 на 100 000 населення) та Польщі (88,37 на 100 000 населення) [7].

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є серйозною загрозою для всесвітньої системи охорони здоров'я, оскільки оцінюються як причина 30% смертей щорічно. Очікується, що кількість смертей, викликаних ССЗ зростатиме і далі, досягнувши 23,3 млн до 2030 р. [52].

В дослідженнях останніх років інтерес до серцево-судинних біомаркерів у якості маркерів ризику при стабільній ішемічній хворобі серця (ІХС). Сечова кислота (СК-та) постає як один з нових маркерів серцево-судинного ризику (ССР), оскільки вона демонструє вплив на розвиток несприятливих серцево-судинних подій (ССП), особливо у пацієнтів з високим ССР [47, 137]. Епідеміологічні дослідження показали, що гіперурикемія (ГУ) є незалежним фактором ризику розвитку артеріальної гіпертензії (АГ), серцевої недостатності (СН) [149], ІХС та мозкового ішемічного інсульту. При цьому величина ССР зростала приблизно на 21% на кожен 1 мг/дл за збільшення СК-ти при концентрації більше 3,4 мг/дл [75]. Роль ГУ, як фактору кардіоваскулярного ризику, є предметом дебатів з метою остаточного визначення, наскільки самостійним є внесок у патофізіологію ССЗ, чи є результатом супутніх захворювань, таких як АГ, ниркові ураження та метаболічний синдром (МС) [122].

### **Актуальність теми**

Підвищений вміст СК-ти негативно позначається на судинних функціях через прооксидантні ефекти і за рахунок зменшення біодоступності оксиду азоту, що модулює дисфункцію ендотелію судин, має значення в патогенезі міокардіальної дисфункції, індукує процес апоптозу кардіоміоцитів, інтенсифікує процеси перекисного окиснення ліпідів, білків та нуклеїнових кислот, модулює продукцію фактору некрозу пухлин- $\alpha$  та потенціює несприятливі ефекти інших чинників ССР, таких як гіперліпідемія, інсулінорезистентність, прозапальна активація. Ймовірно, що вказані процеси опосередковують потенціюючий вплив ГУ як у відношенні атерогенезу, так і ризику виникнення атеротромботичних подій [4, 75, 137, 142]. Це може пояснити асоціацію ГУ, АГ, МС та ІХС. Однак, причинно-наслідкові зв'язки до цих пір не вивчені [75]. В той же час існують припущення, що СК-та може виступати в ролі ендogenous антиоксиданта, справляючи протективну роль у патогенезі ССЗ [4].

Дослідження показали, що ГУ в когорті хворих з гострою та хронічною СН можна вважати незалежним предиктором несприятливого клінічного перебігу та наслідків [154]. Існують дані, що використання алопуринолу у пацієнтів із СН дозволяє суттєво поліпшити віддалений прогноз за рахунок редукції частоти виникнення атеротромботичних подій, випадків прогресування СН, що спричинили госпіталізацію [4].

Рівні СК-ти були незалежно пов'язані з тяжкістю ІХС у пацієнтів з обструктивною ІХС [45], з більш частими виявленнями тотальної оклюзії та критичних стенозів у чоловіків з гострим коронарним синдромом (ГКС) на тлі ГУ [67, 79]. Для пацієнтів, які перенесли реваскуляризаційні втручання, ГУ зберігає своє значення як маркер високого періоперативного ризику виникнення ССП та негативно асоціюється з 30-ти денною смертністю. Деякі автори вважають, що ГУ може бути використана для ідентифікації осіб з

високим ризиком формування дистального стенозу субепікардіальних коронарних артерій (КА) [4].

Підвищений рівень СК-ти незалежно пов'язаний зі збільшенням маси лівого шлуночка (ЛШ) в жінок з АГ без МС та може сприяти розвитку субклінічних серцевих уражень [105, 155]. Існують дані, що ГУ пов'язана з більшим розміром лівого передсердя (ЛП) і може бути розцінена в якості нового фактору ризику розвитку фібриляції передсердь [131].

Алопуринол може відігравати певну роль у профілактиці атеросклерозу у пацієнтів з різними факторами ССР, оскільки за результатами досліджень він покращував ендотеліальну дисфункцію в пацієнтів із застійною СН та АГ за різними механізмами [37, 62].

Отже, враховуючи потенційну роль СК-ти в атерогенезі та ризику виникнення атеротромботичних подій, а також відсутність узгодженої думки про вплив терапії алопуринолом на перебіг клінічно вираженої ІХС, дане дослідження є актуальним.

### **Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами**

Виконана дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету "Патогенетичне обґрунтування медикаментозного лікування хворих на ішемічну хворобу серця з врахуванням нейрогуморальних чинників факторів ризику та супутніх захворювань на стаціонарному та амбулаторному етапі реабілітації" (державний реєстраційний номер – 0112U003540). Дисертантом з 2014 року виконано фрагмент «Патогенетичне обґрунтування медикаментозного лікування хворих на ішемічну хворобу серця з урахуванням нейрогуморальних чинників супутньої асимптомної гіперурикемії на стаціонарному та амбулаторному етапі реабілітації».

### **Мета та задачі дослідження**



За **мету роботи** поставлено оптимізувати ефективність діагностики та лікування хворих на стабільну стенокардію на основі вивчення її клініко-функціональних особливостей перебігу, в т.ч. у поєднанні з асимптомною гіперурикемією, та впливу включення до комплексної терапії алопуринолу та кверцетину.

Досягнення вказаної мети зумовлює виконання наступних поставлених **завдань дослідження:**

1. Дослідити клініко-функціональні особливості перебігу стабільної стенокардії (СтСт) різних функціональних класів (ФК) за клінічними, електрокардіографічними, ехокардіографічними показниками, результатами проб із дозованим фізичним навантаженням.

2. Розглянути можливості покращення діагностики СтСт за використання комплексного обстеження з урахуванням впливу змін рівня СК-ти на функціональний стан міокарду, його коронарний резерв та біомаркери і гомеостазіологічні показники (аміно-термінальний пропептид натрійуретичного пептиду (NT - proBNP), С-реактивний білок (СРБ), загальний тестостерон (ЗТ)) хворих на СтСт.

3. Вивчити взаємовплив змін біомаркерів при СтСт залежно змін СК-и за оцінки функціонального стану міокарда та його коронарного резерву з покращенням прогнозування перебігу СтСт.

4. Оцінити ефективність впливу включення до комплексної терапії СтСт алопуринолу та кверцетину на особливості клінічних, електрокардіографічних, ехокардіографічних показників, результатів проб із дозованим фізичним навантаженням в короткому і тривалому спостереженні.

**Об'єктом** дослідження є СтСт напруження II та III ФК, у т.ч. у поєднанні з асимптомною ГУ, в 120 хворих які перебували на стаціонарному лікуванні у відділеннях хронічної ІХС та реабілітації Чернівецького обласного клінічного кардіологічного диспансеру.

**Предметом дослідження** є зміни рівня СК-ти на функціональний стан міокарда, його коронарний резерв та біомаркери і гомеостазіологічні

показники (NT-proBNP, СРБ, ЗТ) хворих на СтСт, взаємовплив змін біомаркерів залежно змін СК-ти з покращенням прогнозування перебігу СтСт.

**Методи дослідження:** загальноклінічне обстеження, біохімічні тести крові (ліпідний профіль, креатинін, сечовина, СК-та), імуноферментний аналіз сироватки крові з визначенням рівнів NT-proBNP, СРБ та ЗТ, неінвазивні (електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія (ЕхоКГ), велоергометрия (ВЕМ)) та інвазивні (коронарна ангиографія) методи обстеження серцево-судинної системи на початку стаціонарного лікування та через 6 міс. амбулаторного етапу.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

У дисертації викладене обґрунтування оптимізації ефективності діагностики та лікування хворих на СтСт на основі вивчення її клініко-функціональних особливостей перебігу, в т.ч. за поєднання з асимптомною ГУ, з урахуванням взаємообумовленості змін СК-ти та СРБ, NT-proBNP на тлі за коморбідності ІХС та ГУ, та дослідження впливу включення до комплексної терапії СтСт алопуринолу та кверцетину.

Уперше встановлено, що вищий ФК СтСт, обумовлений більш гемодинамічно значимими ураженнями КА, передбачає зростання рівнів NT-proBNP та СРБ, незалежно від наявності в анамнезі перенесеного Q- та неQ-інфаркту міокарда (ІМ). Вперше відмічено, що предикторами ГУ є жіноча стать незалежно від рівня СК-ти та старший вік після перевищення рівня СК-ти понад 467,9 мкмоль/л. Вперше доведено, що ГУ, переважно у чоловіків, за інтерференції зі СтСт спричиняє обмеження коронарного резерву зі збільшенням ФК стенокардії та редукцією показників порогового навантаження (ПН), зниження фракції викиду (ФВ) ЛШ, підвищення рівнів СРБ, NT-proBNP, при зворотній реакції ЗТ та збільшенні вмісту загального холестерину (ЗХС). Оціночне рівняння регресії для зіставлення показників СК-ти з NT-proBNP свідчить про помітний і прямий зв'язок, з СРБ – високий

і прямий, згідно F-критерію є статистично надійним. Побудова рівняння множинної регресії з залежною змінною – вмістом СК-ти і факторами впливу – СРБ, NT-proBNP, ФВ ЛШ, ПН є статистично надійним з високим коефіцієнтом множинної кореляції. Коефіцієнт кореляції Пірсона свідчить про переважно прямий помірний зв'язок при надходженні залежно рівнів СК-ти та NT-proBNP і СРБ, при зворотному помірному зв'язку для ФВ ЛШ. Уперше СРБ визначений, як біомаркер для оцінки прогнозу ремоделювання серця та посилення систолічної функції ЛШ, за асоціації зниження вихідного рівня вказаного маркеру зі зменшенням розмірів ЛШ (за кінцевим діастолічним розміром (КДР), кінцевим систолічним розміром (КСР)), зі зменшенням маси міокарда (ММ) ЛШ та з підвищенням ФВ ЛШ; а також як біомаркер для прогнозування динаміки коронарного резерву, зі зростанням ПН та обмеженням тест-індукованої ішемії за його зниження. Вперше досліджено, що включення алопуринолу до стандартної терапії СтСт у пацієнтів у коморбідності з асимптомною ГУ потенціює посилення систолічної функції з більш інтенсивним зростанням ФВ ЛШ та сприяє регресу ступеню гіпертрофії ЛШ з вираженим зменшенням ММ ЛШ, а також позитивізує динаміку запальної активності зі зниженням вихідної концентрації СРБ. Встановлено, що додавання до стандартної терапії СтСт алопуринолу та кверцетину сприяє збільшенню коронарного резерву з приростом ПН, толерантності до фізичного навантаження (ТФН) та зменшенням тест-індукованої ішемії під час виконання ВЕМ-проби, нормалізує дисліпідемію зі зниженням вмісту ЗХС та тригліцеридів (ТГ), покращує ниркову функцію зі зниженням рівня креатиніну, з переважаючим ефектом алопуринолу. Додавання до стандартної терапії СтСт алопуринолу та кверцетину потенціює більш інтенсивне зниження вихідного артеріального тиску (АТ), сприяє зниженню вихідного вмісту NT-proBNP, без суттєвої різниці між вираженістю даних ефектів обох вказаних препаратів.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Доведена доцільність використання в клінічній практиці визначення СК-ти як рутинного біохімічного маркера для оцінки тяжкості та прогнозування перебігу ІХС з урахуванням градацій рівнів СК-ти, оскільки ГУ обумовлює частіший розвиток тяжкої СтСт на тлі більш гемодинамічно значимих уражень КА за перевищення рівня СК-ти понад 416,4 мкмоль/л. У той же час ГУ незалежно від рівня СК-ти супроводжується зниженням коронарного резерву зі зменшенням показників ПН та ТФН. З метою прогнозу ремоделювання серця за коморбідності ІХС та ГУ встановлена необхідність врахування, що досягнення рівня СК-ти понад 467,9 мкмоль/л супроводжується зниженням ФВ ЛШ та підвищенням NT-proBNP, що вказує на частіше прогресування СН за даної коморбідності. Розвиток гіпертрофії ЛШ зі збільшенням ММ ЛШ відбувається за ГУ з досягненням рівня СК-ти понад 500,0 мкмоль/л. Для удосконалення діагностики СтСт встановлена можливість використання СК-ти, як біомаркера обмежень функціонального та коронарного резервів, оскільки динаміка цього показника має прогностичну цінність для зменшення розмірів ЛШ, регресу гіпертрофії зі зменшенням ММ ЛШ, для покращення його систолічної функції з підвищенням ФВ ЛШ, а також для збільшення коронарного резерву зі зростанням ПН та обмеженням тест-індукованої ішемії. Визначена предикативна цінність зниження NT-proBNP, для зменшення розмірів ЛШ, регресу вираженості гіпертрофії ЛШ та для збільшення коронарного резерву зі зростанням показників ПН та ТФН, навіть за нормальних значень ФВ ЛШ та незалежно від клінічної вираженості проявів СН. Враховуючи прогностичну цінність для прогресування дисліпідемії, змін коронарного резерву та функціонального стану хворих на СтСт, визначено, що СК-та, рівні NT-proBNP та СРБ можуть бути використані, як біомаркери індивідуальної чутливості до проводимої терапії та відбору пацієнтів з метою інтенсифікації медикаментозного лікування для збереження працездатності, а також для інтервенційних втручань. Оптимізація ефекту лікування за

коморбідності СтСт та асимптомної ГУ свідчить, що критеріями для додаткового призначення алопуринолу пацієнтам зі СтСт та асимптомною ГУ є наявність гіпертрофії ЛШ, зниження коронарного резерву, запальна активність та дисліпідемія з підвищенням вмісту ЗХ та ТГ.

Впровадження в практику одержаних результатів проводилося в лікувально-діагностичний процес у відділеннях хронічної ІХС та реабілітації КМУ «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний диспансер», на базі якого проводився набір хворих, кардіологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні, Хмельницького обласного кардіологічного диспансеру, Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, центру ревматології клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, кардіологічному відділенні для хворих на інфаркт міокарда №2 Комунального закладу «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» Дніпропетровської обласної ради», Харківської міської клінічної лікарні №8, відділення ішемічної хвороби серця Комунальної установи «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради, Івано-Франківського ОККД, відділенні кардіоваскулярної патології Комунального закладу «Луцька міська клінічна лікарня», про що свідчать акти впровадження.

### **Особистий внесок здобувача**

Здобувач самостійно визначив мету, об'єкт та предмет дослідження, сформулював необхідні для вирішення завдання, обрав необхідний обсяг та умови досліджень для отримання можливих теоретичних та практичних результатів, провів інформаційно-патентний пошук та опрацював дані літератури з визначенням стану цієї проблеми в Україні та в світі на сьогоднішній день, сформував групи хворих, заповнив та проаналізував базу отриманих результатів з наступною статистичною обробкою даних та

написанням усіх розділів дисертаційної роботи, а також оприлюднив отримані матеріали у вигляді статей та тез.

### **Апробація результатів дослідження**

Отримані результати були наведені на конференціях та надруковані у вигляді тез на міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини» м. Одеса, 6-17 грудня 2016 р.; на міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та медична практика в Україні: проблеми розвитку та взаємодії» м. Одеса, 16–17 грудня 2016 р.; на науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті академіка Л.Т. Малої «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє» м. Харків, 20 квітня 2017 р.

### **Публікації**

Матеріали дисертації та отримані результати опубліковані в 6 статтях у фахових наукових виданнях України, 1 статті у науковому журналі (Польща) та 3 тезах у матеріалах наукових конференцій. Отримано 1 патент на корисну модель.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 103 сторінках основного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, загальної методики і методів дослідження, розділу власних досліджень (чотирьох підрозділів), обговорення та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку джерел (із них кирилицею – 35, латиницею – 127). Роботу ілюстровано 11 таблицями, 30 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

# КОМОРБІДНІСТЬ І СЕРЦЕВО-СУДИННА ПАТОЛОГІЯ. СЕЧОВА КИСЛОТА, АМІНО-ТЕРМІНАЛЬНИЙ ПРОПЕПТИД НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ КАРДІОВАСКУЛЯРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ. ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ АСИМПТОМНОЇ ГІПЕРУРИКЕМІЇ

### 1.1 Гіперурикемія як чинник високого кардіоваскулярного ризику. Патогенетичні зв'язки гіперурикемії та ішемічної хвороби серця

Проблема коморбідності залишається надзвичайно актуальною в кардіології – в останні роки проводився цикл науково-практичних конференцій «Проблеми коморбідності в кардіології» з визначенням важливості оптимізації фармакотерапії таких хворих під головуванням директора ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, академіка В.М. Коваленка, який вважає цим поняттям не тільки визначення американського лікаря-епідеміолога А.Р. Feinstein про «коморбідність, як наявність додаткової клінічної картини незалежно від основного захворювання, яка завжди відрізняється від основного», а і «наявність нових механізмів розвитку хвороб, додаткової клінічної картини, ускладнень та перебігу, не властивих основній хворобі, а також її суттєвий вплив на якість і тривалість життя» [15]. На сайті Харківської школи під керівництвом директора ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», професора Г.Д. Фадеєнка вебінар від грудня 2015 року зазначається як «Сучасні підходи до ведення пацієнтів з коморбідною патологією» і підкреслюється значущість комбінації хвороб у вигляді «сполучених, асоційованих, поєднаних, фонових, з розподілом на стани «коморбідності», «мультикоморбідності», «коморбідних захворювань і станів» з оцінкою різновидів коморбідності — інтерференції (вплив одного

захворювання на перебіг іншого), синтропії (закономірне поєднання двох захворювань, що спостерігається в одному організмі) або дистропії (закономірне рідкісне чи неможливе поєднання деяких хвороб в одному організмі)» [17].

Роль СК-ти як предиктора ССЗ та смертності вивчається в багатьох великих популяційних дослідженнях, причому були отримані різні результати. У найбільших дослідженнях NHANES и Framingham Heart Study виявлена закономірність, що в цілому в популяції з вищим кардіоваскулярним ризиком зростає роль СК-ти як незалежного чинника ризику ССЗ та смертності. В наступному за даними реєстру PreCIS database підвищення вихідного рівня СК-ти на на 1 мг/дл асоціювалося зі збільшенням на 39 % ризику смерті [5].

У публікації з яскравомовною назвою «ГУ – мультиморбідна патологія в ревматології» професор Н.М. Шуба зазначає [34], що при АГ збільшення вмісту СК-ти сироватки крові є незалежним предиктором кардіоваскулярних подій, у тому числі – фатальних. Поєднання ГУ та ІХС має тісні патогенетичні зв'язки та взаємне обтяження, одним із яких є дисфункція ендотелію, що слугує одночасно мішенню та медіатором патологічних процесів. Зміни функції ендотелію спостерігаються, як правило, на початкових етапах формування ССЗ [18].

Безсимптомне збільшення рівня СК має 5-8% популяції. Найпоширенішими причинами, що впливають на рівень СК-ти, є ожиріння, МС, АГ, вживання діуретиків та низьких доз ацетилсаліцилової кислоти, надмірне вживання алкоголю, похилий вік та ниркова недостатність [22].

ГУ вважається межовий рівень СК-ти 6 мг/дл [124] або  $\geq 6,8$  мг/дл [65], що розподіляється в гендерному аспекті понад 6,5 мг/дл або  $\geq 6,8$  мг/дл у чоловіків [76] і  $\geq 5,1$  мг/дл у жінок [72]. Отже, в більшості робіт визнаним є показник ГУ для СК-ти понад 416,4 мкмоль/л (7,0 мг/л) та/або медикаментозна терапія для ГУ [81]. Рівень СК-ти, кінцевого продукту розпаду метаболізму пуринових нуклеотидів аденіну та гуаніну (компонентів



ДНК і РНК), причинно залучений у патогенез подагри в нормі дорівнює 200-360 і 160-320 мкмоль/л у чоловіків і жінок відповідно [34, 146]. Різними дослідниками було доведено, що в пацієнтів з ІХС сироватковий вміст СК-ти < 303 мкмоль/л відповідає рівню смертності 3,4 %, а вміст  $\geq$  433 мкмоль/л – 17,1 % [25]. Згідно з дослідженням FAST (the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial) і рекомендаціями EULAR (Європейської ліги проти ревматизму) цільовим є рівень СК-ти у сироватці крові <357 мкмоль/л [112], оскільки показник є причетним за ГУ до ССЗ і цукрового діабету 2-го типу (ЦД), збільшується за наявної ішемії міокарда [64] і АГ [99], особливо враховуючи роль ендотеліальних ксантиноксидоредуктаз, продукти яких пов'язані з клітинним диференціюванням, що призводить до адипогенезу та утворення пінистих клітин, до виробництва хемоатрактантів моноцитів протеїну-1, процесів проліферації та міграції, а отже, резистентності до інсуліну та ожиріння [50], і формування МС. Також показано [152], що при ГУ збільшується ризик ІХС, незалежно від інших факторів ризику, з особливо більш високими показниками смертності від ІХС у жінок. Високий рівень СК-ти у сироватці крові може бути значним і незалежним чинником ризику для АГ та ССЗ, таких як ІХС та СН [153].

Сироватковий рівень СК-ти демонструє значну позитивну кореляцію з вмістом ендотеліну-1, СРБ, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), малонового альдегіду, але негативну кореляцію з оксидом азоту і NO/ендотелін-1 співвідношенням та рівнем супероксиддисмутази, що свідчить про ендотеліальну дисфункцію у групі хронічної хвороби нирок (ХХН) у позитивній кореляції з рівнем сироваткової СК-ти та пов'язаними з окиснювальним стресом, запаленням і окисненням ліпідів [159]. Підвищені рівні СК-ти впливають на порушення продукції оксиду азоту/ендотеліальної дисфункції, підвищення судинної жорсткості, активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, підвищення окиснювального стресу, розвитку неадекватних імунних і запальних реакцій, що, у свою чергу, сприяє

судинному, серцевому та нирковому фіброзу, пов'язаних із ними функціональних порушень, формуванню проявів кардіоренального МС [151].

ГУ відображає підвищену активність ксантинооксидази при СН у результаті гіпоксії тканин. Порочне коло, що включає пошкодження ендотелію, гіпоксію тканин та підвищену продукцію вільних радикалів, негативно впливає на серцево-судинну систему та погіршує прогноз у хворих із СН. За результатами деяких досліджень підвищений рівень СК-ти понад 500 мкмоль/л є незалежним предиктором несприятливого прогнозу у хворих із середньо тяжким та тяжким перебігом хронічної СН, а рівень сечової кислоти понад 435 мкмоль/л є маркером прогнозу у хворих із хронічною СН на ранніх стадіях, оскільки саме на цьому етапі виступає індикатором підвищеної продукції та активації ксантинооксидази [18].

У доповіді з парадоксальною назвою «МС, ГУ, подагра, ЦД – еkleктика внутрішньої медицини?» на Конгресі ревматологів України (2013) професор І.Ю.Головач [8] зазначає, за змішання і з'єднання різних поглядів, проблему існування розбіжності ГУ (МС і кардіоваскулярний ризик) і подагри (деструкція суглобів, тофуси, уратні депозити в тканинах, хронічна ниркова недостатність), робить застереження щодо терміна «неконтрольованої» ГУ, особливості власне подагри, визначає коморбідні стани, асоційовані з ГУ (ожиріння, МС, ЦД, СН, гіперліпідемія, АГ) та зазначає (згідно з NHANES 2007-2008) співвідношення коморбідних станів за наявної/відсутньої подагри з високим розподілом відношенням шансів для АГ (73,9 проти 28,9%, ВШ 4,19), ІМ (14,4 проти 2,9%, ВШ 2,37), СН (11,2 проти 2,0%, ВШ 2,68), інсульту (10,4 проти 2,9%, ВШ 2,02), ЦД (25,7 проти 7,8%, ВШ 2,36), ожиріння (53,3 проти 32,8%, ВШ 2,35), ХХН II ст. (ШКФ<60) (71,1 проти 42,1%, ВШ 1,75).

Дослідженнями останніх років у Швеції [158] визначено згідно з віком і статтю корегованого співвідношення подагри, як маркера коморбідності для ЦД, ССЗ, онкопатології, алкоголізму.

Також виявлений зв'язок між подагрою і розвитком інсульту з коефіцієнтом ризику 1,28 після корекції з урахуванням шкали CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc та інших супутніх захворювань [83]. Недарма це питання є надзвичайно актуальним. Так, 2015 року надрукована робота з промовистою назвою «Сечова кислота: друг чи ворог? Сечова кислота і когнітивні функції "Подагра вбиває більше мудрих людей, ніж простих"» [150], оскільки подагра залишається однією з основних проблем охорони здоров'я для 8.300.000 осіб (4% дорослого населення) тільки в Сполучених Штатах [115]. Існує парадоксальна думка, що хоча високі рівні СК-ти є наслідком наявної гіпертензії, високий рівень СК-ти завжди передують розвитку АГ [152]. Підвищена СК-та може передбачити довгостроковий прогноз пацієнтів з обструктивною коронарною хворобою серця (ВШ 2,968, 95% ДІ: 1,256-7,011,  $p=0,013$ ) зі значно нижчою виживаністю у пацієнтів із високим рівнем СК-ти, ніж за звичайного вмісту СК-ти за аналізу Каплана-Мейера (79,2% проти 94,0%,  $p<0,001$ ) [45]. В цьому випадку важливо, що СК-та викликає агрегацію еритроцитів за механізмом зменшення дзета-потенціалу еритроцитів, а еритроцитарні агрегати збільшують в'язкість крові на низьких швидкостях зсуву, що і збільшує ризик атеротромбозу [148]. Доведено, що гіперглікемія, гіпертензія, гіперліпідемія і ГУ є серйозними предикторами виникнення ІМ за ЦД [98].

ГУ прискорює виникнення та загострення ССЗ через ремоделювання ЛШ, однак як і раніше неясно, чи є ГУ єдиним чинником органічного ремоделювання серця у хворих на подагру, існує недостатньо даних щодо асоціації між діастолічною функцією ЛШ і подагрою, однак сучасні дослідження доводять вищу поширеність помірної та тяжкої діастолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів з подагрою (23%,  $p=0,02$ ) [74]. Визначена залежність при АГ наявності гіпертрофії ЛШ від вмісту СК – з'ясувалось, що гіпертрофія ЛШ більш поширена у хворих на АГ із ГУ (70,5 порівняно з 42,0%,  $p=0,001$ ) [105]. ГУ пов'язана з артеріальною жорсткістю, порушеннями ТФН і високою смертністю при СН зі збереженою ФВ [117].

ГУ є незалежним предиктором мікроальбумінурії і дисфункції нирок, навіть у здорових осіб із нормальним АТ, підвищений рівень СК-ти корелює зі зниженням функції нирок, реалізує інтерстиціальне і судинне запалення, а високі рівні СК-ти можуть викликати вазореактивну гіпертензію і, що важливо, у подальшому – нирково-залежну гіпертензію [152], у випадку АГ з ГУ мікроальбумінурія наявна в 54,1% випадків і в 24,6% пацієнтів з АГ і нормальним рівнем СК-ти ( $p=0,001$ ) [105]. У багатовимірній моделі регресійного аналізу Кокса після регулювання для декількох факторів доведено, що тільки вік і ГУ (ВР 1,36) є незалежними факторами ризику розвитку ХХН [84].

Важливим чинником поєднаного перебігу ГУ і кардіальної патології визначено ще один важливий напрямком коморбідності – збільшення внутрішньолікарняної смертності за ГУ проти пацієнтів із серцево-судинною патологією і нормальним рівнем СК-ти (15,9 проти 3,1%,  $p<0,001$ ), гіперурикемія є незалежним предиктором внутрішньолікарняної серцево-судинної смертності в багатовимірних дослідженнях (ВР 5,32, 95% ДІ: 2.46-11.49;  $p=0,001$ ) [133]. Логічним висновком проведеного аналізу є положення, сформоване в роботі J.W. Zhang et al. (2014) [48], що СК-та є сполучною ланкою між нирковою дисфункцією, прозапальними та протромботичними станами у пацієнтів із МС і хворобою КА. СК-та може розглядатися як новий параметр ремоделювання серця і субклінічної дисфункції міокарда при АГ, ідентифікатора пацієнтів із високим ризиком розвитку СН – однак питання, що СК-та є тільки маркером, а не причинним фактором у патогенезі СН, – залишається [126].

Отже, поряд із великою кількістю отриманих даних, недостатньо дослідженим залишається предикативна цінність показника ГУ як біомаркера тяжкості ІХС, враховуючи потенціальну роль СК-ти в атерогенезі та ризику виникнення атеротромботичних подій.

## **1.2 Нові циркулюючі серцево-судинні біомаркери як маркери ризику при стабільній ішемічній хворобі серця**

Мозковий натрійуретичний пептид – це кардіальним нейрогормон, що належить до натрійуретичних пептидів та є антагоністом ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, бере активну участь у модуляції судинного тону, підвищенні ефективності натрійурезу, активності симпатoadреналової системи, а також має мітотичні, проліферативні та проапоптотичні властивості [3]. При оцінці рівня мозкового натрійуретичного пептиду перевага надається такому лабораторному критерію як NT-proBNP, що обумовлено високими концентраціями у крові у зв'язку з більшою молекулярною масою, а отже, забезпечує легке визначення [33].

Стимулом до секреції у передсердях та шлуночках NT-proBNP є їх перевантаження об'ємом та тиском [157]. Діагностичне значення рівня NT-proBNP у відображенні тяжкості діастолічних порушень у пацієнтів зі збереженою систолічною функцією ЛШ є доведеним [1]. Зміни рівня NT-proBNP дозволяють оцінити несприятливий прогноз у пацієнтів із хронічною СН, процес судинного ремоделювання у реабілітаційному періоді, а також моніторувати чутливість пацієнтів до проведеної терапії [33]. Відомо, що в пацієнтів із СН зниження рівня NT-proBNP пов'язане зі зменшенням ризику регоспіталізацій з приводу декомпенсації СН [54].

Окрім того, транзиторна або тривала ішемія безпосередньо призводить до напруження стінки міокарду і появи біомеханічного стресу, який, у свою чергу, також індукує вивільнення з кардіоміоцитів NT-proBNP [3, 157].

Існують дані, що в дорослих пацієнтів навіть за відсутності явних клінічних симптомів ІХС вищий рівень NT-proBNP відображає субклінічну міокардіальну мікроваскулярну дисфункцію [157], передбачає подальший розвиток ІХС, СН та інсульту. Припускається, що оцінка концентрації NT-proBNP може бути використана в первинній профілактиці ССЗ [101].

У пацієнтів зі стабільною ІХС NT-proBNP є предиктором таких несприятливих ССП, як раптова смерть, нефатальний ІМ, інсульт та транзиторна ішемічна атака [51]. Дослідження GUSTO IV, що включило обстеження більше ніж 6800 пацієнтів із ГКС, показали, що NT-proBNP є незалежним предиктором летальності впродовж 1 року [33].

Рівень NT-proBNP є вищим у пацієнтів з ІХС з потребою в наступних черезшкірних коронарних втручаннях [103]. Окрім того, передпроцедурне підвищення рівня даного маркера у цих пацієнтів незалежно пов'язане з високим ризиком періпроцедурного пошкодження міокарду [109].

Ще одним маркером, що у поєднанні із СК-тою вказує на оксидативний стрес та запалення в пошкодженні кардіоміоцитів при ішемії є СРБ. Кореляція між СК-тою і СРБ у здорових осіб вказує на можливу роль СК-ти, як маркера запалення низького ступеню, та її потенціал, як маркера ризику ССЗ [91, 108].

Гендерні особливості перебігу кардіоваскулярних захворювань, що виявляють найбільш активно в періоди гормональної перебудови, обґрунтовують актуальність висвітлення впливу статевих стероїдних гормонів на серцево-судинну систему. Як у жінок, так і у чоловіків встановлено взаємозв'язок між зниженням функціональної активності статевих залоз і ССЗ. У чоловіків стан андрогенізації залежить від балансу синтезу та руйнування тестостерону, фракції біологічно активного циркулюючого тестостерону та його спорідненості до тканин, чутливості рецепторів андрогену [16].

Низький рівень ЗТ пов'язаний із передчасною ІХС та її тяжкістю у молодих дорослих [132]. За результатами The Cardiovascular Trial of the Testosterone висунута гіпотеза, що підвищення ЗТ в чоловіків гальмує прогресування коронарних бляшок, оскільки асоціюється із менш вираженим ураженням КА за результатами комп'ютерної томографії КА [134]. Результати інших досліджень свідчать про обернений зв'язок між рівнем тестостерону і кальцифікацією КА у літніх чоловіків зі стабільною ІХС [96].

Гіпотестостеронемія пов'язана з прискореним розвитком атеросклерозу, за даними деяких авторів, майже чверть чоловіків з ІХС біохімічно має гіпогонадізм [118].

Більшість досліджень, які включали велику кількість чоловіків, показали збільшення смертності серед пацієнтів з ІХС на тлі гіпотестостеронемії у віці старше 50 років [41, 118]. Низький рівень тестостерону у чоловіків з ГКС може передбачити такі основні негативні події, як не фатальний ІМ, інсульт та раптову смерть, незалежно від класичних чинників ССР [97].

Цілком логічно, що виявлення таких асоціацій – високої частоти дефіциту тестостерону та ССП, привело до запитання, чи дійсно гіпогонадізм є фактором ризику кардіоваскулярних захворювань [90]. Відповідь на запитання дає можливість частково пояснити, по-перше, ранній початок та більш агресивний перебіг ІХС у чоловіків порівняно з жінками. Разом з тим не існує повної та детальної інтерпретації, чому чоловіча стать є потужним серцево-судинним фактором. По-друге, не цілком зрозуміло, чи є гіпогонадізм медіатором або наслідком ССЗ [16].

Потенційними механізмами негативного впливу дефіциту тестостерону є активація ренін-ангіотензивної системи, вазоконстрикція, протромботичний та проатерогенний цитокіновий профіль [118].

Досить неоднозначні дані отримано щодо впливу тестостерону на ССР у жінок. Якщо в більш ранніх дослідженнях ризик розвитку ІХС і серцево-судинну смертність пов'язували з високим рівнем ЗТ, то в теперішній час встановлено незалежність від цього показника. Так, несприятливим є як вкрай низький, так і дуже високий рівень цього гормону [70].

Все це обумовлює актуальність досліджень важливості NT-proBNP як діагностичного та прогностичного маркера не тільки СН, але й гострої та хронічної ішемії міокарду, розробки підходів мультимаркерної стратифікації ризику у пацієнтів зі стабільною ІХС, у тому числі при відборі для черезшкірних коронарних втручань [100].

### **1.3 Нові підходи до лікування стабільної ішемічної хвороби серця з урахуванням новітніх серцево-судинних біомаркерів**

На теперішній час накопичено достатньо доказів ролі безсимптомної ГУ у хворих на АГ та ІХС, як незалежного маркера високого кардіоваскулярного ризику, що потребує корекції. Це знаходить відображення в нових редакціях Рекомендацій по лікуванню хворих [5, 69].

Поряд з утворенням СК-ти, підвищена активність ксантинооксидази також призводить до утворення вільних радикалів. Оксидантний стрес значно сприяє розвитку ССЗ, сприяючи виникненню ендотеліальної дисфункції, атеросклерозу, судинної кальцифікації. Алопуринол, інгібітор ксантинооксидази, та його активний метаболіт оксипуринол, на додаток до зниження рівня сироваткової СК-ти, може виступати в якості скевенджера вільних радикалів. Хоча традиційно він використовується для лікування подагри, спостерігається відродження інтересу ролі алопуринолу в терапії ССЗ [18, 106].

Алопуринол може відігравати певну роль у профілактиці атеросклерозу у пацієнтів з різними факторами ССР, оскільки за результатами досліджень він покращував ендотеліальну дисфункцію в пацієнтів з ІХС, застійною СН та АГ за різними механізмами [62].

Ряд невеликих клінічних досліджень показали сприятливий вплив алопуринолу на зменшення реперфузійної ішемії у пацієнтів після аортокоронарного шунтування і коронарної ангіопластики. Крім того, дослідження з СН вказують на потенційно сприятливий вплив алопуринолу на ендотеліальну дисфункцію [61], функцію ЛШ та гемодинамічні показники, особливо в осіб з підвищеним рівнем СК-ти. В той же час дані про великомасштабні дослідження, які оцінюють ефект алопуринолу при ССЗ, обмежені [106].

Терапія алопуринолом у пацієнтів з асимптомною ГУ та подагрою асоціюється зі зниженням ризику виникнення ІМ [85] та несприятливих



серцево-судинних подій [119], з найбільшою ефективністю за сироваткових рівнів СК-ти понад 7,0 мг/дл для чоловіків та понад 5,0 мг/дл для жінок [144].

Деякі клінічні дослідження продемонстрували, що алопуринол знижує ризик кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів, які перенесли аорто-коронарне шунтування, та покращує кардіальну функцію у пацієнтів із дилатаційною кардіоміопатією та застійною СН [22].

Терапія алопуринолом пов'язана з невеликим, але суттєвим зниженням АТ, що може бути потенційно використано для контролю АТ у гіпертензивних хворих з ГУ [37, 39].

Під час терапії інгібіторами ксантиноксидази у пацієнтів з ГУ відмічено зниження біомаркерів м'язових пошкоджень. Така стратегія може мати важливі клінічні наслідки для попередження випадків статиніндукованих міалгій та рабдоміолізу [87].

Проте, недостатньо вивченим є вплив терапії алопуринолом на перебіг клінічно вираженої ІХС.

За останні роки у зв'язку із подальшим дослідженням патогенезу розвитку ІХС та АГ у терапії цих захворювань все частіше використовуються препарати, що володіють антиоксидантним та мембраностабілізуючим ефектом та впливають на кардіометаболічні чинники ризику. До таких препаратів відносять і флавоноїди – фенолвмісні пігменти рослин, що є низькомолекулярними антиоксидантами, володіють властивостями попереджати утворення та нейтралізувати дію активних молекул кисню та азоту. Згідно з результатами досліджень, одним з найбільш потужних антиоксидантів серед флавоноїдів є кверцетин [2].

Декілька епідеміологічних досліджень по ІХС у пацієнтів похилого віку показали зворотний зв'язок між прийомом кверцетина та частотою розвитку ІХС. Результати дослідження Zutphen Elderly Study свідчать, що ризик смертності від ІХС знижується за збільшення вмісту кверцетина в раціоні. За даними інших досліджень, терапія кверцетином потенціювала антигіпертензивний ефект, асоціювалася зі збільшенням співвідношення

ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ)/ЛПНЩ, та зі сприятливим впливом на дисфункцію ендотелію зі зниженням концентрації ендотеліну-1 у плазмі крові [24].

Кверцетин діє на різні патогенетичні ланки атерогенезу. Зокрема, він здатний попереджати перекисне окислення ЛПНЩ та блокувати набуті ними атерогенні властивості [114]. Антиоксидантні властивості кверцетину обумовлені здатністю нейтралізувати продукти перекисного окиснення ліпідів, захищати мембрани клітин від пошкодження, протизапальною та протинабряковою дією, зниженням проникності капілярів [111]. Поряд із цим, кверцетин активує ферменти власної антиоксидантної системи, ензими продукції оксиду азоту, протеїнкази тощо [92]. Здатність кверцетину блокувати продукцію ендотелієм адгезивних молекул може зменшити адгезію та агрегацію формених елементів крові у просвіті судини [107].

Відмічено також вазодилатуючий ефект кверцетину, в основі якого лежить блокування входження кальцію в клітини гладеньких м'язів судинної стінки, інактивація фермента аденозин дезамінази на рівні ендотелію, та посилення вироблення ендотелієм оксиду азота [2].

Вищевказані механізми обумовлюють кардіопротективний ефект кверцетину та доводять необхідність подальших досліджень використання даного препарату у пацієнтів із серцево-судинною патологією.

## РОЗДІЛ 2

### ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

У дослідження були включені 120 пацієнтів, що надійшли в Чернівецький обласний кардіологічний диспансер, були обстежені і проліковані з об'єктивізованим діагнозом СтСт II та III ФК. Тривалість періоду спостереження становила 6 міс., на початку та по закінченню якого всім пацієнтам проведено клініко-діагностичний комплекс.

Діагноз стабільної стенокардії встановлено згідно існуючої Адаптованої клінічної настанови «Стабільна ішемічна хвороба серця» [27], Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» [32] та рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2013 року [69]. Обстеження проводилося на базі кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації, спортивної медицини та фізичної реабілітації ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», в лабораторії та кабінеті функціональної діагностики Чернівецького обласного клінічного кардіологічного диспансеру. Коронарна ангіографія проведена у відділенні інтервенційної кардіології шведсько-українського медичного центру Angelholm, Чернівці.

У 31 (25,83 %) особи діагностували СтСт II ФК, у 89 (74,17 %) осіб – СтСт III ФК.

Серед обстежених було 97 (80,83 %) чоловіків та 23 (19,17 %) жінки, як наведено на рис. 2.1. Середній вік пацієнтів становив  $51,58 \pm 0,51$  років.

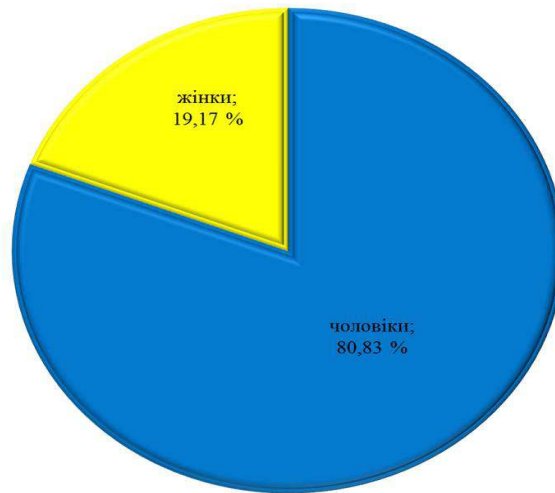


Рис. 2.1. Структура гендерного складу пацієнтів.

Серед обстежених 53 (44,17 %) пацієнти перенесли Q-ІМ, 21 (17,5 %) пацієнт – неQ-ІМ. У 49 (40,83 %) хворих зареєстровано шлуночкові екстрасистоли високих градацій (часті, парні). У 93 (77,5 %) осіб визначено АГ.

В дослідження не залучали осіб:

- з атріовентрикулярною блокадою II-III ст.,
- з декомпенсованим ЦД,
- з онкологічними та системними захворюваннями,
- вагітних,
- із рівнем аланінамінотрансферази, що більш як удвічі перевищував верхню межу норми,
- пацієнтів, неспроможних підписати карту інформованої згоди або виконувати протокол дослідження.

Алгоритм діагностичної оцінки стану хворих на стабільної ІХС за настановою Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» передбачав клінічне обстеження, лабораторні тести, неінвазивні (ЕКГ, ЕхоКГ, ВЕМ) та інвазивні (коронарна ангіографія) методи обстеження серцево-судинної системи. Всім відібраним

пацієнтам проведена оцінка загального стану за результатами клінічного обстеження, що включало ретельний збір анамнезу, фізикальне обстеження з оцінкою рівня АТ, частоти серцевих скорочень (ЧСС). Середній вихідний рівень систолічного АТ обстежених становив  $163,04 \pm 2,39$  мм рт. ст., зі зниженням на 6-му міс. лікування до  $133,92 \pm 1,35$  мм рт. ст. Медіана вихідної ЧСС становила  $73,62 \pm 1,00$  за хв., з уповільненням на тлі лікування до  $66,66 \pm 0,50$  за хв.

Дизайн дослідження побудований за наступними критеріями розподілу пацієнтів. За тяжкістю стенокардії виділено 1-шу групу з верифікованою СтСт II ФК та 2-гу – зі СтСт III ФК (25,83 та 74,17 % випадків, відповідно). За наявністю чи відсутністю в анамнезі перенесеного ІМ розподіл обумовив групу А – пацієнти з постінфарктним кардіосклерозом після перенесеного Q-ІМ (44,17 % випадків), групу В – з постінфарктним кардіосклерозом після перенесеного неQ-ІМ (17,50 % випадків) та групу С – пацієнти з дифузним кардіосклерозом (38,33 % випадків). Розподіл пацієнтів за тяжкістю стенокардії та наявністю перенесеного ІМ наведений на рис. 2.2.

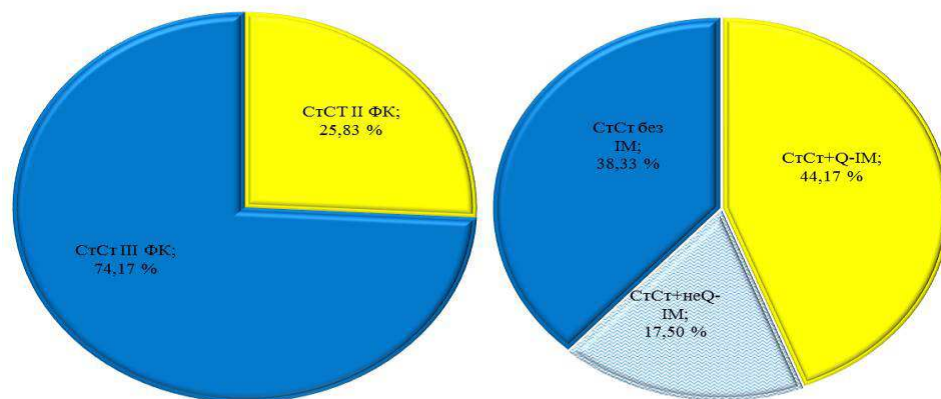


Рис. 2.2. Розподіл пацієнтів за тяжкістю стенокардії та наявністю перенесеного інфаркту міокарда.

Оцінку дисліпідемії за вмістом ЗХС та ТГ, визначення ниркової функції за рівнями креатиніну та сечовини крові та дослідження вмісту СК-ти проведено 120 (100 %) пацієнтам. Середні вихідні рівні ЗХС та ТГ становили  $(5,72 \pm 0,12)$  і  $(2,27 \pm 0,06)$  ммоль/л, відповідно, зі змінами через 6 міс. на тлі лікування  $(4,86 \pm 0,08)$  і  $(1,44 \pm 0,07)$  ммоль/л, відповідно. Медіана вихідного рівня креатиніну крові визначена  $107,39 \pm 3,13$  мкмоль/л, сечовини –  $6,09 \pm 0,13$  ммоль/л, СК-ти –  $467,91 \pm 14,91$  мкмоль/л. Зміни вказаних показників через 6 міс. на тлі лікування становили  $(103,08 \pm 3,23)$  мкмоль/л,  $(5,80 \pm 0,13)$  ммоль/л та  $(400,60 \pm 12,57)$  мкмоль/л, відповідно.

За наявності ГУ (рівень СК-ти  $> 357,0$  мкмоль/л) проведено поділ пацієнтів в дві групи: 1-ша – без ознак ГУ (34 обстежуваних, 28,33 % випадків) та 2-га – з підвищеним рівнем СК-ти (86 осіб, 71,67 % випадків). Розподіл пацієнтів за наявністю ГУ наведений на рис. 2.3.

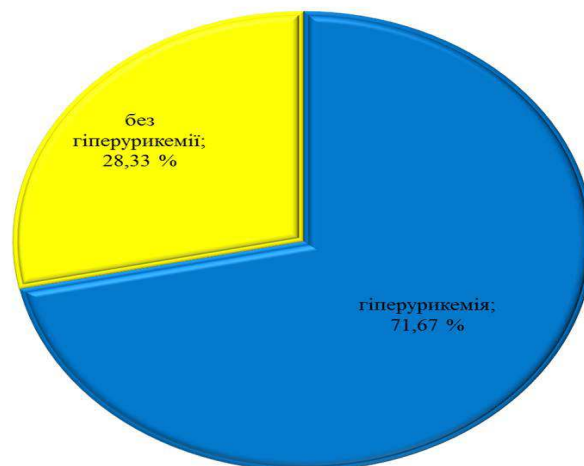


Рис. 2.3. Розподіл пацієнтів за наявністю гіперурикемії.

Критеріями вираженості ГУ, згідно з літературними даними [34, 81, 112, 124, 146], обрано рівні СК-ти в розподілі груп залежно вмісту СК-ти  $< 386,66$  мкмоль/л,  $\geq 416,4$  мкмоль/л,  $\geq 467,9$  мкмоль/л та  $\geq 500,0$  мкмоль/л (34,17 %, 44,17 %, 32,50 % та 26,67 % випадків відповідно). Розподіл пацієнтів за вираженістю ГУ наведений на рис. 2.4.

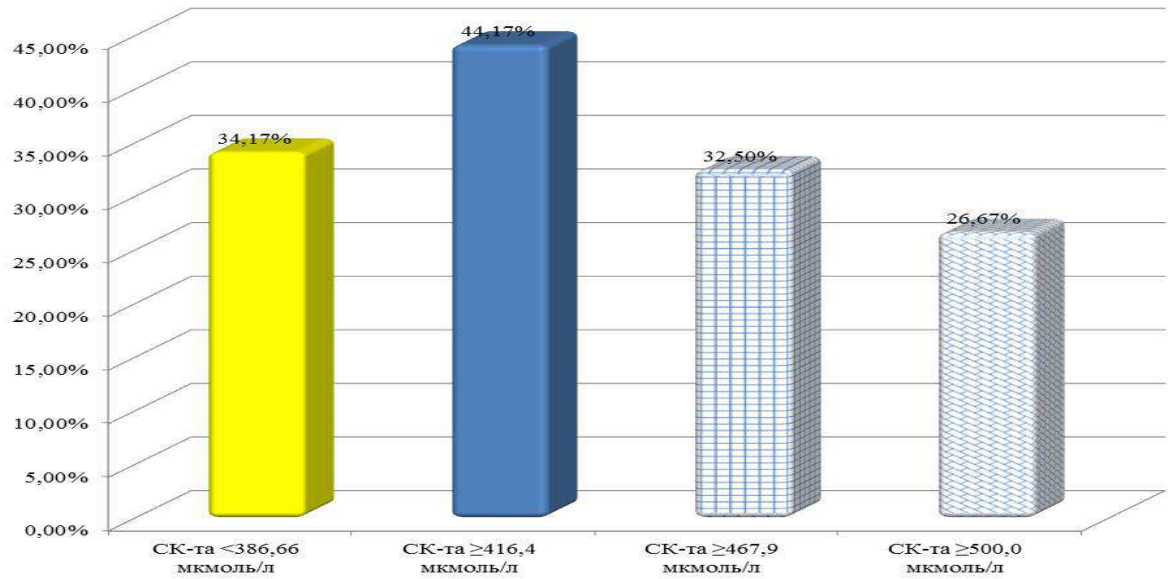


Рис. 2.4. Розподіл пацієнтів за вираженістю гіперурикемії.

Окрім того, згідно існуючих рекомендацій [34, 146] проведено розподіл у гендерному аспекті з показниками СК-ти  $\geq 303,37$  мкмоль/л для жінок та  $\geq 386,66$  мкмоль/л для чоловіків (95,95 % та 65,98 % випадків відповідно), як наведено на рис. 2.5.

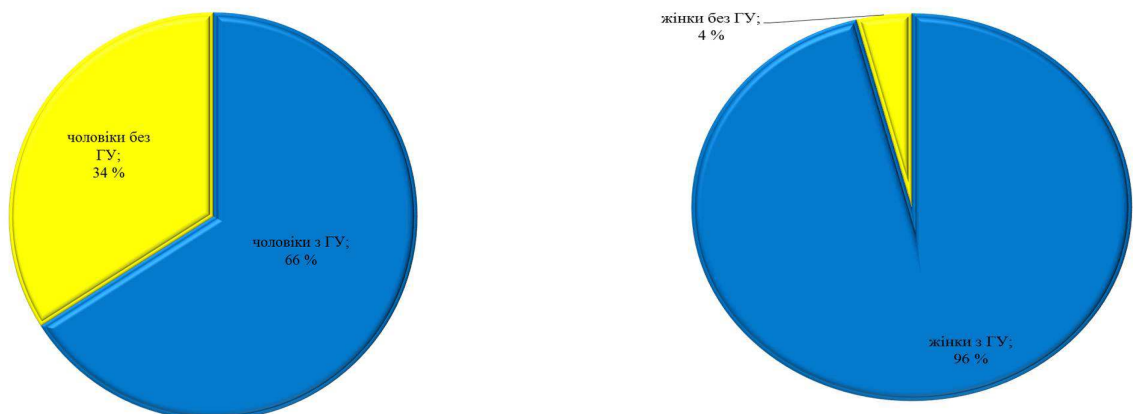


Рис. 2.5. Розподіл пацієнтів за наявністю гіперурикемії в гендерному аспекті.

Реєстрацію ЕКГ спокою у 12 відведеннях з оцінкою вираженості ішемічних змін (за показником середньої сумарної депресії сегмента ST ( $\Sigma$ ST) проведено у 120 (100 %) обстежуваних. Медіана вихідного

оцінюваного показника становила  $3,60 \pm 0,33$  мм, зі зменшенням ішемії на тлі лікування до  $3,23 \pm 0,21$  мм.

ЕхоКС виконана в 92 (76,67 %) випадках. Середній вихідний розмір ЛШ визначений  $4,49 \pm 0,06$  см, медіана вихідних КДР та КСР ЛШ – відповідно  $5,23 \pm 0,07$  та  $3,76 \pm 0,07$  см, ММ ЛШ –  $279,07 \pm 9,19$  г, ФВ ЛШ –  $53,97 \pm 0,73$  %. Зміни вказаних показників через 6 міс. на тлі лікування становили ( $4,48 \pm 0,06$ ), ( $5,16 \pm 0,07$ ) та ( $3,67 \pm 0,06$ ) см, ( $262,16 \pm 8,11$ ) г, ( $55,27 \pm 0,62$ ) %, відповідно. За розподілом геометрії ЛШ згідно з А. Ganau (1992) в модифікації R.Devereux, нормальна геометрія (НГ) ЛШ визначена в 20 (21,74 %) випадках, ексцентрична гіпертрофія (ЕГ) ЛШ – в 35 (38,04 %) випадках, концентрична гіпертрофія (КГ) ЛШ – в 19 (20,65 %) випадках та концентричне ремоделювання (КР) ЛШ – у 18 випадках (19,57 %).

ВЕМ проведена в 49 (40,83 %) пацієнтів. Медіана вихідного ПН визначена  $62,61 \pm 3,16$  Вт, зі зростанням через 6 міс. на тлі лікування до  $76,76 \pm 3,81$  Вт. Динаміка показників ТФН визначена ( $52,51 \pm 2,23$ ) та ( $66,45 \pm 2,64$ ) %, відповідно,  $\Sigma$ ST навантаження – ( $4,76 \pm 0,30$ ) та ( $3,71 \pm 0,27$ ) мм, відповідно.

Коронарна ангіографія здійснена 79 (65,83 %) пацієнтам. Гемодинамічно невагомі ураження КА виявлені в 23 (29,11 %) випадках, стенозування  $>50\%$  передньої міжшлуночкової гілки (ПМШГ) лівої КА (ЛКА) – в 16 (20,25 %) випадках, огинаючої гілки (ОГ) ЛКА – в 11 (13,92 %) випадках, правої КА (ПКА) – у 8 (10,14 %) випадках, та багатосудинне ураження КА – в 21 (26,58 %) випадку.

Імуноферментний аналіз сироватки крові з визначенням рівня NT-проBNP проведений в 46 хворих (38,33 %). Середній вихідний рівень вказаного показника становив  $300,93 \pm 36,49$  пг/мл, зі змінами на тлі лікування до  $208,16 \pm 30,35$  пг/мл. СРБ та ЗТ виміряний в 45 (по 37,50 %) осіб із середніми вихідними значеннями ( $11,17 \pm 0,91$ ) мг/л та ( $1,94 \pm 0,29$ ) нг/мл, відповідно. При контрольному обстеженні наприкінці лікування вказані біомаркери визначені ( $12,80 \pm 2,12$ ) мг/л та ( $2,33 \pm 0,32$ ) нг/мл, відповідно.



Приростом ( $\Delta\%$ ) було визначено збільшення вивчаємих показників відносно вихідного рівня більше, ніж на 5%, що використовується в наукових дослідженнях. Досліджувані групи в зіставленні приросту становили: з приростом ФВ ЛШ та зі зниженням скоротливої здатності ЛШ (31 особа (70,45 % випадків) та 13 осіб (29,55 % випадків), відповідно); з приростом та зі зниженням ПН (33 особи (66,00 % випадків) та 17 осіб (34,00 % випадків), відповідно), зі збільшенням та зменшенням рівня СК-ти (обидві групи по 60 осіб (50,00 % випадків)), зі збільшенням та зменшенням концентрації NT-proBNP (16 осіб (34,78 % випадків) та 30 осіб (65,22 % випадків), відповідно), зі збільшенням та зменшенням рівня СРБ (14 осіб (31,11 % випадків) та 30 осіб (68,89 % випадків), відповідно) та зі збільшенням та зменшенням вмісту ЗТ (31 особа (67,39 % випадків) та 15 осіб (32,61 % випадків), відповідно).

Розподіл пацієнтів за динамікою досліджуваних показників наведений на рис. 2.6.

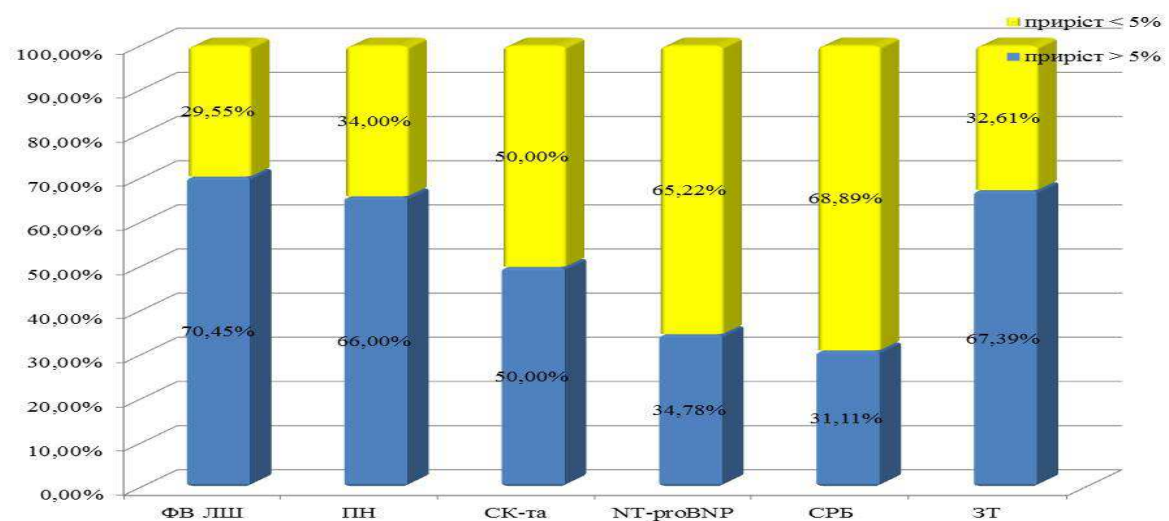


Рис. 2.6. Розподіл пацієнтів за динамікою досліджуваних показників.

Усі хворі отримували комплексне лікування згідно існуючих сучасних протоколів та рекомендацій для стабільної ІХС [32, 69]. Схема лікування передбачала використання  $\beta$ -адреноблокаторів (бісопролол (Конкор, Мерк КГаА, Німеччина)), статини (аторвастатин (Аторвакор, ПАТ «Фармак»,

Україна)), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (раміприл (Рамізес, ПАТ «Фармак», Україна)), антитромбоцитарних препаратів (ацетилсаліцилова кислота (Кардіомагніл, Такеда ГмбХ, Німеччина)), нітратів (іzosорбїду динїтрат (Кардикет-ретард, Ейсїка Фармасьютикалз, Німеччина)), за наявності симптомів затримки рідини та декомпенсації СН діуретиків (торасемід (Торсід, ПАТ «Фармак», Україна)). Частині пацієнтів додатково було призначено кверцетин (Квертин, ПАТ «БХФЗ», Україна) [2, 9, 11] або за особливих клінічних показів (асимптомна ГУ > 773 мкмоль/л у чоловіків та > 595 мкмоль/л у жінок) інгібітор ксантиноксидази алопуринол (Алопуринол, ПАТ «БХФЗ», Україна) [5, 39, 69, 161]. Таким чином, пацієнти були розподілені на три групи: ті, що отримували стандартну терапію (70 осіб (58,33 %)), пацієнти з включеним до стандартної терапії алопуринолу (23 особи (19,17 %)) та пацієнти з включенням до стандартної терапії кверцетину (27 осіб (22,50 %)). Розподіл пацієнтів за схемами комплексної терапії наведений на рис. 2.7.

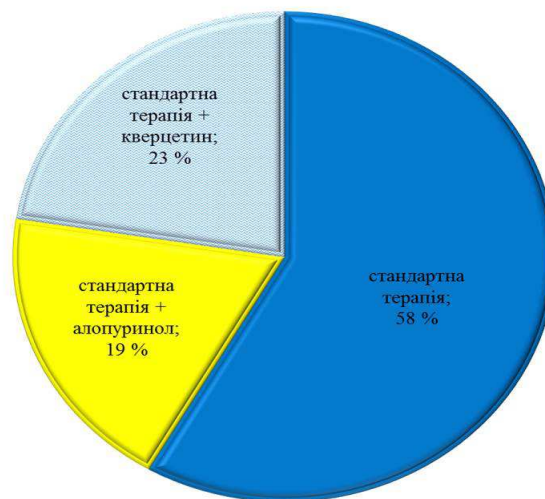


Рис. 2.7. Розподіл пацієнтів за схемами комплексної терапії.

На тлі лікування, що проводилося, не зафіксовано жодного випадку дестабілізації стану хворого та виникнення побічних ефектів, що потребувало зміни вказаної дози чи повної відміни препарату.

## 2.2 Методи дослідження

Діагностична оцінка стану пацієнтів проводилася на основі результатів клінічного обстеження, біохімічних тестів крові (ліпідний профіль, креатинін, сечовина, сечова кислота), імуноферментного аналізу сироватки крові (з визначенням рівнів NT-proBNP, СРБ та ЗТ), неінвазивних (ЕКГ, ЕхоКГ, ВЕМ) та інвазивних (коронарна ангиографія) методів обстеження серцево-судинної системи.

ЕКГ у стані спокою з використанням 12 стандартних відведень реєструвалася за допомогою електрокардіографа «ЮКАРД-200» (Україна) з визначенням сумарної депресії сегмента ST ( $\Sigma$ ST) та наявності аритмій.

Проба з ДФН на велоергометрі ERGOFIT 777 (Німеччина) проводилася згідно з рекомендаціями Адаптованої клінічної настанови «Стабільна ішемічна хвороба серця» [27] з метою діагностики ІХС і об'єктивізації наявності СтСт у пацієнтів з підозрою на стенокардію, визначення функціональної тяжкості ІХС з оцінкою ефективності медикаментозного лікування. Дослідження відбувалося без попереднього прийому антиішемічних препаратів, після надання докладної інформації щодо процедури тестування, результатів, можливих симптомів та ускладнень. Перед тестуванням вимірювався АТ, реєструвалася стандартна ЕКГ у 12 відведеннях у горизонтальному та сидячому положеннях пацієнта для виявлення позиційних змін та порівняння з попередніми ЕКГ. Протокол ВЕМ включав 3 етапи: початковий період з потужністю 25 Вт, ступінчате збільшення навантаження, і період відновлення. Частота педалювання становила 60 обертів на хвилину. Реєстрація ЕКГ та вимірювання АТ здійснювалися наприкінці кожної сходинки навантаження, не припиняючи педалювання, а також після припинення проби на 1-й, 3-й та 5-й, 7-й та 10-й хвилинах періоду відновлення.

За відсутності показань до припинення тестування проба завершувалася після досягнення розрахункової ЧСС (розрахункова ЧСС (уд/хв) = (220 – вік (років)) \* 0,85).

Навантажувальний тест вважався позитивним при появі горизонтальної або косонисхідної депресії або елевації сегмента ST з амплітудою  $\geq 1$  мм, тривалістю  $\geq 60$ -80 мсек від точки J (кінця комплексу QRS), під час проби або невдовзі після її припинення.

Враховуючи прогностичну цінність маркерів ВЕМ, оцінювалися ПН (Вт), ТФН за формулою:

$$\text{ТФН} = \text{ПН} : \text{ЧСС (порогова)} * 100 (\%)$$

та вираженість сумарної тест-індукованої ішемії ( $\sum\text{ST}$ ).

Трансторакальна ЕхоКС спокою ультразвуковим сканером SA-8000 EX (“Toshiba”, Японія) з проводилася в М- та В-режимах відповідно до рекомендацій Української асоціації фахівців з ехокардіографії [14] з метою визначення структури серця та функції ЛШ. КСР (см) і КДР ЛШ (см), ТМШПд (см) і ТЗС ЛШд (см) та розмір ЛП (см) визначалися в В-режимі.

ФВ ЛШ вираховувалася за формулою L.E. Teichholz:

$$\text{ФВ ЛШ} (\%) = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО} * 100;$$

ММ ЛШ – за формулою R.Devereux:

$$\text{ММ ЛШ} (\text{г}) = 1,04 * \{ [\text{КДР} + \text{ТЗС ЛШд} + \text{ТМШП ЛШд}]^3 - \text{КДР}^3 \} - 14$$

та співвідносилася з площею поверхні тіла:

$$\text{ІММЛШ} (\text{г}/\text{м}^2) = \text{ММ ЛШ} (\text{г}) / \text{площа поверхні тіла} (\text{м}^2).$$

Відносна товщина стінок ЛШ (ВТСЛШ) вираховувалася за формулою:

$$\text{ВТСЛШ} = [2 * \text{ТЗС ЛШд} (\text{см})] / \text{КДР} (\text{см}).$$

Типи геометрії ЛШ визначалися за А. Ganau (1992) в модифікації R.Devereux: для НГ ЛШ при ІММ ЛШ  $< 125$  г/м<sup>2</sup>, ВТСЛШ  $< 0,42$ , для КР ЛШ при ІММ ЛШ  $< 125$  г/м<sup>2</sup>, ВТСЛШ  $> 0,42$ , для ЕГ ЛШ при ІММ ЛШ  $> 125$  г/м<sup>2</sup>, ВТСЛШ  $< 0,42$  та для КГ ЛШ при ІММ ЛШ  $> 125$  г/м<sup>2</sup>, ВТСЛШ  $> 0,42$  [14].

Коронарна ангіографія за допомогою біпланової рентгенохірургічної ангіографічної системи Infinix (Toshiba Corporation Medical Systems

Companu, Японія) проводилася у пацієнтів з тяжкими симптомами захворювання та в разі сукупності клінічних показників, які свідчать про високий ризик ускладнень, для визначення уражень КА, що потребують реваскуляризації. Гемодинамічно значущим стенозом вважали стенозування  $\geq 50\%$  просвіту КА.

Аналіз ліпідного профілю крові та імуноферментне дослідження проводилися після забору крові з ліктьової вени вранці натще. Вміст ЗХС визначався ферментативним методом та колориметруванням на КФК-3, довжина хвилі  $\lambda$  540 нм, креатиніну – методом Яффе з депротеїнізацією та колориметруванням на КФК-3,  $\lambda$  505 нм, сечовини – уреазним методом та колориметруванням на КФК-3,  $\lambda$  570 нм, СК-ти – з фосфорновольфрамним реактивом та колориметруванням на КФК-3,  $\lambda$  650 нм. ГУ вважався межовий рівень СК 386,66 мкмоль/л [65].

Дослідження концентрації NT-proBNP, СРБ та ЗТ крові проводили імуноферментним методом ELISA за допомогою набору реактивів DRG (Німеччина) для ЗТ, Вектор Бест А-9002 СРБ-ИФА-БЕСТ для СРБ та Вектор Бест А-9102 NT-proBNP-ИФА-БЕСТ для NT-proBNP. Сироватка заморожувалася в пластикових пробірках при температурі  $-20^{\circ}\text{C}$  та зберігалася до повного набору пацієнтів. Референтними рівнями ЗТ за даною методикою вважалися для чоловіків 2,0-6,9 нг/мл, для жінок 0,26-1,22 нг/мл. Референтними рівнями СРБ є 0,05-8,0 мг/л, NT-proBNP 0-200 пг/мл.

Статистична обробка. Статистична обробка отриманих даних проведена після створення бази даних з використанням електронних таблиць Microsoft® Office Excel. Статистичний аналіз отриманих кількісних даних проведений за допомогою методів варіаційної статистики з визначенням середніх значень ( $M$ ) та похибок середніх арифметичних величин ( $m$ ). Вірогідність різниці кількісних показників визначалася за допомогою  $t$ -критерію Стюдента за нормального розподілу масивів та  $t$ -критерію Вілкоксона при ненормальному розподілі хоча б одного з масивів для двох залежних вибірок. Проведене дослідження сукупності методів виявлення

кореляційної залежності між досліджуємими величинами з оцінкою коефіцієнтів кореляції, двовимірної описової статистики з вимірюванням спільної мінливості двох або більше змінних, представлені коефіцієнтами кореляції, в тому числі коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона, подальшою побудовою рівнянь множинної регресії з он-лайн використанням програмного забезпечення [<http://math.semestr.ru/regress/corel.php>] і програмного забезпечення MedCalc software. Аналізу піддано, в якості окремого випадку стохастичного зв'язку, дослідження кореляційного зв'язку, при якому зміна середнього значення результативної (змінюються під впливом факторних ознак) обумовлена зміною факторних (під їх впливом змінюються інші, залежні від них) ознак з побудовою моделі парної регресії у вигляді рівняння зв'язку двох показників  $Y$  (ознака) та  $X$  (фактор) з визначенням впливу змін одного показника на інший, коли рівняння моделі парної регресії представлене у вигляді  $Y=f(X)$ , де  $Y$  - залежний показник (результативна ознака),  $X$  – незалежний (пояснюючий) фактор.

Протокол обстеження хворих складений на засіданні співпрацівників кафедри при узгодженні з адміністрацією Чернівецького обласного кардіологічного диспансеру та відповідає основним принципам «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012р. В кожній історії хвороби наявна інформована згода пацієнта з його особистим підписом.

### РОЗДІЛ 3

## КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ, В Т.Ч. У ПОЄДНАННІ З АСИМПТОМНОЮ ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ. ВПЛИВ ВКЛЮЧЕННЯ ДО КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ АЛОПУРИНОЛУ ТА КВЕРЦЕТИНУ

### 3.1 Клініко-функціональні особливості перебігу стабільної стенокардії різних функціональних класів з урахуванням наявності в анамнезі інфаркту міокарда

За оцінками Американського коледжу кардіології, ІХС призводить до 17,3 млн смертей у всьому світі щороку та до 2020 року передбачається, як основна глобальна причина смерті чоловіків та жінок. Поточні тенденції підтверджують даний прогноз [41]. Захворюваність населення України на ХСК і вихід їх на перше рангове місце в структурі загальної смертності свідчить про зростання поширеності цієї патології та є несприятливим показником стану популяційного здоров'я. У 2012 році смертність від них становила близько 65,8%, при цьому внесок ІХС – 71,1% [10]. Саме тому подальше дослідження особливостей перебігу стабільної ІХС залишається актуальним.

З метою дослідження клініко-функціональних особливостей перебігу стабільної стенокардії різних функціональних класів із постінфарктним та дифузним кардіосклерозом в дослідження включені 120 пацієнтів, що надійшли в Чернівецький обласний кардіологічний диспансер, були обстежені і проліковані з об'єктивізованим діагнозом СтСт II та III ФК. Отримані результати опрацьовані в розподілах пацієнтів на наступні клінічні групи. За тяжкістю стенокардії виділено 1-шу групу з верифікованою СтСт II ФК та 2-гу – зі СтСт III ФК (25,83 та 74,17% випадків, відповідно). За наявністю чи відсутністю в анамнезі перенесеного ІМ розподіл обумовив групу А – пацієнти з постінфарктним кардіосклерозом після перенесеного Q-

ІМ (44,17% випадків), групу В – з постінфарктним кардіосклерозом після перенесеного неQ-ІМ (17,50% випадків) та групу С – пацієнти з дифузним кардіосклерозом (38,33% випадків). На початку стаціонарного лікування та через 6 міс. на амбулаторному етапі всім хворим проведено клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження.

Як і очікувалося, в групі з перенесеним в анамнезі Q-ІМ вірогідно переважає частка пацієнтів з тяжкою стенокардією ( $51,69 \pm 5,30$  та  $22,58 \pm 7,51\%$  випадків, відповідно,  $p < 0,01$ ), при вірогідно меншому виявленні тяжкої стенокардії серед осіб без перенесеного ІМ ( $32,58 \pm 4,97$  та  $54,84 \pm 8,94\%$  випадків, відповідно,  $p < 0,05$ ). Наявність в анамнезі перенесеного неQ-ІМ не впливає на тяжкість стенокардії з однаковою часткою цих пацієнтів в обох групах ( $22,58 \pm 7,51$  та  $15,73 \pm 3,86\%$  випадків, у 1-й та 2-й групах відповідно,  $p > 0,5$ ). Розподіл пацієнтів за тяжкістю стенокардії та наявністю/відсутністю в анамнезі ІМ показаний на рис. 3.1.

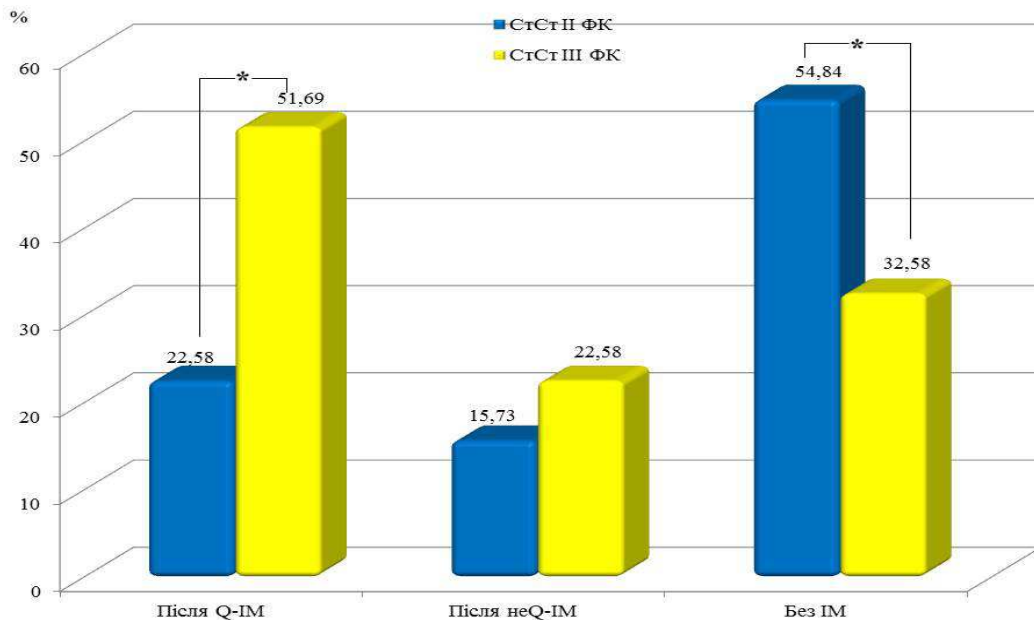


Рис. 3.1. Взаємозв'язок між тяжкістю стенокардії та наявністю/відсутністю в анамнезі інфаркту міокарда.

Примітка. \*- вірогідні відмінності між групами ( $p < 0,05$ ).



Аналізуючи результати коронарної ангіографії, тяжча стенокардія, як і передбачалося, асоціюється з більш гемодинамічно значимими ураженнями КА. Так, у групі СтСт III ФК вірогідно частіше виявляється стеноз ПМШГ ЛКА >50% ( $16,85 \pm 3,97$  та  $3,23 \pm 0,17\%$  випадків, відповідно,  $p < 0,01$ ), вірогідно рідше гемодинамічно невагомні зміни КА ( $11,24 \pm 3,35$  та  $29,03 \pm 8,15\%$  випадків, відповідно,  $p < 0,05$ ). Тільки у пацієнтів цієї групи визначене багатосудинне ураження КА ( $23,60 \pm 4,50\%$  випадків,  $p < 0,001$ ) та стеноз ПКА >50% ( $8,99 \pm 3,03\%$  випадків,  $p < 0,01$ ). На противагу СтСт II ФК невірогідно частіше обумовлена стенозом ПМШГ ЛКА <50% ( $6,45 \pm 3,41$  та  $1,12 \pm 0,12\%$  випадків, відповідно,  $p > 0,1$ ). Стеноз ОГ ЛКА >50% виявлений з однаковою частотою як у пацієнтів із СтСт II ФК, так і у пацієнтів із СтСт III ФК ( $10,11 \pm 3,20$  та  $6,45 \pm 4,41\%$  випадків, відповідно,  $p > 0,5$ ), як і стеноз ПКА <50% ( $1,12 \pm 1,12$  та  $0\%$  випадків, відповідно,  $p > 0,5$ ). Взаємозв'язок між тяжкістю стенокардії та вираженістю уражень КА показаний на рис. 3.2.

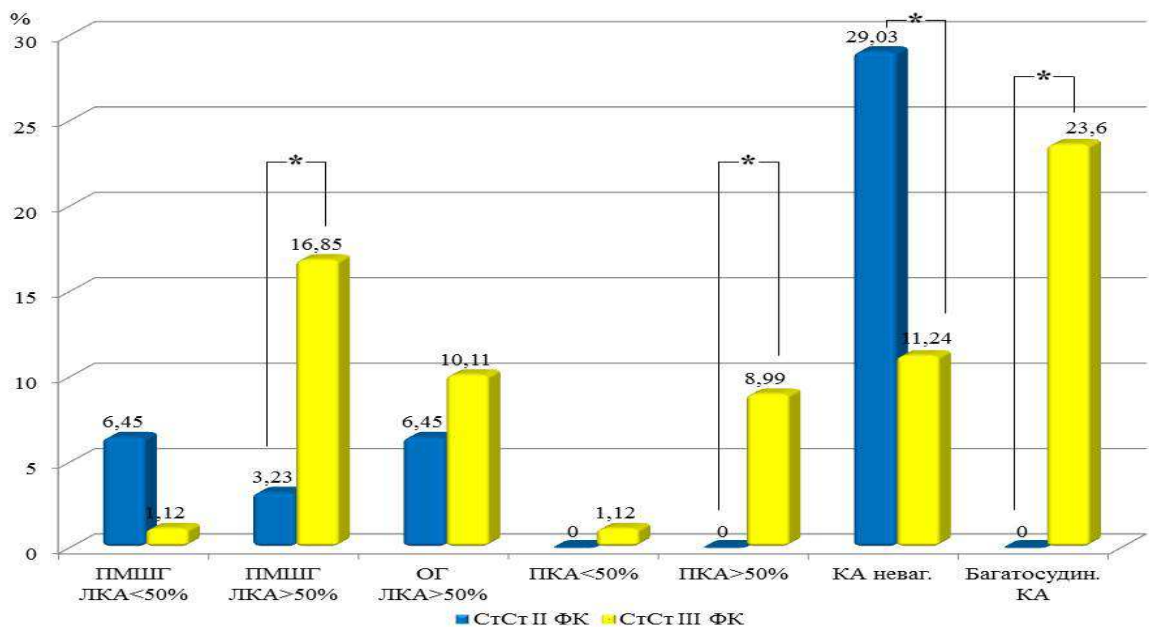


Рис. 3.2. Взаємозв'язок між тяжкістю стенокардії та вираженістю уражень коронарних артерій.

Примітка. \*- вірогідні відмінності між групами ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи результати ЕхоКС, зазначено, що розміри ЛП та ЛШ (за показниками КДР та КСР) вірогідно вищі за тяжкої СтСт (в усіх випадках  $p < 0,05$ ), незалежно від наявності у пацієнтів в анамнезі перенесеного Q- та неQ-ІМ (в усіх випадках  $p > 0,5$ ). Проте не виявлено суттєвої залежності величини ФВ ЛШ та ММ ЛШ ані від тяжкості Ст Ст (в обох випадках  $p > 0,5$ ), ані від перенесеного Q- та не Q-ІМ (в усіх випадках  $p > 0,5$ ).

Аналізуючи результати ВЕМ, слід відмітити очікувано менші показники ПН та ТФН, та значно більше  $\sum ST$  на ВЕМ за тяжкої СтСт (в усіх випадках  $p < 0,001$ ), незалежно від наявності у пацієнтів в анамнезі перенесеного Q- та неQ-ІМ (в усіх випадках  $p > 0,5$ ). Цифрові значення вказаних показників наведені в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Показники функціонального стану та коронарного резерву пацієнтів зі стабільною стенокардією залежно від тяжкості та перенесеного інфаркту міокарда

Показник	СтСт II ФК	СтСт III ФК	СтСт+ Q-ІМ	СтСт+ неQ-ІМ	СтСт без ІМ
ЛП, см	4,25±0,11	4,57±0,07*	4,55±0,07	4,47±0,18	4,36±0,10
КДР, см	5,05±0,09	5,30±0,08*	5,25±0,10	5,10±0,13	5,35±0,13
КСР, см	3,56±0,08	3,82±0,08*	3,81±0,01	3,66±0,12	3,74±0,13
ФВ ЛШ, %	55,62± 0,92	53,48± 0,90	52,79± 0,99	55,05± 1,42	56,17± 1,56
ММ ЛШ, г	263,12± 20,55	283,78± 10,26	275,69± 11,85	263,23± 19,44	307,47± 21,49
ПН, Вт	79,73± 4,39	48,67± 2,02*	59,67± 10,17	64,40± 5,45	62,36± 3,99
ТФН, %	62,86± 2,92	44,07± 2,22*	58,00± 9,29	52,40± 4,83	52,08± 2,67
$\sum ST_{ВЕМ}$ , мм	3,84±0,38	5,39±0,39*	-	5,22±0,49	4,64±0,37

Примітка. \*- вірогідні відмінності між групами з різною тяжкістю СтСт ( $p < 0,05$ ).

Рівень ЗХС крові суттєво вищий у пацієнтів із тяжчою СтСт ( $p < 0,05$ ), незалежно від наявності у пацієнтів в анамнезі перенесеного Q- та неQ-ІМ (в обох випадках  $p > 0,5$ ). Рівень СК-ти є значно вищим у пацієнтів зі СтСт ІІІ ФК ( $p < 0,001$ ). Проте цей показник зростає лише у поєднанні СтСт із перенесеним Q-ІМ (проти пацієнтів без ІМ,  $p < 0,01$ ). Значення креатиніну крові визначені вірогідно вищими як у пацієнтів із тяжчою СтСт ( $p < 0,05$ ), так при поєднанні СтСт із перенесеним Q- та не Q-ІМ (проти пацієнтів без ІМ,  $p < 0,001$  та  $p < 0,05$ , відповідно). Відмічено вірогідне зростання рівнів NT-proBNP та СРБ за тяжчої СтСт ( $p < 0,01$  та  $p < 0,001$ , відповідно) незалежно від наявності у пацієнтів в анамнезі перенесеного Q- та неQ-ІМ (в усіх випадках  $p > 0,5$ ). На відміну, рівень ТГ суттєво не залежить ані від тяжкості Ст Ст (в обох випадках  $p > 0,5$ ), ані від перенесеного Q- та неQ-ІМ (в усіх випадках  $p > 0,5$ ). Аналогічна тенденція визначається і щодо ЗТ (в усіх випадках  $p > 0,5$ ). Цифрові значення вказаних показників наведені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Біомаркери та гомеостазіологічні показники пацієнтів зі стабільною стенокардією залежно від тяжкості та перенесеного інфаркту міокарда

Показник	СтСт ІІ ФК	СтСт ІІІ ФК	СтСт+ Q-ІМ	СтСт+ неQ-ІМ	СтСт без ІМ
ЗХС, ммоль/л	5,33±0,21	5,86±0,14*	5,67±0,16	5,64±0,37	5,81±0,20
ТГ, ммоль/л	2,16±0,12	2,33±0,07	2,31±0,07	2,09±0,08	2,28±0,13

Продовження табл. 3.2

СК-та, мкмоль/л	374,14± 20,89	500,58± 17,52*	517,32± 23,34°	435,63± 32,36	425,73± 21,99
Креатинін, мкмоль/л	96,48±4,36	111,19±3,88*	115,60± 5,28°	115,19± 8,78°	94,37± 2,98
NT-proBNP, пг/мл	191,16± 29,23	365,28± 52,03*	334,63± 55,39	340,18± 92,93	241,49± 49,61
СРБ, мг/л	6,77± 0,40	13,60± 1,18*	11,34± 0,86	12,76± 5,50	10,34± 1,19
ЗТ, нг/мл	2,76± 0,69	1,45± 0,14	1,92± 0,31	2,18± 0,78	1,90± 0,60

Примітка. \*- вірогідні відмінності між групами з різною тяжкістю СтСт ( $p < 0,05$ );

°- вірогідні відмінності при порівнянні з групою пацієнтів без ІМ в анамнезі ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, наявність в анамнезі Q-ІМ частіше передбачає розвиток тяжчої СтСт ( $p < 0,01$ ), на відміну від не Q-ІМ, коли СтСт II ФК та СтСт III ФК зустрічаються з однаковою частотою ( $p > 0,5$ ). Відсутності в анамнезі перенесеного ІМ обумовлює нижчий ФК СтСт ( $p < 0,05$ ).

Дані коронарної ангіографії свідчать про частіший розвиток більш гемодинамічно значимих уражень КА серед пацієнтів із СтСт III ФК (зі стенозуванням ПМШГ ЛКА  $> 50\%$  ( $p < 0,01$ ), ПКА  $> 50\%$  ( $p < 0,01$ ), багатосудинним ураженням КА ( $p < 0,001$ )) та значно рідше виявлення гемодинамічно невагомих змін КА ( $p < 0,05$ ).

За результатами дослідження ліпідів крові тяжча СтСт супроводжується значним підвищенням ЗХС ( $p < 0,05$ ), але не обумовлена зростанням ТГ ( $p > 0,5$ ), незалежно від наявності в анамнезі перенесеного Q- та не Q-ІМ (в усіх випадках  $p > 0,5$ ).

Рівні NT-proBNP та СРБ є значно вищими за діагностування СтСт III ФК ( $p < 0,01$  та  $p < 0,001$ , відповідно), що не залежить від перенесеного в анамнезі Q- та не Q-ІМ (в усіх випадках  $p > 0,5$ ). Підвищення рівня СК-ти обумовлює тяжчу СтСт ( $p < 0,001$ ), за рахунок пацієнтів, які перенесли в минулому Q-ІМ ( $p < 0,01$ ). Вказана тенденція супроводжується порушенням ниркової функції з вищим рівнем креатиніну ( $p < 0,05$ ), за рахунок пацієнтів, які перенесли в минулому як Q-ІМ ( $p < 0,001$ ), так і не Q-ІМ ( $p < 0,05$ ).

За даними ЕхоКС у пацієнтів із тяжчою СтСт більшими є розміри ЛП та ЛШ (за показниками КДР та КСР) (в усіх випадках  $p < 0,05$ ), незалежно від наявності в анамнезі перенесеного Q- та не Q-ІМ (в усіх випадках  $p > 0,5$ ). Не виявлено суттєвої залежності наявності гіпертрофії ЛШ (за ММ ЛШ) та систолічної функції ЛШ (за величиною ФВ ЛШ) ані від тяжкості СтСт (в обох випадках  $p > 0,5$ ), ані від перенесеного Q- та не Q-ІМ (в усіх випадках  $p > 0,5$ ).

Результати ВЕМ свідчать про те, що наявність СтСт III ФК обумовлює нижчі показники ПН та ТФН (в обох випадках  $p < 0,001$ ), та значно більш виражену тест-індуковану ішемію (за  $\sum ST$ ) ( $p < 0,001$ ), незалежно від наявності у пацієнтів в анамнезі перенесеного Q- та не Q-ІМ (в усіх випадках  $p > 0,5$ ).

Отже, тяжча стенокардія частіше обумовлена більш гемодинамічно значимими ураженнями КА та супроводжується зростанням рівнів NT-proBNP та СРБ. Наявність в анамнезі перенесеного Q-ІМ передбачає вищі рівні СК-ти.

### **3.2 Вплив змін рівня сечової кислоти на функціональний стан міокарду, його коронарний резерв та біомаркери і гомеостазіологічні показники хворих на стабільну стенокардію**

За останній час активно дискутується питання взаємозв'язку СК-ти крові та розвитку серцево-судинної патології за відсутності подагри при асимптомній ГУ [35, 82]. Результати попередніх епідеміологічних досліджень продемонстрували, що ГУ тісно пов'язана з ризиком виникнення СН, АГ, субклінічного атеросклерозу, ІХС, ІМ та мозкового ішемічного інсульту [34, 77, 124, 142, 145], особливо у пацієнтів з високим ССР [137]. Поєднання ГУ та ІХС призводить до погіршення якості життя хворих та сприяє розвитку передчасної інвалідності внаслідок ускладнень [18]. Експериментальні дослідження показали, що шляхами реалізації взаємозв'язку ІХС та ГУ є сприяння проатерогенним процесам, включаючи запалення, дисфункцію ендотелію судин і оксидативний стрес [82, 137]. Згідно з результатами дослідження MONICA/CORA, Роттердамського дослідження та інших кардіоваскулярний ризик, асоційований з підвищенням рівня СК-ти на 1 мг/дл, співставимий з підвищенням систолічного АТ на 10 мм рт.ст. або підвищення рівня ЗХС на 46 мг/дл [5]. На думку багатьох дослідників, доцільність подальшого вивчення патогенетичної та прогностичної ролі ГУ при ІХС не підлягає сумніву [4].

З метою вивчення впливу змін рівня СК-ти на функціональний стан міокарду, його коронарний резерв та біомаркери і гомеостазіологічні показники хворих на СтСт в дослідження були включені 120 пацієнтів. Дизайн дослідження в даній главі побудований за критерієм розподілу ГУ (рівень СК-ти > 357,0 мкмоль/л) в дві групи: 1-ша – без ознак ГУ (34 пацієнти, 28,33% випадків) та 2-га – з підвищеним рівнем СК-ти (86 осіб, 71,67% випадків). Критеріями вираженості ГУ, згідно з літературними даними [34, 81, 112, 124, 146], обрано рівні СК-ти в розподілі <386,66

мкмоль/л,  $\geq 416,4$  мкмоль/л,  $\geq 467,9$  мкмоль/л та  $\geq 500,0$  мкмоль/л (34,17%, 44,17%, 32,50% та 26,67% випадків відповідно). Окрім того, проведено розподіл у гендерному аспекті з показниками СК-ти  $\geq 303,37$  мкмоль/л для жінок та  $\geq 386,66$  мкмоль/л для чоловіків (95,95% та 65,98% випадків відповідно). На початку стаціонарного лікування та через 6 міс на амбулаторному етапі всім хворим проведено клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження.

Вік виявлений як предиктор ГУ, оскільки пацієнти 1-ї групи є вірогідно старшими ( $52,36 \pm 0,54$  проти  $49,59 \pm 1,10$  років,  $p < 0,05$ ). Проте, вказана закономірність з'являється при перевищенні рівня СК-ти понад 467,9 мкмоль/л ( $52,95 \pm 0,64$  проти  $50,91 \pm 0,68$  років,  $p < 0,05$ ).

Аналогічно жіноча стать передбачає розвиток ГУ з переважанням частки жінок у 1-й групі ( $23,26 \pm 4,56$  проти  $8,82 \pm 4,86\%$  випадків,  $p < 0,05$ ).

У групі ГУ вірогідно частіше діагностована СтСт III ФК ( $87,21 \pm 3,60$  проти  $41,18 \pm 8,44\%$  випадків,  $p < 0,001$ ), незалежно від рівня СК-ти. Така ж закономірність виявлена і щодо перенесеного в анамнезі Q-ІМ ( $56,60 \pm 6,81$  проти  $32,84 \pm 8,05\%$  випадків,  $p < 0,05$ ) при практично однаковій частоті неQ-ІМ в анамнезі ( $19,40 \pm 6,78$  та  $10,26 \pm 4,86\%$  випадків,  $p > 0,5$ ).

Різниця в частоті появи шлуночкових екстрасистол високих градацій (частих, парних) стає вірогідною при перевищенні рівня СК-ти понад 416,4 мкмоль/л ( $92,45 \pm 3,63$  проти  $22,39 \pm 7,15\%$  випадків,  $p < 0,001$ ).

Відмічено невірогідну тенденцію до вищого рівня систолічного АТ у групі ГУ ( $p > 0,1$ ), що виникає при збільшенні рівня СК-ти понад 500,0 мкмоль/л ( $167,19 \pm 4,76$  проти  $159,02 \pm 4,20$  мм рт.ст.,  $p > 0,1$ ).

У пацієнтів з ГУ визначені вірогідно вищі рівні ЗХС ( $p < 0,01$ ), креатиніну ( $p < 0,01$ ), СРБ ( $p < 0,001$ ) та вірогідно нижчий вміст ЗТ крові ( $p < 0,05$ ), незалежно від показника СК-ти. Тенденція до вищого рівня NT-proBNP при ГУ набуває вірогідності при перевищенні СК-ти понад 467,9 мкмоль/л ( $413,44 \pm 63,14$  проти  $206,42 \pm 31,43$  пг/мл,  $p < 0,01$ ). Цифрові дані наведені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Показники функціонального стану, біомаркери та гомеостазіологічні показники пацієнтів з різними рівнями сечової кислоти

Показник	Гіперурикемія	Нормальний рівень СК-ти
САТ, мм рт. ст.	165,64±2,74	156,47±4,70
ЧСС, уд/хв	73,52±1,19	73,85±1,88
ЗХС, ммоль/л	5,93±0,13	5,19±0,25*
ТГ, ммоль/л	2,27±0,07	2,30±0,18
Креатинін, мкмоль/л	112,20±4,06	95,24±3,37*
СК-та, мкмоль/л	523,80±17,35	326,57±4,98*
NT-proBNP, пг/мл	316,33±41,78	215,14±50,68
СРБ, мг/л	12,07±0,97	5,37±0,60*
ЗТ, нг/мл	1,55±0,21	4,09±1,19*

Примітка. \*- вірогідні відмінності між групами з ГУ та нормальним рівнем СК-ти ( $p < 0,05$ ).

При аналізі результатів, отриманих під час коронарної ангиографії, відмічено, що ГУ є предиктором більш гемодинамічно значимих уражень КА, оскільки тільки в цій групі визначено стенозування  $>50\%$  ПМШГ ЛКА, ОГ ЛКА, ПКА та багатосудинне ураження КА ( $18,60 \pm 4,20$ ), ( $12,79 \pm 3,60$ ), ( $9,30 \pm 3,13$ ) та ( $24,42 \pm 4,63$ ) % випадків, відповідно ( $p < 0,01$ ), а також вірогідно рідше зустрічаються випадки гемодинамічно невагомих уражень КА ( $6,98 \pm 2,75$  проти  $38,24 \pm 8,33\%$  випадків,  $p < 0,001$ ). Дані наведені на рисунку 3.3.

Вказана закономірність виявляється для рівня СК-ти понад  $416,4$  мкмоль/л для ОГ ЛКА ( $16,98 \pm 5,16$ ) проти ( $2,99 \pm 0,91$ ) % випадків ( $p < 0,05$ ), для ПКА ( $13,21 \pm 4,65$ ) проти ( $1,49 \pm 0,08$ ) % випадків ( $p < 0,05$ ), для



багатосудинного ураження КА ( $28,30 \pm 6,19$ ) проти ( $7,46 \pm 2,51$ ) % випадків ( $p < 0,01$ ) та для гемодинамічно невагомих уражень КА ( $5,66 \pm 1,17$ ) проти ( $23,88 \pm 7,31$ ) % випадків ( $p < 0,05$ ).

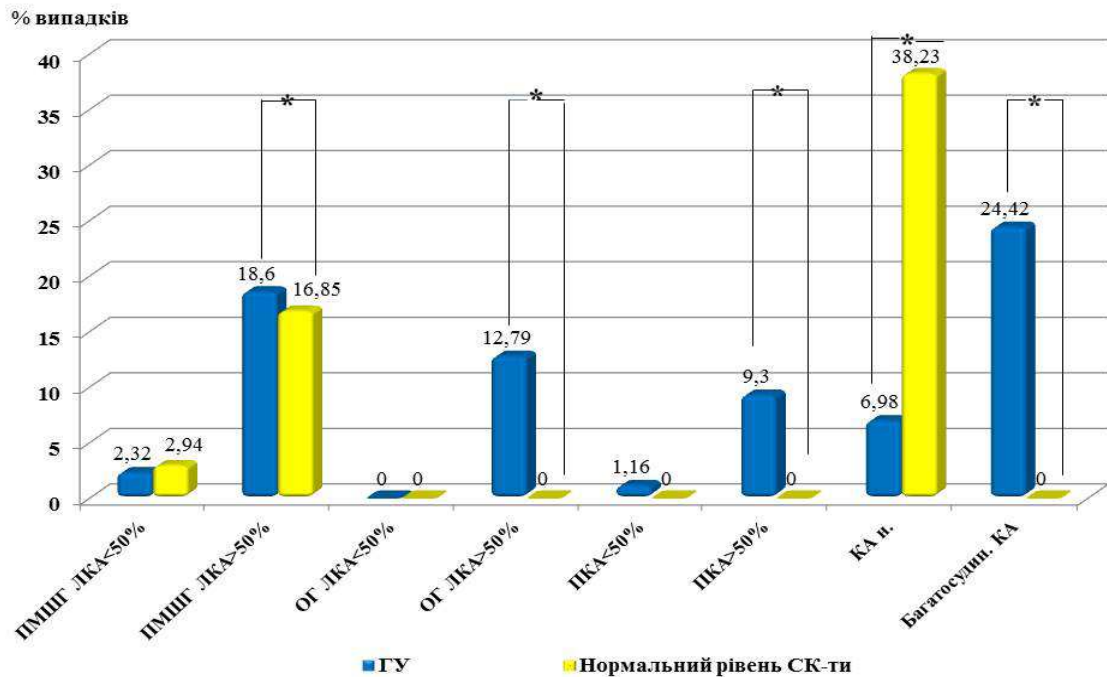


Рис. 3.3. Взаємозв'язок між ураженням коронарних артерій та рівнем сечової кислоти у пацієнтів зі стабільною стенокардією.

Примітка. \*- вірогідні відмінності між групами з ГУ та нормальним рівнем СК-ти ( $p < 0,05$ ).

Під час аналізу даних ЕхоКС відмічена залежність змін ФВ ЛШ та появи ГЛШ від рівнів СК-ти. При порівнянні розмірів ЛП та ЛШ, а також ФВ ЛШ у групах з та без ГУ вірогідних відмінностей не виявлено, та лише намітилася тенденція до збільшення ММ ЛШ за ГУ ( $p > 0,1$ ), як наведено в таблиці 3.4. Проте при перевищенні рівня СК-ти понад  $467,9$  мкмоль/л вірогідно знижується ФВ ЛШ ( $51,17 \pm 1,37$  проти  $55,77 \pm 0,73$  %,  $p < 0,01$ ) та частіше розвивається ЕГ ЛШ ( $46,15 \pm 7,98$  проти  $20,99 \pm 4,52$  % випадків,  $p < 0,01$ ), а при перевищенні рівня СК-ти понад  $500,0$  мкмоль/л вірогідно збільшується ММ ЛШ ( $294,28 \pm 13,05$  проти  $255,90 \pm 14,33$  %,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.4

Показники ехокардіоскопії пацієнтів з різними рівнями сечової кислоти

Показник	Гіперурикемія	Нормальний рівень СК-ти
ЛП, см	4,48±0,06	4,55±0,17
КДР, см	5,24±0,08	5,22±0,13
КСР, см	3,77±0,08	3,72±0,12
ФВ ЛШ, %	53,74±0,87	54,80±1,26
ММ ЛШ, г	282,74±10,71	265,83±17,48
НГ ЛШ, % випадків	15,12±3,86	20,59±6,93
ЕГ ЛШ, % випадків	33,72±5,10	17,65±6,54
КГ ЛШ, % випадків	17,44±4,09	11,76±5,53
КР ЛШ, % випадків	17,44±4,09	8,82±4,86

Примітка. НГ – нормальна геометрія ЛШ, ЕГ – ексцентрична гіпертрофія ЛШ, КГ – концентрична гіпертрофія ЛШ, КР – концентричне ремоделювання ЛШ.

Під час співставлення даних ВЕМ-проби в пацієнтів з ГУ виявлено вірогідно нижчі показники ПН ( $p < 0,01$ ) та ТФН ( $p < 0,01$ ). При цьому не виявлено впливу вираженості ГУ на основні параметри проби з фізичним навантаженням, оскільки у пацієнтів за будь-якого підвищення СК-ти показники ПН та ТФН визначені вірогідно нижчими порівняно із особами з нормальним рівнем СК-ти. В той же час наявність ГУ, незалежно від її рівня, не вплинула на показник сумарної тест-індукованої ішемії  $\sum ST$  ( $p > 0,2$ ). Отже, ГУ обумовлює суттєве обмеження коронарного резерву.

Цифрові дані наведені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Показники велоергометрії пацієнтів з різними рівнями сечової кислоти

Показник	Гіперурикемія	Нормальний рівень СК-ти
ПН, Вт	53,65±2,89	72,74±5,18*
ТФН, %	46,88±2,42	58,87±3,47*
∑ST, мм	4,91±0,39	4,56±0,48

Примітка. \*- вірогідні відмінності між групами з ГУ та нормальним рівнем СК-ти ( $p < 0,05$ ).

Оціночне рівняння регресії (побудоване за вибірковими даними обстеження при першому надходженні для зіставлення показників СК-ти (Y) і NT-pro BNP (X)) буде мати вигляд  $Y = 0.6501 * X - 38.0834$ , кореляційний зв'язок згідно шкали R.E.Chaddock між ознакою Y фактором X помітний і прямий ( $r_{XY} = 0,552$ ). Оскільки  $|t_{\text{спост}}| > t_{\text{крит}}$  – відхиляємо гіпотезу про рівність 0 коефіцієнта кореляції, а сам коефіцієнт кореляції статистично є значущим, дослідження F-критерію R.Fisher свідчить оскільки фактичне значення  $F > F_{\text{табл}}$ , то коефіцієнт детермінації також статистично значимий, а знайдена оцінка рівняння регресії статистично надійна.

Кореляційний зв'язок між СК-тою (Y) та рівнем СРП (X) описується рівнянням  $Y = 0.02142 * X - 0.26$ , є високим і прямим ( $r_{XY} = 0,701$ ), згідно F-критерію статистично надійним.

У рівнянні з оцінкою співвідношення СК-ти (Y) і ФВ ЛШ (X) за формулою  $Y = 0.0134 * X + 45.0824$ , однак зв'язок є слабким ( $r_{XY} = 0,224$ ) і за F-критерієм статистично ненадійним.

Зв'язок між між СК-тою (Y) і ПН (X) згідно рівняння  $Y = -0.03104 * X + 41.0479$  і також згідно F-критерію статистично ненадійний.

Окрім того, побудована множинна регресія зі створенням моделі з великим числом факторів, визначивши при цьому вплив кожного з них окремо, а також сукупний їх вплив на модельований показник, оскільки за допомогою множинної регресії можна провести аналіз зв'язку між декількома незалежними змінними (регресори або предиктори) і залежною змінною (Y), за якої виступає вміст СК-ти в першому надходженні, в той час як факторами впливу, де  $X = X (X_1, X_2, \dots, X_m)$  - вектор незалежних (пояснюючих) змінних, запропоновано оцінити показники:  $X_1$  - NT-proBNP при першому надходженні і  $X_2$  - його вміст при повторному,  $X_3$  - СРБ при першому надходженні і  $X_4$  - його вміст при повторному,  $X_5$  - ФВ ЛШ при першому надходженні і  $X_6$  - її рівень при повторному,  $X_7$  - ПН при першому надходженні і  $X_8$  - його досягнення при повторному обстеженні через 6 місяців. При цьому рівняння множинної регресії представлено у наступному вигляді:

$$Y = -12.0028 + 0.3893 * X_1 - 0.08975 * X_2 + 13.4637 * X_3 - 3.9902 * X_4 + 8.8012 * X_5 - 2.0567 * X_6 - 6.233 * X_7 + 3.594 * X_8$$

Розраховано спостережувані значення t-статистики для  $r_{YX_{1-8}}$  за формулою:

$$t_{\text{спостер}} = r_{yx} \frac{\sqrt{n-m-1}}{\sqrt{1-r_{yx}^2}},$$

де  $m=1$  - кількість факторів в рівнянні регресії, згідно таблиці Стьюдента визначено  $t_{\text{табл}}$ ,  $t_{\text{крит}}(n-m-1; \alpha/2)$ . Оскільки  $t_{\text{спостер}} > t_{\text{крит}}$ , то відхиляємо гіпотезу про рівність 0 коефіцієнта кореляції відхилено, а коефіцієнт кореляції статистично значущий, що зареєстровано для факторів  $X_1$  (NT-proBNP<sub>1</sub>)  $t_{\text{спостер}}=4,5$ ;  $t_{\text{крит}}(n-m-1; \alpha/2)=(46; 0.025)=2.009$ ;  $X_3$  (СРБ<sub>1</sub>) статистично значущий,  $t_{\text{спостер}}=4,5$ ;  $X_6$  (ФВ ЛШ<sub>2</sub>) статистично значущий,  $t_{\text{спостер}}=3,52$ .

Не виявлено вірогідної залежності вмісту СК-ти від показників  $X_5$  (ФВ ЛШ<sub>1</sub>) і  $X_7$  (ПН<sub>1</sub>) і  $X_8$  (ПН<sub>2</sub>). У той же час на рівень СК-ти вихідної очікувано

не вплинув фактор другого надходження  $X_2$  (NT-pro BNP<sub>2</sub>),  $X_4$  (СРБ<sub>2</sub>). Перевірка загальної якості рівняння множинної регресії при використанні F-статистики (критерію Фішера) з оцінкою відносин за переважання фактичного значення  $F > F_{кр}$ , а отже в цьому випадку коефіцієнт детермінації був статистично значущим і рівняння регресії статистично надійним. З'ясувалось, що фактор  $X_1$  (NT-proBNP<sub>1</sub>)  $F_{X_1}(50.094) > 2.25$ , отже, фактор  $X_1$  доцільно включити в модель після введення факторів  $X_j$ , з аналогічною залежністю для  $X_3$  (СРБ<sub>1</sub>)  $F_{X_3}(55.276) > 2.25$ ;  $X_4$  (СРБ<sub>2</sub>)  $F_{X_4}(6.848) > 2.25$ ;  $X_5$  (ФВЛШ<sub>1</sub>)  $F_{X_5}(22.6) > 2.25$  і  $X_7$  (ПН<sub>1</sub>)  $F_{X_7}(37.024) > 2.25$ . Оскільки щільність спільного впливу чинників на результат дозволяє визначити індекс множинної кореляції – дослідженню піддано коефіцієнт множинної кореляції через матрицю парних коефіцієнтів кореляції:

$$R = \sqrt{1 - \frac{s_{\epsilon}^2}{\sum(y_i - \bar{y})^2}} = \sqrt{1 - \frac{427216.29}{2115530.21}} = 0.8933$$

визначено, що при наближенні  $R$  до 1 (у власному дослідженні  $R=0.8933$ ), рівняння регресії краще описує фактичні дані і фактори сильніше впливають на результат.

Дослідження коефіцієнтів кореляції Пірсона залежно змін СК-ти, NT-proBNP і СРБ показало наступне. З'ясувалось, що рівень СК-ти в першому обстеженні демонструє прямий помірний зв'язок з рівнем креатиніну ( $r$ -Pearson 0,443,  $p < 0,01$ ), прямий помірний зв'язок з NT-proBNP<sub>1</sub> ( $r$ -Pearson 0,363,  $p < 0,01$ ), прямий помірний зв'язок з СРБ<sub>1</sub> ( $r$ -Pearson 0,454,  $p < 0,01$ ), зворотній помірний з ФВ<sub>1</sub> ЛШ ( $r$ -Pearson -0,351,  $p < 0,01$ ), що набуває більш вираженого прямого високого зв'язку з рівнем креатиніну другого надходження ( $r$ -Pearson 0,772,  $p < 0,01$ ), прямий помірний зв'язок з NT-proBNP<sub>2</sub> ( $r$ -Pearson 0,438,  $p < 0,01$ ), прямий високий зв'язок з СРБ<sub>2</sub> ( $r$ -Pearson 0,765,  $p < 0,01$ ), зворотній помірний з ФВ<sub>2</sub>ЛШ ( $r$ -Pearson -0,351,  $p < 0,01$ ).

У свою чергу NT-proBNP першого надходження демонструє прямий помітний зв'язок з СРБ<sub>1</sub> ( $r$ -Pearson 0,533,  $p < 0,01$ ), зворотній помітний з ФВ<sub>1</sub>ЛШ ( $r$ -Pearson -0,561,  $p < 0,01$ ), в подальшому NT-proBNP другого

надходження засвідчує ще більш виражений прямий помітний зв'язок з СРБ<sub>2</sub> (r-Pearson 0,619, p<0,01) і зворотній помітний з ФВ<sub>2</sub> ЛШ (r-Pearson -0,611, p<0,01).

Зв'язок між СРБ і ФВ ЛШ зворотній помітний в першому (r-Pearson -0,340, p<0,01) і зворотній помітний у другому (r-Pearson -0,504, p<0,01) обстеженнях. Звертає увагу відсутність кореляції за Пірсоном в оцінці досягнутого навантаження при ВЕМ за виключення зворотнього слабого зв'язку в другому обстеженні з NT-proBNP<sub>2</sub> (r-Pearson -0,319, p<0,05).

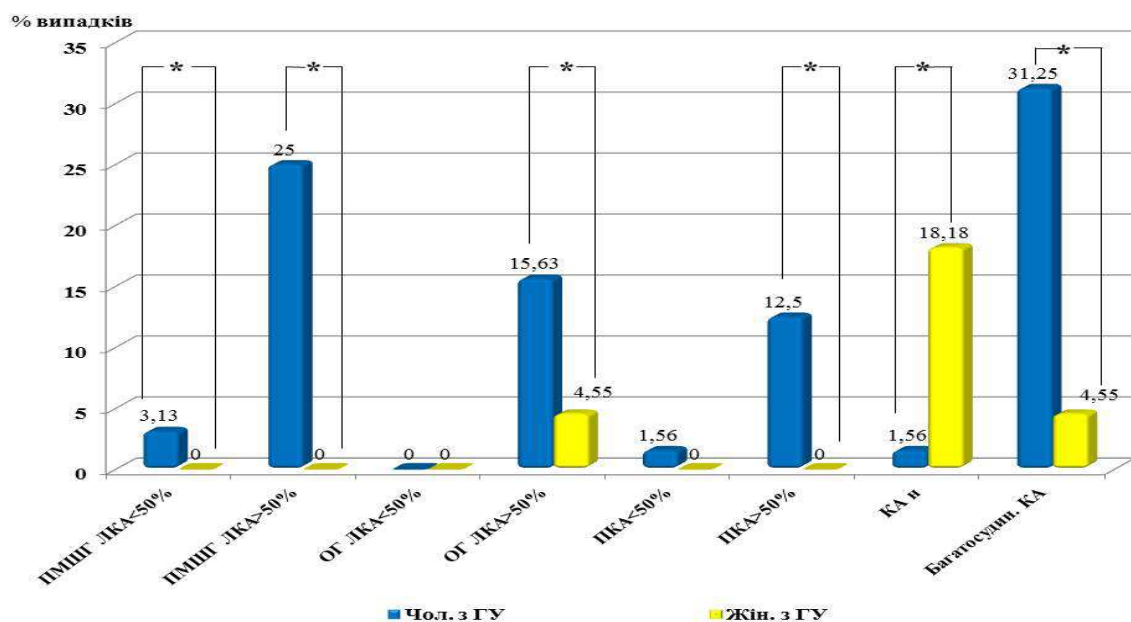


Рис. 3.4. Ураження коронарних артерій у пацієнтів з гіперурикемією в гендерному розподілі.

Примітка. \*- вірогідні відмінності між групами чоловіків та жінок з ГУ (p<0,05).

При врахуванні гендерного критерію виявлено наступне. Аналіз результатів, отриманих під час коронарної ангіографії, свідчить, що за умов ГУ чоловіча стать обумовлює розвиток більш гемодинамічно значимих уражень КА, оскільки тільки в цій групі визначено стенозування >50% ПМШГ ЛКА та ПКА (25,00±5,41) та (12,50±4,13) % випадків, відповідно (p<0,01), вірогідно частіше зустрічаються випадки стенозування >50% ОГ

ЛКА ( $15,63 \pm 4,54$  проти  $4,55 \pm 2,44\%$  випадків,  $p < 0,05$ ) та багатосудинне ураження КА ( $31,25 \pm 5,79$  проти  $4,55 \pm 2,44\%$  випадків,  $p < 0,001$ ), а також вірогідно рідше зустрічаються випадки гемодинамічно невагомих уражень КА ( $1,56 \pm 0,55$  проти  $18,18 \pm 8,22\%$  випадків,  $p < 0,05$ ). Дані наведені на рисунку 3.4.

На відміну від жінок, у чоловіків ГУ асоціюється з вірогідно вищими рівнями ЗХС ( $p < 0,001$ ), ТГ ( $p < 0,05$ ), креатиніну ( $p < 0,01$ ), NT-proBNP ( $p < 0,05$ ), СРБ ( $p < 0,001$ ), та вірогідно нижчим рівнем ЗТ ( $p < 0,001$ ). Кількісні дані наведені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Біомаркери та гомеостазіологічні показники пацієнтів чоловічої статі з гіперурикемією

Показник	Чоловіки з ГУ	Чоловіки без ГУ
ЗХС, ммоль/л	$6,17 \pm 0,15$	$5,11 \pm 0,23^*$
ТГ, ммоль/л	$2,28 \pm 0,08$	$2,05 \pm 0,08^*$
Креатинін, мкмоль/л	$115,88 \pm 4,93$	$98,52 \pm 3,53^*$
СК-та, мкмоль/л	$539,76 \pm 19,81$	$332,47 \pm 4,42$
NT-proBNP, пг/мл	$399,25 \pm 66,03$	$200,14 \pm 59,31^*$
СРБ, мг/л	$14,28 \pm 1,55$	$5,91 \pm 0,67^*$
ЗТ, нг/мл	$2,10 \pm 0,28$	$5,52 \pm 0,92^*$

Примітка. \*- вірогідні відмінності між групами чоловіків з /без ГУ ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, за результатами власного дослідження предикторами ГУ виявлені вік при перевищенні рівня СК-ти понад  $467,9$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) та стать ( $p < 0,05$ ).

За наявності ГУ вірогідно частіше діагностується СтСт III ФК ( $p < 0,001$ ), у т.ч. на тлі перенесеного в анамнезі Q-ІМ ( $p < 0,05$ ), але вказана закономірність не підтверджена щодо наявності в анамнезі неQ-ІМ ( $p > 0,5$ ).

При перевищенні рівня СК-ти понад 416,4 мкмоль/л частіше виникають шлуночкові екстрасистоли високих градацій ( $p < 0,001$ ), а при вмісті СК-ти понад 500,0 мкмоль/л невірогідно вищим визначений систолічний АТ ( $p > 0,1$ ).

Стосовно даних ЕхоКС при перевищенні рівня СК-ти понад 467,9 мкмоль/л вірогідно нижчою визначена ФВ ЛШ ( $p < 0,01$ ), за більшої частки пацієнтів з ЕГ ЛШ ( $p < 0,01$ ), а при вмісті СК-ти понад 500,0 мкмоль/л вірогідно вищою є ММ ЛШ ( $p < 0,05$ ).

Вплив ГУ на результати ВЕМ проявляється у вигляді вірогідно нижчих показників ПН ( $p < 0,01$ ) та ТФН ( $p < 0,01$ ), незалежно від рівня СК-ти.

Зіставлення кореляції двох показників, один з яких результативний, що змінюється під впливом факторних ознак і є власне СК-тою (Y) демонструє високий і прямий зв'язок серед факторів оцінювання для СРП ( $r_{XY} = 0,701$ ), помітний і прямий – для NT-pro BNP ( $r_{XY} = 0,552$ ), обидва згідно F-критерію є статистично надійними, на відміну від слабкого і статистично ненадійного – для ФВ ЛШ ( $r_{XY} = 0,224$ ) і ПН.

Дослідження змін коефіцієнта кореляції Пірсона залежно рівнів СК-ти та NT-proBNP і СРБ демонструє переважно прямий помірний зв'язок при надходженні (для NT-proBNP<sub>1</sub> (r-Pearson 0,363,  $p < 0,01$ ), СРБ<sub>1</sub> (r-Pearson 0,454,  $p < 0,01$ )), що сягає помітного і навіть високого зв'язку в другому обстеженні (для NT-proBNP<sub>2</sub> (r-Pearson 0,438,  $p < 0,01$ ), для СРБ<sub>2</sub> (r-Pearson 0,765,  $p < 0,01$ )), при зворотньому помірному для ФВЛШ (для ФВ<sub>1</sub> ЛШ (r-Pearson -0,351,  $p < 0,01$ ), для ФВ<sub>2</sub>ЛШ (r-Pearson -0,351,  $p < 0,01$ )) на відміну від ПН при ВЕМ.

Коефіцієнт кореляції Пірсона залежно рівнів NT-proBNP і СРБ вказує на прямий помірний зв'язок при надходженні (для СРБ<sub>1</sub> (r-Pearson 0,533,  $p < 0,01$ )), що сягає більш вираженого в другому обстеженні (для СРБ<sub>2</sub> (r-Pearson 0,619,  $p < 0,01$ )), при зворотньому помірному для ФВЛШ (для ФВ<sub>1</sub> ЛШ (r-Pearson -0,561,  $p < 0,01$ ), для ФВ<sub>2</sub>ЛШ (r-Pearson -0,611,  $p < 0,01$ )).

Коефіцієнт кореляції Пірсона залежно рівнів СРБ і ФВ ЛШ демонструє зворотній помірний зв'язок при надходженні (для ФВ ЛШ<sub>1</sub> (r-Pearson -0,340,



$p < 0,01$ ) і зворотній помітний в другому обстеженні (для ФВ<sub>2</sub>ЛШ (r-Pearson - 0,504,  $p < 0,01$ ).

Аналіз даних коронарної ангіографії вказує на частіше виникнення при ГУ для рівня СК-ти понад 416,4 мкмоль/л гемодинамічно значимих уражень КА, а саме стенозування  $>50\%$  ПМШГ ЛКА ( $p < 0,05$ ), ОГ ЛКА ( $p < 0,05$ ), ПКА ( $p < 0,05$ ) та багатосудиного ураження КА ( $p < 0,01$ ), за рідшого виникнення гемодинамічно невагомих уражень КА ( $p < 0,05$ ). При цьому чоловіча стать обумовлює розвиток більш гемодинамічно значимих уражень КА з переважним виявленням у цій групі стенозування  $>50\%$  ПМШГ ЛКА та ПКА (в обох випадках  $p < 0,01$ ), частішим визначенням стенозування  $>50\%$  ОГ ЛКА ( $p < 0,05$ ) та багатосудиного ураження КА ( $p < 0,001$ ), за рідшого виникнення гемодинамічно невагомих уражень КА ( $p < 0,05$ ).

Вищі показники ЗХС ( $p < 0,01$ ), креатиніну ( $p < 0,01$ ), СРБ ( $p < 0,001$ ) та нижчий вміст ЗТ крові ( $p < 0,05$ ) асоціюються з ГУ незалежно від рівня СК-ти. Підвищення NT-proBNP відбувається при перевищенні СК-ти понад 467,9 мкмоль/л ( $p < 0,01$ ). За ГУ чоловіча стать є предиктором підвищення рівнів ЗХС ( $p < 0,001$ ), ТГ ( $p < 0,05$ ), креатиніну ( $p < 0,01$ ), NT-proBNP ( $p < 0,05$ ), СРБ ( $p < 0,001$ ).

Отже, предикторами ГУ є жіноча стать незалежно від рівня СК-ти та старший вік після перевищення рівня СК-ти понад 467,9 мкмоль/л. ГУ обумовлює частіший розвиток тяжкої СтСт незалежно від рівня СК-ти, на тлі більш гемодинамічно значимих уражень КА. Вказані ураження КА визначаються за перевищення рівня СК-ти понад 416,4 мкмоль/л та у чоловіків незалежно від рівня СК-ти. ГУ, переважно у чоловіків, спричиняє значне підвищення рівня ЗХС, креатиніну, що свідчить про більш часте ураження нирок, та СРБ, що обумовлене більш значною активністю судинного запалення. Досягнення рівня СК-ти понад 467,9 мкмоль/л супроводжується зниженням ФВ ЛШ та підвищенням NT-proBNP, що вказує на частіше прогресування СН за даної коморбідності. Розвиток гіпертрофії ЛШ зі збільшенням ММ ЛШ відбувається за ГУ з досягненням рівня СК-ти

понад 500,0 мкмоль/л. ГУ обумовлює зниження коронарного резерву зі зниженням показників ПН та ТФН незалежно від рівня СК-ти. СК-та як рутинний біохімічний маркер може бути використана в клінічній практиці для оцінки тяжкості та прогнозування перебігу ІХС.

Оціночне рівняння регресії за вибірковими даними обстеження при першому надходженні для зіставлення показників СК-ти з NT-proBNP свідчить про помітний і прямий зв'язок, СРБ – високий і прямий, згідно F-критерію є статистично надійним, на відміну від слабкого і статистично ненадійного – для ФВ ЛШ згідно ЕхоКГ і ПН при ВЕМ. Побудова рівняння множинної регресії з залежною змінною – вмістом СК-ти і факторами впливу – СРБ, NT-proBNP, ФВ ЛШ, ПН є статистично надійним з високим коефіцієнтом множинної кореляції ( $r=0,89$ ). Коефіцієнт кореляції Пірсона залежно рівнів СК-ти, NT-proBNP і СРБ свідчить про переважно прямий помітний зв'язок при надходженні, за помітного і навіть високого зв'язку за повторного обстеження, при зворотному помітному зв'язку для ФВ ЛШ, на відміну від ПН при ВЕМ.

Виявлені закономірності мають важливість для прогнозування перебігу захворювання та динаміки якості життя. Доцільне подальше дослідження для оптимізації тактики ведення пацієнтів з коморбідністю СтСт та ГУ в стаціонарних та амбулаторних умовах.

### **3.3 Біомаркери (аміно-термінальний пропептид натрійуретичного пептиду, С-реактивний білок та загальний тестостерон) в прогнозуванні перебігу стабільної стенокардії залежно змін сечової кислоти**

Останнім часом зріс інтерес до серцево-судинних біомаркерів у зв'язку з необхідністю простих неінвазивних скринінгових обстежень та ранньої діагностики серцево-судинної патології [89]. СРБ, СК-та, поряд із ТГ та фібриногеном відносяться до біомаркерів, що є предикторами 10-річного ризику атеросклеротичних ССЗ [49]. СК-та визначена маркером тяжкості ІХС, а за деякими даними, зокрема результатами дослідження EVINCI [63] разом із NT-proBNP корелює з наявністю та тяжкістю анатомічної коронарної оклюзії та ішемії міокарда [143, 147]. За результатами дослідження DETECT, вимірювання NT-proBNP, а не лише СРБ, значно покращує прогноз виникнення серцево-судинної патології [110], а при досягненні концентрації понад 250 пг/мл є незалежним предиктором ангіографічного коронарного атеросклерозу [55]. Проте оцінка вагомості внеску біомаркерів у поліпшення прогнозування розвитку та прогресування ССЗ остаточно не визначена.

З метою вивчення патогенетичної ролі змін біомаркерів при СтСт залежно змін СК-ти за оцінки функціонального стану міокарду та його коронарного резерву з покращенням прогнозування перебігу захворювання обстежено 120 пацієнтів з діагнозом СтСт. За критерій значущих змін обрано приріст ( $\Delta\%$ ) вивчаємих показників більше, ніж на 5%. У відповідності до динаміки цих показників пацієнти були згруповані в наступні групи: зі збільшенням та зменшенням рівня СК-та (обидві групи по 60 осіб (50,00 % випадків)), зі збільшенням та зменшенням концентрації NT-proBNP (16 осіб (34,78% випадків) та 30 осіб (65,22% випадків), відповідно), зі збільшенням та зменшенням рівня СРБ (14 осіб (31,11 % випадків) та 30 осіб (68,89 % випадків) відповідно. На початку стаціонарного лікування та через 6 міс на

амбулаторному етапі всім хворим проведене клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження.

Позитивна динаміка скоротливої здатності міокарда ЛШ супроводжується вірогідним значнішим зниженням систолічного АТ ( $-22,64 \pm 1,60$  проти  $-14,31 \pm 1,80$  %,  $p < 0,001$ ).

Позитивна динаміка ФВ ЛШ асоціюється з вірогідним зменшенням вмісту ЗХС ( $-17,76 \pm 3,89$  проти  $+12,51 \pm 6,01$  %,  $p < 0,001$ ), креатиніну ( $-11,20 \pm 8,75$  проти  $+64,73 \pm 31,25$  %,  $p < 0,01$ ), СК-ти ( $-30,89 \pm 8,60$  проти  $+53,35 \pm 12,20$  %,  $p < 0,001$ ), СРБ ( $-34,42 \pm 1,46$  проти  $+148,38 \pm 38,88$  %,  $p < 0,001$ ) та NT-proBNP ( $-65,81 \pm 9,06$  проти  $+175,31 \pm 10,58$  %,  $p < 0,001$ ), а також вірогідним більшим зниженням рівня ТГ ( $-46,91 \pm 2,45$  проти  $-18,61 \pm 3,64$  %,  $p < 0,001$ ). Взаємовплив змін функціонального стану міокарда та динаміки біомаркерів і гомеостазіологічних показників продемонстрований на рис. 3.5.

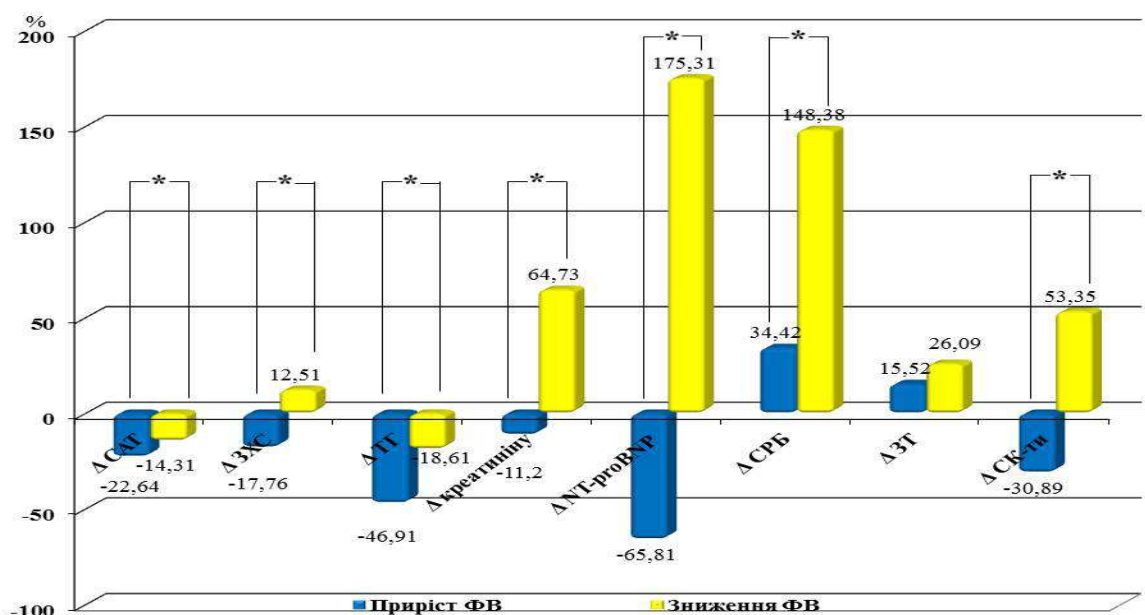


Рис. 3.5. Взаємовплив змін функціонального стану міокарда та біомаркерів і гомеостазіологічних показників у пацієнтів зі стабільною стенокардією.

Примітка. \*- вірогідні відмінності між групами з приростом та зниженням ФВ ЛШ ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи динаміку показників ЕхоКС, визначено, що посилення систолічної функції ЛШ супроводжується вірогідним зменшенням розмірів ЛШ (за КСР  $(-11,77 \pm 2,21)$  проти  $(+19,16 \pm 3,33)$  %, відповідно ( $p < 0,001$ ), за КДР  $(-6,42 \pm 2,04)$  проти  $(+9,77 \pm 2,81)$  %, відповідно ( $p < 0,001$ )) та ММ ЛШ  $(-15,13 \pm 3,73)$  проти  $(+18,74 \pm 5,71)$  %,  $p < 0,001$ ). При даній тривалості спостереження не виявлено залежності змін розміру ЛП від ФВ ЛШ.

Позитивна динаміка систолічної функції ЛШ асоціюється з покращенням коронарного резерву у вигляді вірогідного збільшення ПН  $(+59,19 \pm 7,31)$  проти  $(-14,46 \pm 2,96)$  %,  $p < 0,001$ , ТФН  $(+57,82 \pm 10,70)$  проти  $(-11,61 \pm 1,20)$  %,  $p < 0,001$ ) та вірогідного значнішого зменшення ішемії на фізичному навантаженні (за  $\Sigma ST$   $(-46,00 \pm 11,50)$  проти  $(-19,34 \pm 1,20)$  %,  $p < 0,05$ ). Взаємовплив змін функціонального стану міокарда та динаміки його коронарного резерву продемонстрований на рис. 3.6.

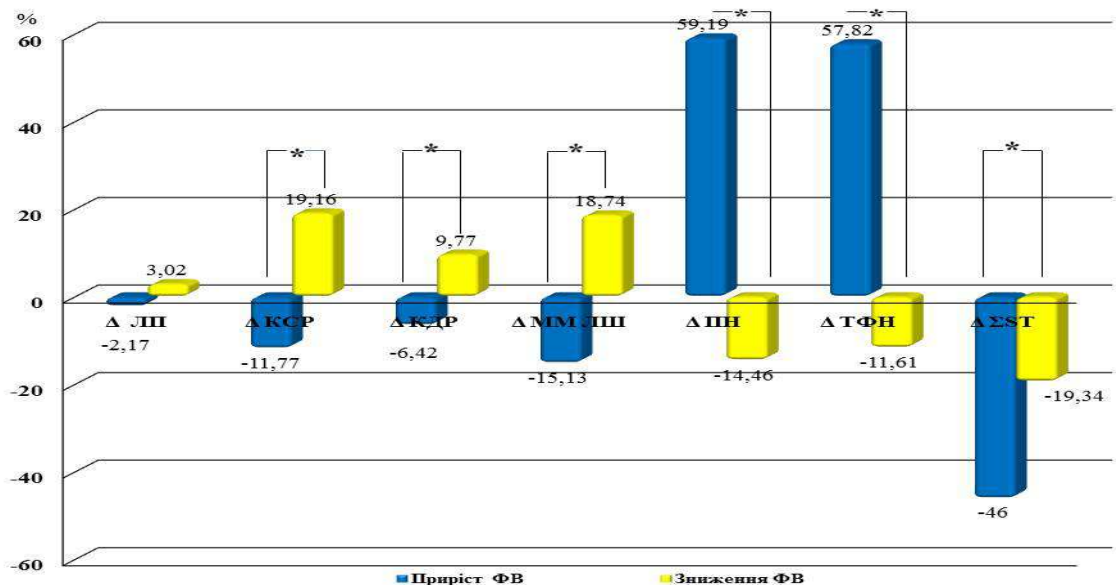


Рис. 3.6. Взаємовплив змін функціонального стану міокарда та його коронарного резерву в пацієнтів зі стабільною стенокардією.

Примітка. \*- вірогідні відмінності між групами з приростом та зниженням ФВ ЛШ ( $p < 0,05$ ).

Позитивна динаміка ПН передбачає вірогідне зниження рівня креатиніну ( $-9,52 \pm 3,80$  проти  $+11,81 \pm 6,35$  %,  $p < 0,01$ ), СК-ти ( $-14,98 \pm 5,91$  проти  $+10,99 \pm 4,57$  %,  $p < 0,01$ ), NT-proBNP ( $-61,65 \pm 26,95$  проти  $+88,99 \pm 34,95$  %,  $p < 0,001$ ) та СРБ ( $-26,10 \pm 3,37$  проти  $+101,37 \pm 45,85$  %,  $p < 0,01$ ). Взаємовплив змін коронарного резерву та динаміки біомаркерів і гомеостазіологічних показників продемонстрований на рис. 3.7.

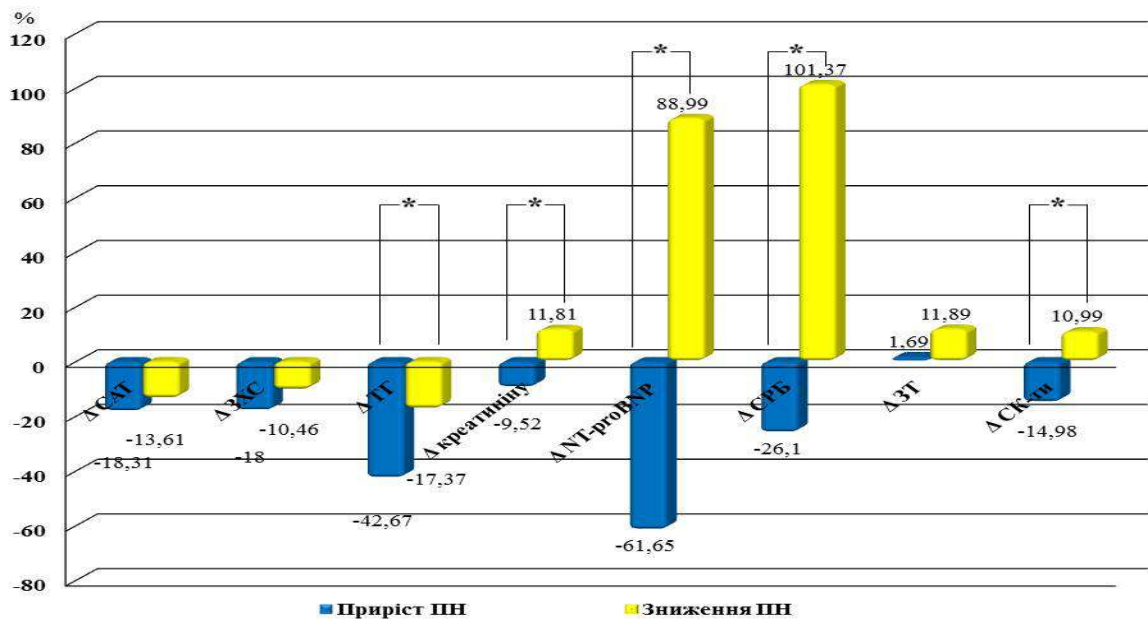


Рис. 3.7. Взаємовплив змін коронарного резерву та біомаркерів і гомеостазіологічних показників у пацієнтів зі стабільною стенокардією.

Примітка. \*- вірогідні відмінності між групами з приростом та зниженням ПН ( $p < 0,05$ ).

Позитивна динаміка ПН асоціюється з вірогідним зменшенням розмірів ЛШ (за КСР ( $-9,36 \pm 3,30$ ) проти  $+9,12 \pm 4,18$  %, відповідно ( $p < 0,001$ ), за КДР ( $-6,84 \pm 1,11$ ) проти  $+4,59 \pm 0,89$  %, відповідно ( $p < 0,001$ )) та ММ ЛШ ( $-18,86 \pm 3,30$  проти  $+14,21 \pm 4,18$  %,  $p < 0,001$ ), а також вірогідним зростанням ФВ ЛШ ( $+7,51 \pm 2,42$  проти  $-9,46 \pm 3,24$  %,  $p < 0,001$ ).

Приріст ПН відбувається при вірогідному збільшенні ТФН ( $+46,26 \pm 6,91$  проти  $+1,55 \pm 0,49$  %,  $p < 0,001$ ) та вірогідному зменшенні ішемії

на фізичному навантаженні (за  $\Sigma ST$   $(-30,36 \pm 7,47)$  проти  $(+3,71 \pm 0,49)$  %,  $p < 0,05$ ). Взаємовплив змін коронарного резерву та динаміки функціонального стану міокарда продемонстрований на рис. 3.8.

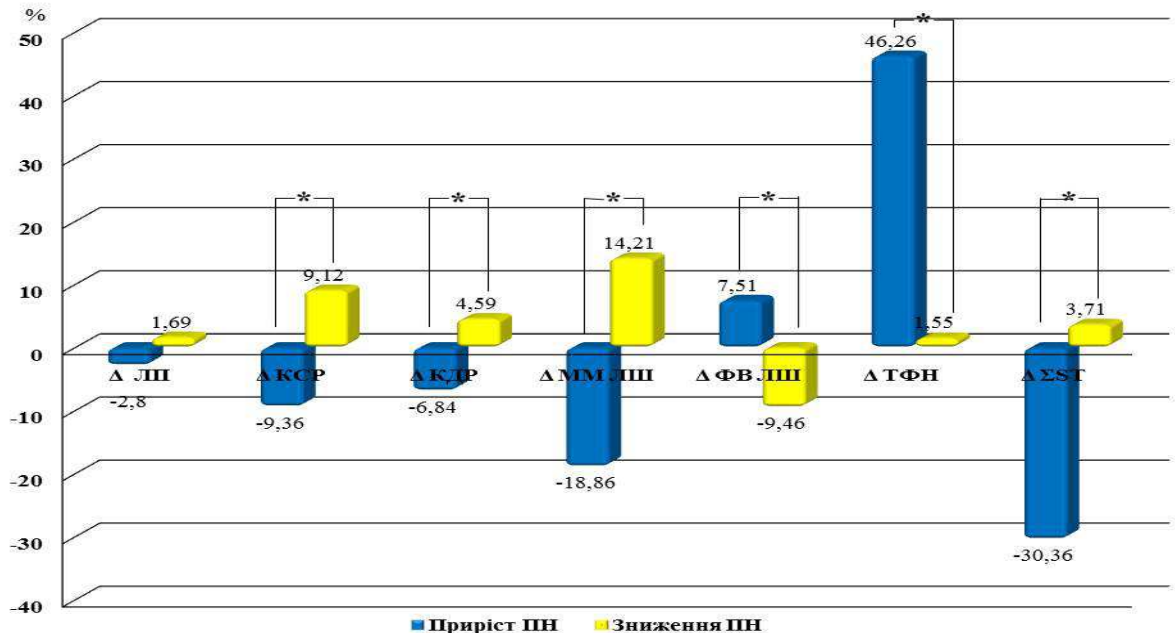


Рис. 3.8. Взаємовплив змін коронарного резерву та функціонального стану міокарда у пацієнтів зі стабільною стенокардією.

Примітка. \*- вірогідні відмінності між групами з приростом та зниженням ПН ( $p < 0,05$ ).

У зіставленні груп залежно збільшення/зменшення рівня СК-ти визначено, що позитивне зниження вмісту СК-ти крові ч/з 6 міс. супроводжується вірогідним значнішим зниженням систолічного АТ ( $\Delta\%$  становило  $-20,33 \pm 1,30$  проти  $-12,12 \pm 1,30$  %,  $p < 0,001$ ), а також вмісту ЗХС ( $\Delta\%$  дорівнювало  $-19,66 \pm 1,50$  проти  $-4,71 \pm 3,01$  %,  $p < 0,001$ ) і ТГ ( $\Delta\%$   $-45,78 \pm 10,50$  проти  $-19,83 \pm 6,01$  %,  $p < 0,05$ ). Саме в групі зменшення рівня СК-ти визначене зменшення рівня креатиніну ( $\Delta\%$   $-17,24 \pm 2,26$  проти  $+21,57 \pm 6,88$  %,  $p < 0,001$ ), NT-proBNP ( $\Delta\%$   $-64,43 \pm 15,89$  проти  $+63,28 \pm 13,88$  %,  $p < 0,001$ ) та СРБ ( $\Delta\%$   $-50,21 \pm 5,46$  проти  $+153,49 \pm 56,04$  %,  $p < 0,001$ ). Взаємовплив змін СК-ти та динаміки інших біомаркерів і гомеостазіологічних показників продемонстрований на рис. 3.9.

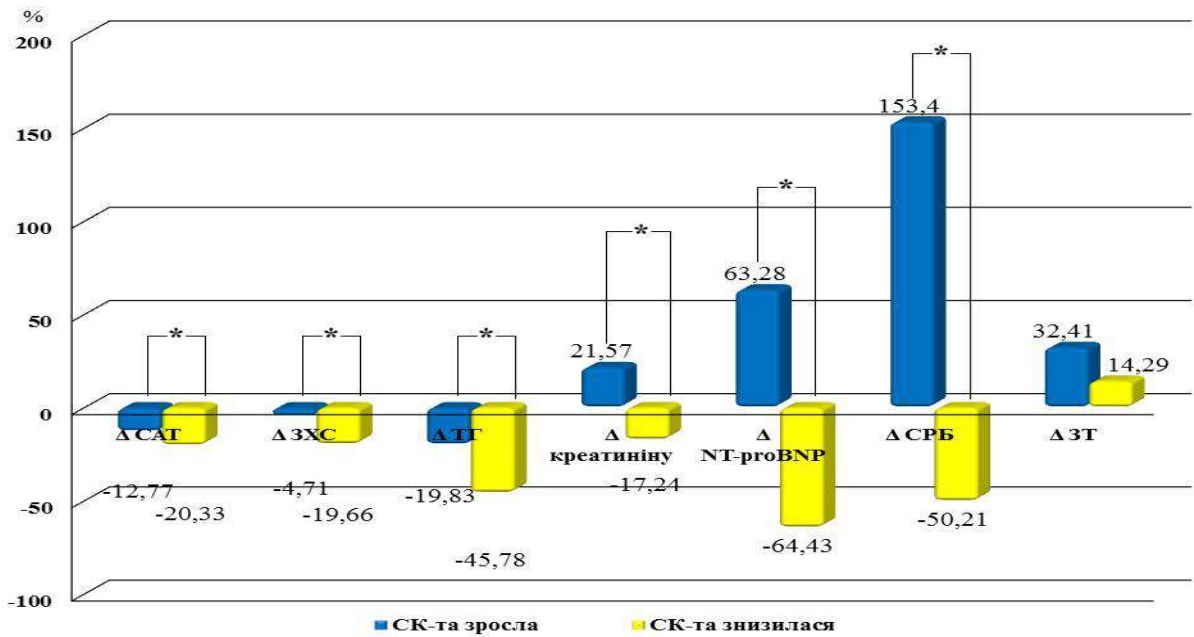


Рис. 3.9. Взаємовплив змін сечової кислоти та динаміки інших біомаркерів і гомеостазіологічних показників у пацієнтів зі стабільною стенокардією.

Примітка. \*- вірогідні відмінності між групами з приростом та зниженням СК-ти ( $p < 0,05$ ).

Позитивне спрямування до зменшення вмісту СК-ти асоціюється з вірогідним зменшенням розмірів ЛШ (за КСР ( $\Delta\% -7,25 \pm 2,09$ ) проти ( $\Delta\% +4,71 \pm 0,09$ ) %, відповідно ( $p < 0,001$ ), за КДР ( $\Delta\% -4,15 \pm 2,10$ ) проти ( $\Delta\% +2,34 \pm 0,10$ ) %, відповідно ( $p < 0,01$ )) та ММ ЛШ ( $\Delta\% -13,54 \pm 6,39$  проти  $+4,33 \pm 0,44$  %,  $p < 0,01$ ), а також вірогідним зростанням систолічної функції ЛШ (за ФВ ЛШ ( $\Delta\% +8,11 \pm 2,75$ ) проти ( $\Delta\% -13,54 \pm 0,99$ ) %,  $p < 0,001$ ).

У зіставленні пацієнтів зі збільшенням/зменшенням рівня СК-ти виявлено, що за зниження СК-ти відбувається збільшення коронарного резерву при вірогідно значнішому зростанні ПН ( $\Delta\% +50,45 \pm 5,00$  проти  $+4,42 \pm 2,38$  %,  $p < 0,001$ ) і ТФН ( $\Delta\% +47,14 \pm 5,14$  проти  $+12,68 \pm 3,29$  %,  $p < 0,01$ ) та зменшенні ішемії при фізичному навантаженні за оцінки приросту  $\Delta\Sigma ST$  ( $\Delta\% -37,58 \pm 9,81$ ) проти ( $\Delta\% -13,35 \pm 3,15$ ) %,  $p < 0,05$ ). Взаємовплив змін СК-ти



та динаміки показників функціонального стану міокарда та його коронарного резерву продемонстрований на рис. 3.10.

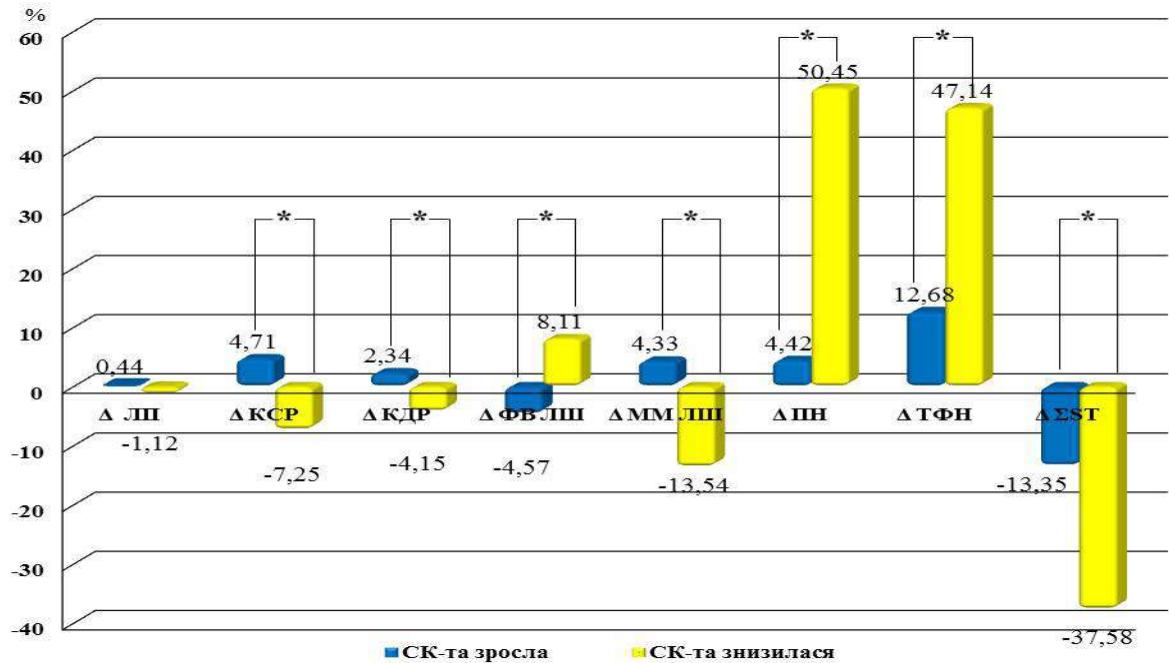


Рис. 3.10. Взаємовплив змін сечової кислоти та динаміки показників функціонального стану міокарда та його коронарного резерву у пацієнтів зі стабільною стенокардією.

Примітка. \*- вірогідні відмінності між групами з приростом та зниженням СК-ти ( $p < 0,05$ ).

Позитивне зменшення вмісту NT-proBNP, у зіставленні зі збільшенням цього показника, супроводжується вірогідним значнішим зниженням систолічного АТ ( $\Delta\%$   $-22,81 \pm 1,49$  проти  $-12,05 \pm 1,69$  %,  $p < 0,001$ ), а також концентрації ТГ ( $\Delta\%$   $-45,68 \pm 5,14$  проти  $-14,65 \pm 3,35$  %,  $p < 0,001$ ). Тільки ця група характеризується зменшенням рівнів ЗХС ( $\Delta\%$   $-16,75 \pm 4,00$  проти  $+6,12 \pm 8,44$  %,  $p < 0,05$ ), креатиніну ( $\Delta\%$   $-8,91 \pm 4,18$  проти  $+60,33 \pm 19,53$  %,  $p < 0,001$ ), СК-ти ( $\Delta\%$   $-28,72 \pm 8,89$  проти  $+45,49 \pm 11,13$  %,  $p < 0,001$ ) та СРБ ( $\Delta\%$   $-35,07 \pm 10,98$  проти  $+145,02 \pm 55,59$  %,  $p < 0,01$ ). Взаємовплив змін NT-proBNP та динаміки інших біомаркерів і гомеостазіологічних показників продемонстрований на рис. 3.11.

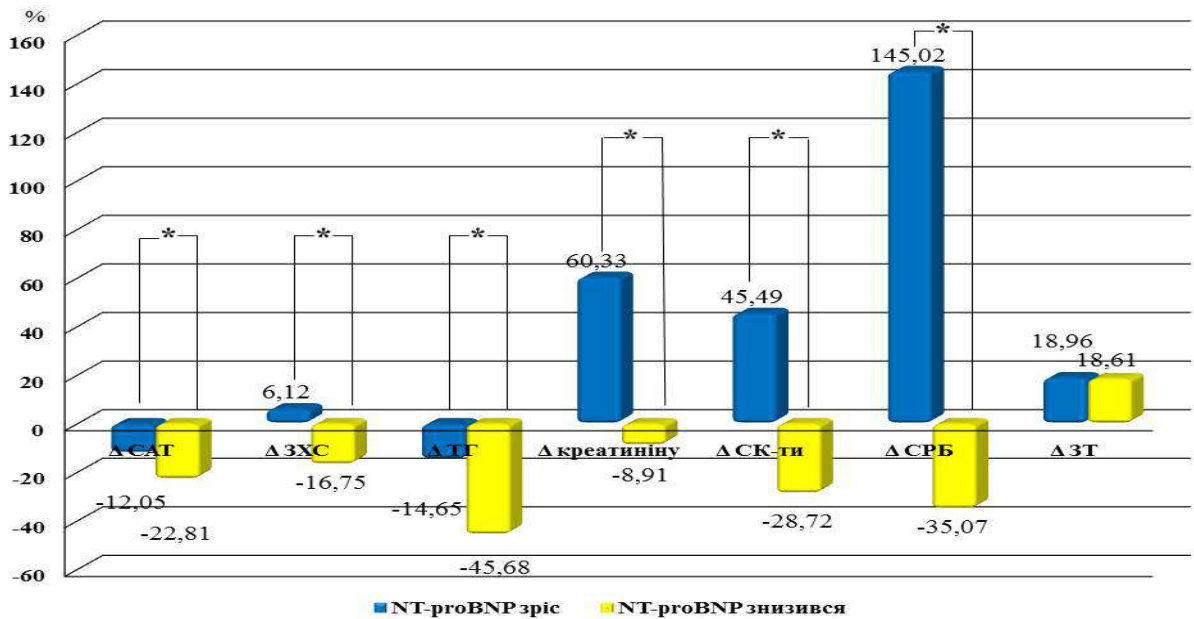


Рис. 3.11. Взаємовплив змін NT-proBNP та динаміки інших біомаркерів і гомеостазіологічних показників у пацієнтів зі стабільною стенокардією.

Примітка. \*- вірогідні відмінності між групами з приростом та зниженням NT-proBNP ( $p < 0,05$ ).

Як і в попередньому зіставленні, позитивне зменшення вмісту NT-proBNP асоціюється з вірогідним зменшенням розмірів ЛШ за оцінки КСР ( $\Delta\%$   $-10,09 \pm 2,22$ ) проти ( $\Delta\%$   $+13,15 \pm 3,61$ ) %, відповідно ( $p < 0,001$ ), КДР ( $\Delta\%$   $-5,81 \pm 2,03$ ) проти ( $\Delta\%$   $+6,52 \pm 2,52$ ) %, відповідно ( $p < 0,001$ ) та ММ ЛШ ( $\Delta\%$   $-15,59 \pm 3,58$  проти  $+12,96 \pm 4,72$  %,  $p < 0,001$ ), а також вірогідним покращенням систолічної функції ЛШ за дослідження ФВ ЛШ ( $\Delta\%$   $+12,75 \pm 5,05$ ) проти ( $\Delta\%$   $-11,34 \pm 4,78$ ) %,  $p < 0,001$ ).

За зниження NT-proBNP також реєструється збільшення коронарного резерву при вірогідному зростанні ПН ( $\Delta\%$   $+54,68 \pm 14,26$  проти  $-3,60 \pm 1,43$  %,  $p < 0,001$ ) і ТФН ( $\Delta\%$   $+53,08 \pm 13,50$  проти  $+1,66 \pm 0,02$  %,  $p < 0,001$ ) та зменшенні ішемії при фізичному навантаженні за дослідження  $\Delta\Sigma\text{ST}$  ( $\Delta\%$   $-42,14 \pm 15,77$ ) проти ( $\Delta\%$   $-8,95 \pm 0,92$ ) %,  $p < 0,05$ ). Взаємовплив змін NT-proBNP та динаміки показників функціонального стану міокарда та його коронарного резерву представлений на рис. 3.12.

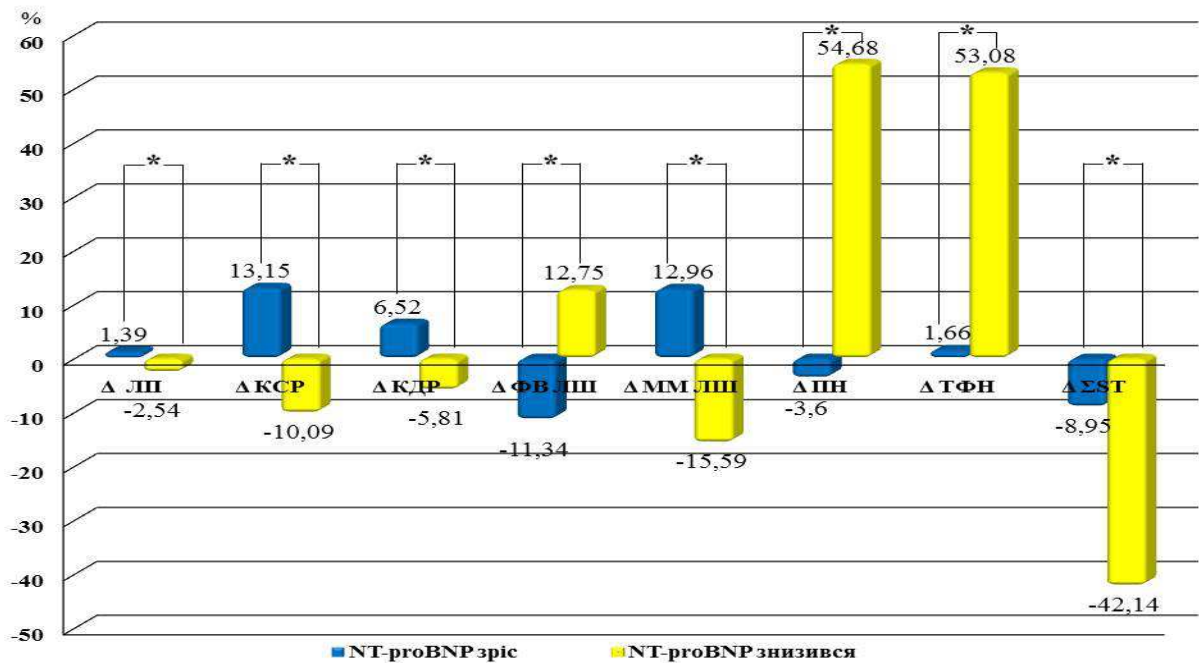


Рис. 3.12. Взаємовплив змін NT-proBNP та динаміки показників функціонального стану міокарда та його коронарного резерву у пацієнтів зі стабільною стенокардією.

Примітка. \*- вірогідні відмінності між групами з приростом та зниженням NT-proBNP ( $p < 0,05$ ).

У зіставленні пацієнтів зі збільшенням/зменшенням рівня СРБ встановлено, що зменшення рівня СРБ супроводжується вірогідним значнішим зниженням систолічного АТ ( $\Delta\%$   $-21,83 \pm 1,51$  проти  $-12,72 \pm 2,20$  %,  $p < 0,001$ ), а також вмісту ТГ ( $\Delta\%$   $-42,76 \pm 3,56$  проти  $-16,26 \pm 3,69$  %,  $p < 0,001$ ). Тільки для пацієнтів цієї групи характерне зменшення рівнів ЗХС ( $\Delta\%$   $-19,59 \pm 2,12$  проти  $+17,17 \pm 10,05$  %,  $p < 0,001$ ), креатиніну ( $\Delta\%$   $-20,96 \pm 4,03$  проти  $+96,26 \pm 19,20$  %,  $p < 0,001$ ), СК-ти ( $\Delta\%$   $-36,72 \pm 4,32$  проти  $+72,49 \pm 11,36$  %,  $p < 0,001$ ) та NT-proBNP ( $\Delta\%$   $-34,43 \pm 17,68$  проти  $+132,46 \pm 49,26$  %,  $p < 0,01$ ). Проте група пацієнтів зі зростанням запальної активності характеризується вірогідно значнішим збільшенням рівня ЗТ ( $\Delta\%$   $+28,57 \pm 4,16$  проти  $+8,09 \pm 2,31$  %,  $p < 0,001$ ). Взаємовплив змін СРБ та динаміки інших біомаркерів і гомеостазіологічних показників зазначений на рис. 3.13.

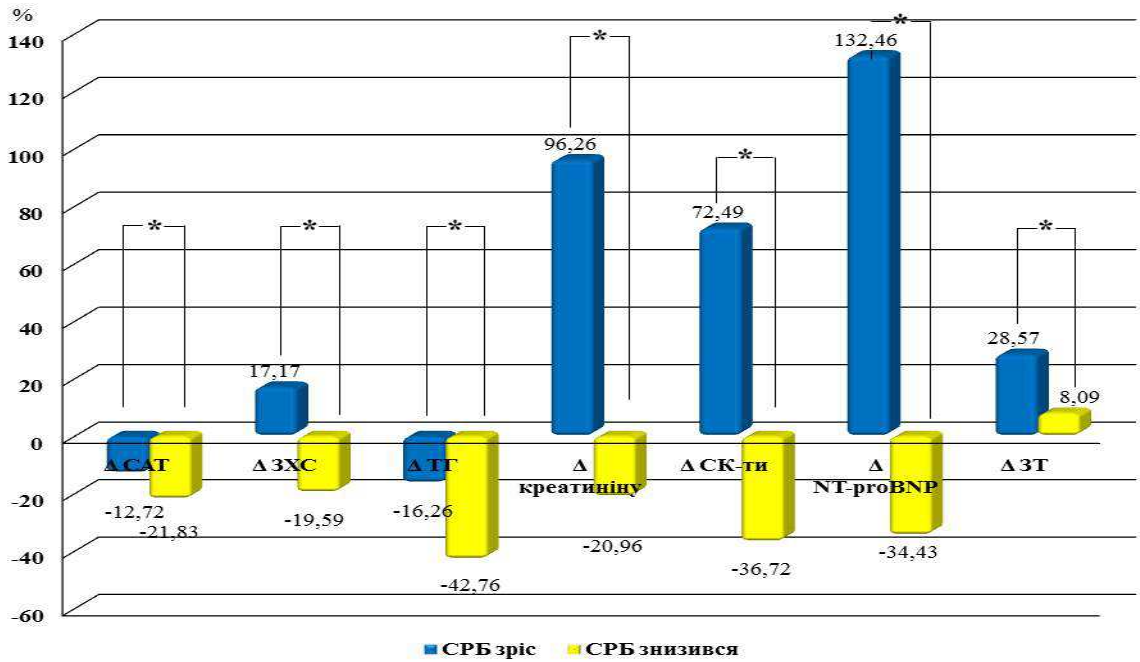


Рис. 3.13. Взаємовплив змін С-реактивного білку та динаміки інших біомаркерів і гомеостазіологічних показників у пацієнтів зі стабільною стенокардією.

Примітка. \*- вірогідні відмінності між групами з приростом та зниженням СРБ ( $p < 0,05$ ).

У цьому ж зіставленні позитивне зменшення рівня СРБ асоціюється з вірогідним зменшенням розмірів ЛШ в розподілі КСР ( $\Delta\%$   $-7,11 \pm 2,22$ ) проти ( $\Delta\%$   $+11,05 \pm 5,08$ ) % відповідно ( $p < 0,01$ ), КДР ( $\Delta\%$   $-4,59 \pm 1,91$ ) проти ( $\Delta\%$   $+6,24 \pm 3,26$ ) % ( $p < 0,01$ ) та ММ ЛШ ( $\Delta\%$   $-13,08 \pm 3,56$  проти  $+12,33 \pm 5,97$  %,  $p < 0,001$ ), а також вірогідним зростанням систолічної функції ЛШ за дослідження ФВ ЛШ ( $\Delta\%$   $+9,79 \pm 2,27$ ) проти ( $\Delta\%$   $-8,65 \pm 4,07$ ) %,  $p < 0,001$ ).

За зниження рівня СРБ відбувається збільшення коронарного резерву при вірогідному зростанні ПН ( $\Delta\%$   $+56,64 \pm 6,47$  проти  $-11,90 \pm 3,15$  %,  $p < 0,001$ ) і ТФН ( $\Delta\%$   $+51,22 \pm 23,50$  проти  $-10,22 \pm 2,65$  %,  $p < 0,05$ ) та зменшенні ішемії при фізичному навантаженні за оцінки  $\Delta \Sigma ST$  ( $\Delta\%$   $-43,38 \pm 13,96$ ) проти ( $\Delta\%$   $-7,41 \pm 1,97$ ) %,  $p < 0,05$ ). Взаємовплив змін СРБ та динаміки показників функціонального стану міокарда і його коронарного резерву продемонстрований на рис. 3.14.

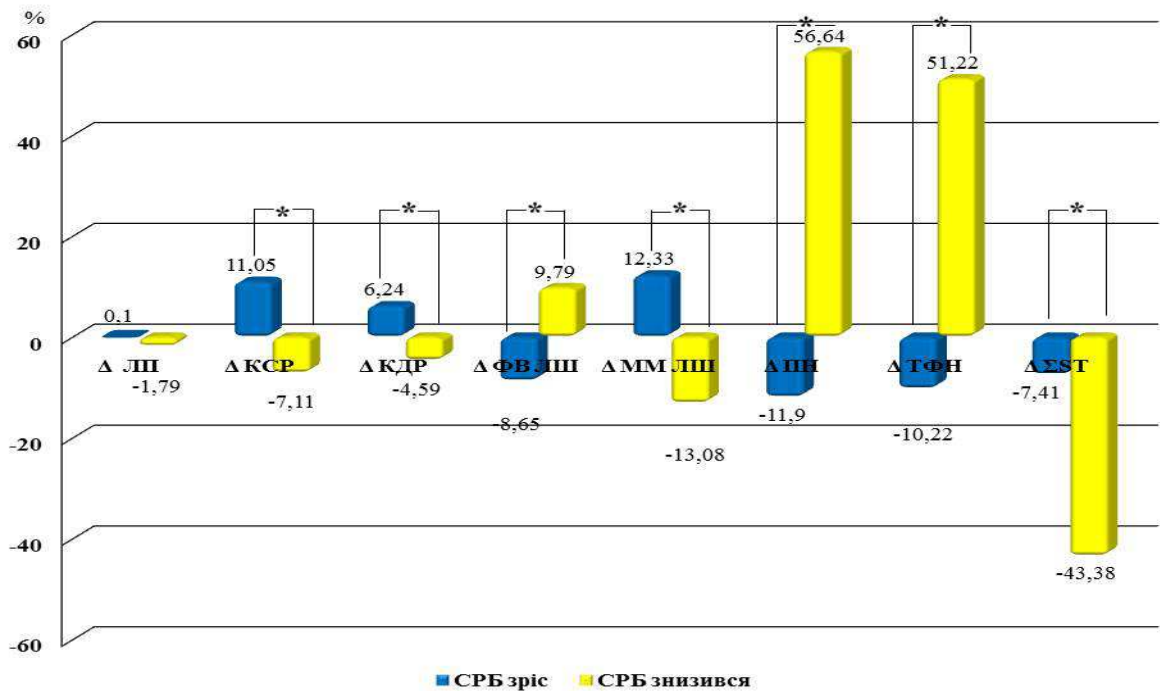


Рис. 3.14. Взаємовплив змін С-реактивного білку та динаміки показників функціонального стану міокарда та його коронарного резерву у пацієнтів зі стабільною стенокардією.

Примітка. \*- вірогідні відмінності між групами з приростом та зниженням СРБ ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи взаємовплив змін вмісту ЗТ та динаміки показників функціонального стану міокарда, його коронарного резерву та інших вазоактивних і гомеостазіологічних показників, слід враховувати гендерний склад у групах, що вплинуло на динаміку даного показника та перебіг захворювання. У групі з приростом ЗТ переважали чоловіки проти жінок ( $64,52 \pm 8,59$  та  $35,48 \pm 8,59$  % випадків, відповідно,  $p < 0,05$ ), зі зворотним розподілом у групі зі зниженням рівня ЗТ ( $33,01 \pm 12,17$  та  $66,99 \pm 12,17$  % випадків, відповідно,  $p < 0,05$ ).

Отже, зниження систолічного АТ є вірогідним як за приросту ЗТ у чоловіків, так і за зниження даного показника у жінок, проте дана закономірність є вірогідно значнішою саме в жінок ( $-16,82 \pm 1,75$  проти  $-22,65 \pm 2,00$  %, відповідно,  $p < 0,05$ ). Така ж тенденція прослідковується і щодо

ТГ при вірогідно інтенсивнішому зниженні ТГ у жінок ( $-31,09 \pm 2,03$  проти  $-41,36 \pm 4,31\%$ , відповідно,  $p < 0,05$ ). Саме в жінок за зменшення вмісту ЗТ відбувається вірогідне зниження ЗХС ( $-18,22 \pm 3,31$  проти  $-4,02 \pm 1,88\%$ ,  $p < 0,01$ ). Вірогідної різниці у змінах рівнів креатиніну, СК-ти та NT-proBNP не знайдено. Звертає на себе увагу, що у групі жінок за зменшення вмісту ЗТ відбулося зниження концентрації СРБ ( $-18,64 \pm 3,54$  проти  $+31,06 \pm 17,50\%$ , відповідно,  $p < 0,05$ ). Взаємовплив змін ЗТ та динаміки інших біомаркерів і гомеостазіологічних показників продемонстрований на рис. 3.15.

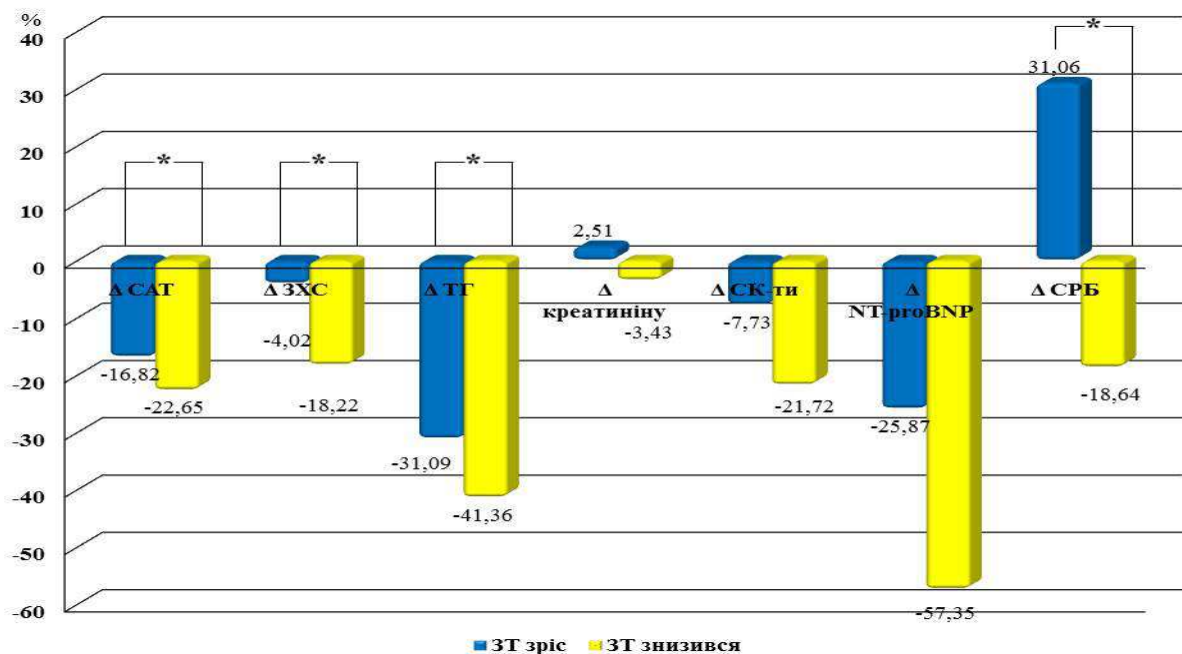


Рис. 3.15. Взаємовплив змін загального тестостерону та інших біомаркерів і гомеостазіологічних показників у пацієнтів зі стабільною стенокардією.

Примітка. \*- вірогідні відмінності між групами з приростом та зниженням ЗТ ( $p < 0,05$ ).

Зниження рівня ЗТ в жінок супроводжується вірогідним зменшенням розмірів ЛШ, тоді як за власними даними за обраного терміну спостереження розміри та геометрія ЛШ істотно не змінюються (за КСР ( $-9,54 \pm 3,60$ ) проти  $(+1,76 \pm 0,11)\%$ , відповідно ( $p < 0,01$ ), за КДР ( $-6,96 \pm 2,63$ ) проти  $(+1,1 \pm 0,21)\%$ ,

відповідно ( $p < 0,01$ )) та ММ ЛШ ( $-14,88 \pm 5,56$  проти  $-0,80 \pm 0,21$  %, відповідно  $p < 0,05$ ).

Збільшення коронарного резерву відбувається як за приросту ЗТ у чоловіків, так і за зниження цього показника у жінок, при вірогідно значнішому зростанні у групі жінок ПН ( $+25,98 \pm 4,73$  проти  $+61,03 \pm 4,85$  %, відповідно,  $p < 0,001$ ) і ТФН ( $+20,96 \pm 4,20$  проти  $+60,85 \pm 4,95$  %, відповідно,  $p < 0,05$ ) та зменшенні ішемії на фізичному навантаженні (за  $\Sigma ST$  ( $-23,83 \pm 4,40$ ) проти ( $-36,44 \pm 2,66$ ) %, відповідно,  $p < 0,05$ ). Взаємовплив змін ЗТ, динаміки показників функціонального стану міокарда та його коронарного резерву продемонстрований на рис. 3.16.

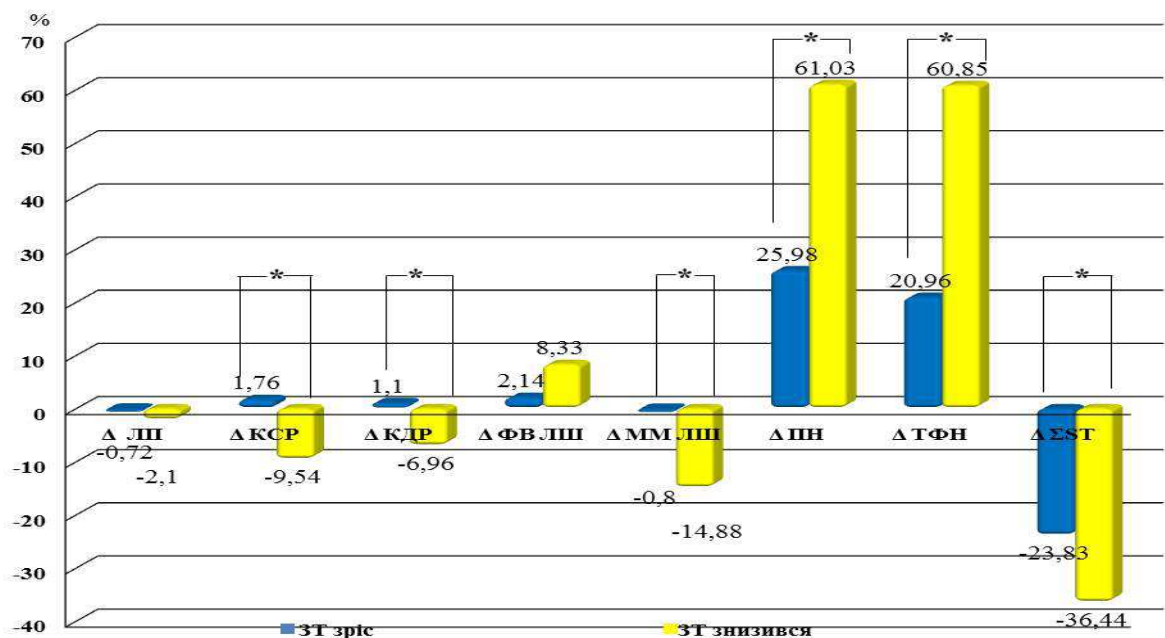


Рис. 3.16. Взаємовплив змін загального тестостерону, динаміки показників функціонального стану міокарда та його коронарного резерву у пацієнтів зі стабільною стенокардією.

Примітка. \*- вірогідні відмінності між групами з приростом та зниженням ЗТ ( $p < 0,05$ ).

Отже, відмічено, що підвищення ФВ ЛШ супроводжується зменшенням вмісту ЗХС ( $p < 0,001$ ), креатиніну ( $p < 0,01$ ), СК-ти ( $p < 0,001$ ), СРБ ( $p < 0,001$ ) та NT-proBNP ( $p < 0,001$ ). Посилення систолічної функції ЛШ



асоціюється зі зменшенням розмірів ЛШ (за КСР ( $p < 0,001$ ) та КДР ( $p < 0,001$ )), регресом гіпертрофії ЛШ (за ММ ЛШ ( $p < 0,001$ )), та з покращенням коронарного резерву (за ПН ( $p < 0,001$ ), ТФН ( $p < 0,001$ )) і зменшенням тест-індукованої ішемії (за  $\Sigma ST$  ( $p < 0,05$ )).

Позитивна динаміка ПН, при збільшенні ТФН ( $p < 0,001$ ) та зменшенні ішемії на фізичному навантаженні (за  $\Sigma ST$  ( $p < 0,05$ )), відбувається за зниження рівня креатиніну ( $p < 0,01$ ), СК-ти ( $p < 0,01$ ), NT-proBNP ( $p < 0,001$ ) та СРБ ( $p < 0,01$ ). Збільшення ПН асоціюється зі зменшенням розмірів ЛШ (за КСР ( $p < 0,001$ ) та КДР ( $p < 0,001$ )) та регресом гіпертрофії ЛШ (за ММ ЛШ ( $p < 0,001$ )), а також зі зростанням ФВ ЛШ ( $p < 0,001$ ).

Позитивна динаміка у вигляді зниження вмісту СК-ти супроводжується переважним зменшенням креатиніну ( $p < 0,001$ ), NT-proBNP ( $p < 0,001$ ) та СРБ ( $p < 0,001$ ), значнішим зниженням систолічного АТ ( $p < 0,001$ ), вмісту ЗХС ( $p < 0,001$ ) і ТГ ( $p < 0,05$ ). За зниження СК-ти відбувається зменшення розмірів ЛШ (за КСР ( $p < 0,001$ ) та КДР ( $p < 0,01$ )), регрес гіпертрофії ЛШ (за ММ ЛШ ( $p < 0,01$ )) та зростання систолічної функції ЛШ (за ФВ ЛШ ( $p < 0,001$ )), збільшення коронарного резерву при значнішому зростанні ПН ( $p < 0,001$ ) і ТФН ( $p < 0,01$ ) та зменшенні тест-індукованої ішемії (за  $\Delta \Sigma ST$  ( $p < 0,05$ )).

Позитивне зменшення вмісту NT-proBNP відбувається за переважного зменшення рівнів ЗХС ( $p < 0,05$ ), креатиніну ( $p < 0,001$ ), СК-ти ( $p < 0,001$ ) та СРБ ( $p < 0,01$ ), значнішого зниження систолічного АТ ( $p < 0,001$ ) та концентрації ТГ ( $p < 0,001$ ). Вказана позитивна динаміка NT-proBNP супроводжується зменшенням розмірів ЛШ (за КСР ( $p < 0,001$ ) та КДР ( $p < 0,001$ )) та ММ ЛШ ( $p < 0,001$ ), покращенням систолічної функції ЛШ (за ФВ ЛШ ( $p < 0,001$ )), а також збільшенням коронарного резерву при зростанні ПН ( $p < 0,001$ ), ТФН ( $p < 0,001$ ) та зменшенням тест-індукованої ішемії (за  $\Delta \Sigma ST$  ( $p < 0,05$ )).

Зменшення рівня СРБ асоціюється з переважним зменшенням рівнів ЗХС ( $p < 0,001$ ), креатиніну ( $p < 0,001$ ), СК-ти ( $p < 0,001$ ) та NT-proBNP ( $p < 0,01$ ), а також зі значнішим зниженням систолічного АТ ( $p < 0,001$ ) та вмісту ТГ ( $p < 0,001$ ). Вказана динаміка СРБ супроводжується зменшенням



розмірів ЛШ (за КСР ( $p < 0,01$ ) та КДР ( $p < 0,01$ )) та ММ ЛШ ( $p < 0,001$ ), зростанням систолічної функції ЛШ (за ФВ ЛШ ( $p < 0,001$ )), а також збільшенням коронарного резерву при зростанні ПН ( $p < 0,001$ ) і ТФН ( $p < 0,05$ ) та зменшенні ішемії при фізичному навантаженні (за  $\Delta \Sigma ST$  ( $p < 0,05$ )).

Приріст ЗТ у чоловіків та його зниження у жінок супроводжується зниженням систолічного АТ (в обох випадках  $p < 0,05$ ) з більшою вираженістю в жінок ( $p < 0,05$ ), зменшенням рівня ТГ (в обох випадках  $p < 0,05$ ) при інтенсивнішому зниженні даного показника у жінок ( $p < 0,05$ ), збільшенням коронарного резерву з більшою інтенсивністю в жінок (за ПН ( $p < 0,001$ ), ТФН ( $p < 0,05$ ) та сумарною тест-індукованою ішемією (за  $\Sigma ST$  ( $p < 0,05$ ))). Зменшення вмісту ЗТ у жінок відбувається за зниження концентрації ЗХС ( $p < 0,01$ ) та зменшення СРБ ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, СК-та може бути використана як біомаркер обмежень функціонального та коронарного резервів, оскільки динаміка цього показника має прогностичну цінність для зменшення розмірів та регресу гіпертрофії ЛШ, покращення його систолічної функції, а також збільшення коронарного резерву. Навіть за збереженої систолічної функції ЛШ з нормальними значеннями ФВ та незалежно від клінічної вираженості проявів СН NT-proBNP має предикативну цінність для зменшення розмірів та регресу вираженості гіпертрофії ЛШ та збільшення коронарного резерву. СРБ визначений, як біомаркер для оцінки прогнозу ремоделювання серця, посилення систолічної функції ЛШ та коронарного резерву. Враховуючи прогностичну цінність для прогресування дисліпідемії, змін коронарного резерву та функціонального стану хворих на СтСт, СК-та, рівні NT-proBNP та СРБ можуть бути використані, як біомаркери індивідуальної чутливості до проводимої терапії та відбору пацієнтів для інтенсифікації медикаментозного лікування для збереження працездатності, а також для інтервенційних втручань. Враховуючи інтерес до циркулюючих серцево-судинних біомаркерів та відсутність одностайних даних щодо їх клінічної значущості, доцільними є подальші дослідження у пацієнтів зі стабільною ІХС.

### **3.4 Ефективність включення до комплексної терапії стабільної стенокардії алопуринолу та кверцетину та особливості змін функціонального стану міокарда, його коронарного резерву, змін біомаркерів і гомеостазіологічних показників**

На теперішній час, згідно зі статистичними даними, в Україні біля 8 млн пацієнтів страждає на ІХС. Покращення прогнозу цих хворих, зниження смертності – найважливіша мета медикаментозної терапії ІХС [12]. СК-та постає як один з нових маркерів ССР, оскільки вона продемонструвала поєднання з несприятливими ССП, особливо у пацієнтів з високим ССР [137]. Згідно з останніми українськими настановами [32], рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів фармакологічне лікування стабільної ІХС, окрім традиційних препаратів першої та другої лінії, доповнене алопуринолом [69]. Не визначеним залишається питання корекції асимптомної ГУ із застосуванням алопуринолу у пацієнтів з ІХС та АГ [19, 137].

З метою вивчення ефективності включення до комплексної терапії СтСт алопуринолу та кверцетину та особливості змін функціонального стану міокарда, його коронарного резерву та біомаркерів і гомеостазіологічних показників обстежено 120 пацієнтів з діагнозом СтСт. Усі хворі отримували комплексне лікування згідно існуючих сучасних протоколів та рекомендацій для стабільної ІХС [32, 69]. Схема лікування передбачала  $\beta$ -адреноблокатори (бісопролол (Конкор, Мерк КГаА, Німеччина)), статини (аторвастатин (Аторвакор, ПАТ «Фармак», Україна)), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (раміприл (Рамізес, ПАТ «Фармак», Україна)), антитромбоцитарні препарати (ацетилсаліцилова кислота (Кардіомагніл, Такеда ГмбХ, Німеччина)), нітрати (ізосорбиду динітрат (Кардикет-ретард, Ейсіка Фармасьютикалз, Німеччина)), за наявності симптомів затримки рідини та декомпенсації СН діуретики (торасемід (Торсід, ПАТ «Фармак», Україна)). Частині пацієнтів додатково

було призначено кверцетин (Квертин, ПАТ «БХФЗ», Україна)) [2, 9, 11] або за особливих клінічних показів (асимптомна ГУ > 773 мкмоль/л у чоловіків та > 595 мкмоль/л у жінок) інгібітор ксантинооксидази алопуринол (Алопуринол, ПАТ «БХФЗ», Україна) [5, 39, 69, 161]. Таким чином, пацієнти були розподілені на три групи: ті, що отримували стандартну терапію (70 осіб (58,33 %)), пацієнти з включеним до стандартної терапії алопуринолу (23 особи (19,17 %)) та пацієнти з додаванням до стандартної терапії кверцетину (27 осіб (22,50 %)).

У таблиці 3.7 наведена інформація про призначені препарати, їх дозування та кількість пацієнтів, які отримували вказані препарати.

*Таблиця 3.7*

**Схема комплексної терапії пацієнтів,  
що брали участь у дослідженні**

Препарати	n (%)	Добова доза, мг
β-адреноблокатори (бісопролол)	120 (100,0 %)	5 мг
Статини (аторвастатин)	120 (100,0 %)	20 мг
Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (раміприл)	120 (100,0 %)	2,5 мг
Ацетилсаліцилова кислота	120 (100,0 %)	75 мг
Нітрати (іzosорбїду динїтрат)	120 (100,0 %)	40 мг
Діуретики (торасемід)	46 (38,33%)	Під контролем еуволемічного стану
Інгібітор ксантинооксидази (алопуринол)	23 (19,17 %)	300 мг
Кверцетин	27 (22,50 %)	80 мг

На початку стаціонарного лікування та через 6 міс. на амбулаторному етапі всім хворим проведено клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження.

Групи були співставимі за віком, статтю та наявністю АГ. Серед пацієнтів, яким додатково було призначено алопуринол, вірогідно переважали хворі з тяжчою СтСт ( $p < 0,05$ ) – як у зіставленні груп стандартна терапія проти стандартна терапія+алопуринол, так і в зіставленні груп стандартна терапія+алопуринол проти стандартна терапія+кверцетин) та з наявністю Q-ІМ в анамнезі ( $p < 0,01$  у зіставленні груп стандартна терапія+кверцетин проти стандартна терапія+алопуринол). Серед пацієнтів, яким додатково було призначено кверцетин, вірогідно переважали хворі з наявністю неQ-ІМ в анамнезі ( $p < 0,05$  у зіставленні груп стандартна терапія+алопуринол та стандартна терапія+кверцетин). Кількісні дані наведені в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Фоновий стан у пацієнтів зі стабільною стенокардією з різними  
схемами комплексної терапії

Показник	Стандартна терапія	Стандартна терапія +алопуринол	Стандартна терапія +кверцетин
Вік, роки	51,11±0,74	53,13±0,74	51,44±0,99
Жінки, %	17,14±4,50	21,74±8,60	22,22±8,00
Чоловіки, %	82,86±4,50	78,26±8,60	77,78±8,00
СтСт II ФК	27,14±5,32	8,70±5,88	37,04±9,29
СтСт III ФК	72,86±5,32	91,30±5,88*	62,96±9,29
Q-ІМ (в анамнезі), %	44,29±5,94	65,22±9,93*	25,93±8,43
Не Q-ІМ (в анамнезі), %	14,29±4,18	8,70±5,88*	33,33±9,07
АГ, %	74,29±5,22	82,61±7,90	81,48±7,48

Примітка. •- вірогідні відмінності між групами стандартна терапія проти стандартна терапія+алопуринол ( $p < 0,05$ );

\*- вірогідні відмінності між групами стандартна терапія+алопуринол проти стандартна терапія+кверцетин ( $p < 0,05$ ).

Отримані нами результати у різних групах комплексного лікування свідчать, що нормалізація АГ спостерігається в усіх групах обраної терапії (в усіх випадках  $p < 0,001$ ). Проте, зниження систолічного АТ відбувається вірогідно інтенсивніше як за додавання алопуринолу, так і за додавання кверцетину ( $\Delta\%$   $-13,03 \pm 2,49$  проти  $-25,58 \pm 5,82\%$  ( $p < 0,05$ ) у зіставленні груп стандартна терапія vs стандартна терапія+алопуринол та  $\Delta\%$   $-13,03 \pm 2,49$  проти  $-23,20 \pm 4,29\%$  ( $p < 0,05$ ) у зіставленні груп стандартна терапія vs стандартна терапія+кверцетин). Вплив комплексної терапії СтСт на динаміку систолічного АТ продемонстрований на рис. 3.17.

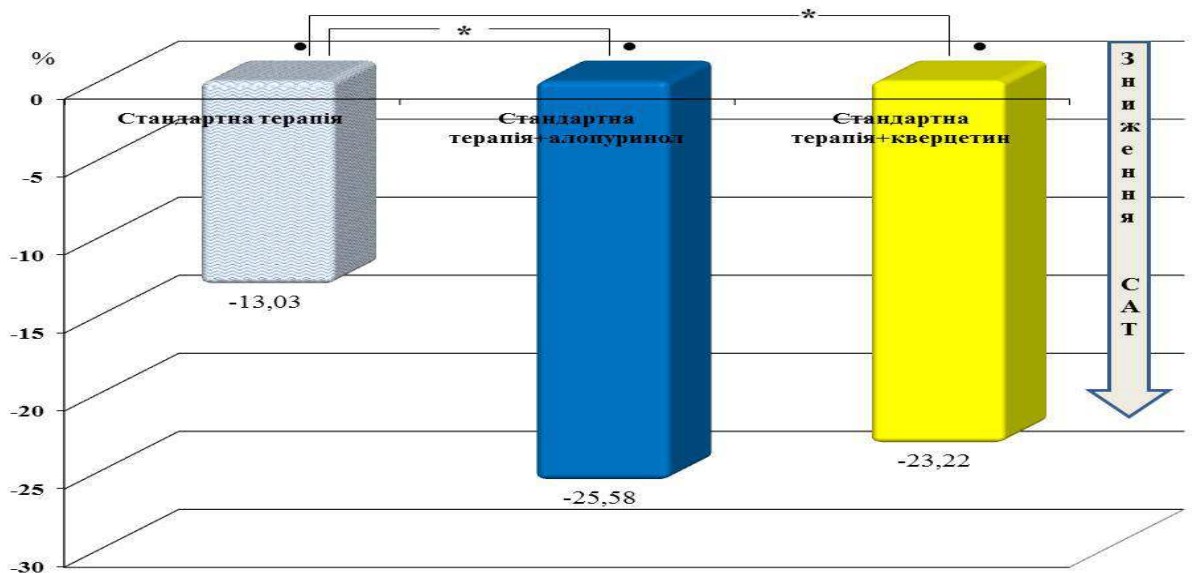


Рис. 3.17. Вплив комплексної терапії стабільної стенокардії на динаміку систолічного артеріального тиску.

Примітка. • - вірогідні зміни між візитами 1 та 2 в групах терапії ( $p < 0,05$ );

\* - вірогідні відмінності між групами терапії ( $p < 0,05$ ).

Під час аналізу динаміки даних ЕхоКС у залучених у дослідження пацієнтів вірогідний приріст ФВ ЛШ відбувається за додаткового призначення до комплексної терапії алопуринолу ( $p < 0,001$ ) та кверцетину ( $p < 0,05$ ), як наведено в табл. 3.9. Проте, зростання систолічної функції ЛШ є вірогідно значнішим саме за додавання алопуринолу ( $\Delta\%$   $+3,88 \pm 1,31$  проти  $+14,19 \pm 4,28\%$  ( $p < 0,05$ ) у зіставленні груп стандартна терапія проти

стандартна терапія+алопуринол), з тенденцією до інтенсифікації за додавання кверцетину ( $\Delta\%$   $+3,88\pm 1,31$  проти  $+6,23\pm 2,65\%$  ( $p>0,2$ ) у зіставленні груп стандартна терапія проти стандартна терапія+кверцетин).

Регрес ступеню гіпертрофії ЛШ відбувається за додаткового призначення до комплексної терапії алопуринолу ( $p<0,05$ ), з інтенсифікацією зменшення ММ ЛШ за додавання алопуринолу ( $\Delta\%$   $-4,77\pm 1,67$  проти  $-14,18\pm 4,39\%$  ( $p<0,05$ ) у зіставленні груп стандартна терапія vs стандартна терапія+алопуринол). Призначення кверцетину інтенсифікувало зменшення ММ ЛШ ( $\Delta\%$   $-4,77\pm 1,67$  проти  $-19,22\pm 6,21\%$  ( $p<0,05$ ) у зіставленні груп стандартна терапія vs стандартна терапія+кверцетин), однак, у групі кверцетину не вдалося досягнути в повній мірі регресу гіпертрофії ЛШ ( $p>0,1$ ). Цифрові дані динаміки показників функціонального стану міокарда на тлі комплексної терапії наведені в таблиці 3.9. Графічне відображення впливу комплексної терапії СтСт на динаміку показників функціонального стану міокарда наведене на рис. 3.18.

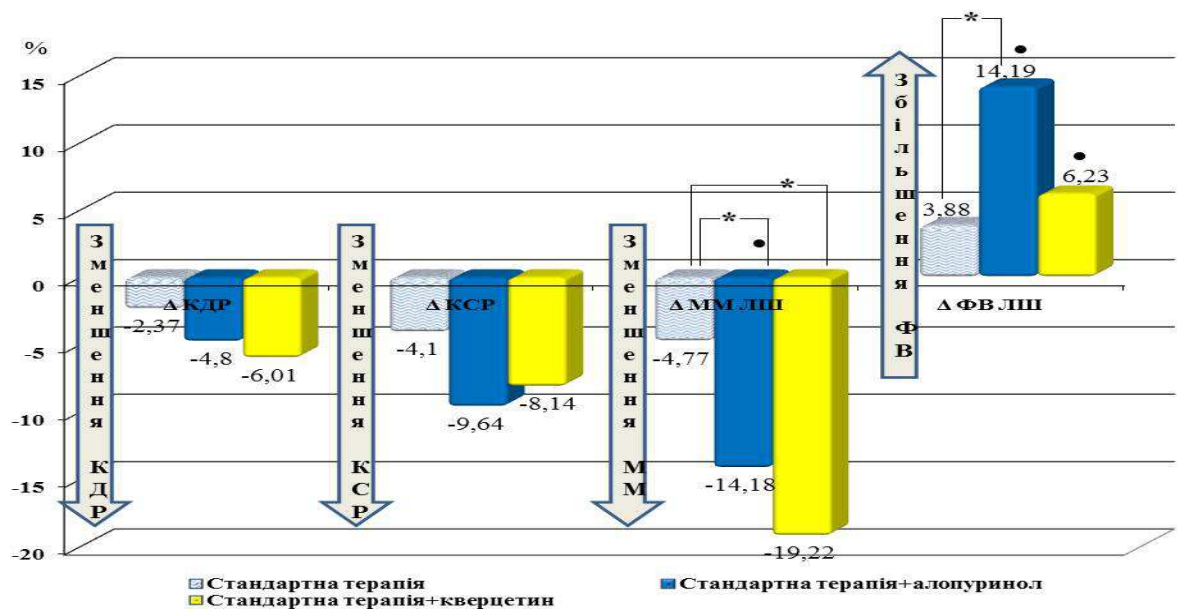


Рис. 3.18. Вплив комплексної терапії стабільної стенокардії на динаміку показників функціонального стану міокарда.

Примітка. • - вірогідні зміни між візитами 1 та 2 в групах терапії ( $p<0,05$ );

\*- вірогідні відмінності між групами терапії ( $p<0,05$ ).

У наступному визначені зміни даних за проведення ВЕМ-проби. Вплив комплексної терапії СтСт на динаміку показників коронарного резерву міокарда продемонстрований на рис. 3.19.

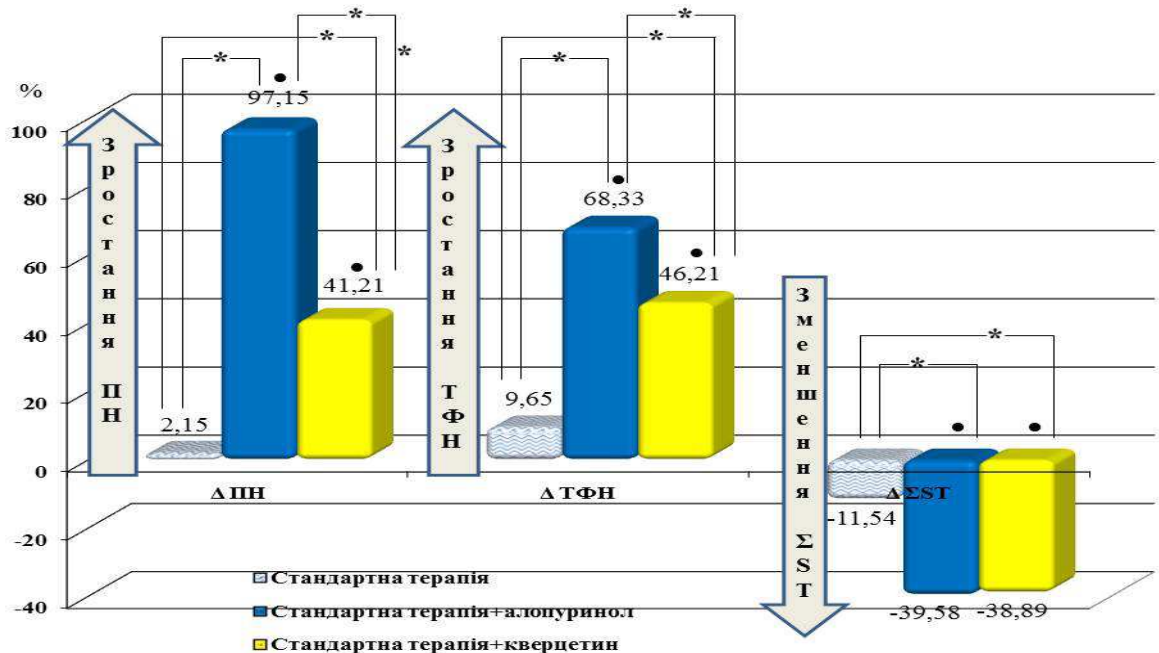


Рис. 3.19. Вплив комплексної терапії стабільної стенокардії на динаміку показників коронарного резерву міокарда.

Примітка. • - вірогідні зміни між візитами 1 та 2 в групах терапії ( $p < 0,05$ );

\* - вірогідні відмінності між групами терапії ( $p < 0,05$ ).

Власні результати переконливо свідчать, що при збільшенні коронарного резерву під час виконання парної ВЕМ-проби в усіх групах комплексної терапії (табл. 3.10) найінтенсивніше цей процес відбувається за додавання алопуринолу (за приростом ПН як у зіставленні груп стандартна терапія+алопуринол проти стандартна терапія+кверцетин ( $\Delta\% +97,15 \pm 3,47$  проти  $+41,21 \pm 9,47$  %,  $p < 0,001$ ), так і в зіставленні груп стандартна терапія проти стандартна терапія+алопуринол ( $\Delta\% +2,15 \pm 1,73$  проти  $+97,15 \pm 3,47$  %,  $p < 0,001$ ) та стандартна терапія проти стандартна терапія+кверцетин ( $\Delta\% +2,15 \pm 1,73$  проти  $+41,21 \pm 9,47$  %,  $p < 0,001$ ); за приростом ТФН у зіставленні груп стандартна терапія+алопуринол проти стандартна терапія+кверцетин

( $\Delta\%$   $+68,33\pm 9,70$  проти  $+46,21\pm 5,59$  %,  $p<0,05$ ), у зіставленні груп стандартна терапія проти стандартна терапія+алопуринол ( $\Delta\%$   $+9,65\pm 3,53$  проти  $+68,33\pm 9,70$  %,  $p<0,001$ ) та стандартна терапія проти стандартна терапія+кверцетин ( $\Delta\%$   $+9,65\pm 3,53$  проти  $+46,21\pm 5,59$  %,  $p<0,001$ )). Зменшення ішемії за фізичного навантаження відбувається інтенсивніше як за додавання алопуринолу, так і за додавання кверцетину ( $\Delta\%$   $-11,54\pm 4,29$  проти  $-39,58\pm 12,50$  % ( $p<0,05$ ) у зіставленні груп стандартна терапія vs стандартна терапія+алопуринол та  $\Delta\%$   $-11,54\pm 4,29$  проти  $-38,89\pm 13,14$  % ( $p<0,05$ ) у зіставленні груп стандартна терапія vs стандартна терапія+кверцетин).

Наступним етапом проаналізовано динаміку біохімічних показників крові. Вірогідне зниження вмісту ЗХС відбувається в усіх групах обраної терапії ( $p<0,05$  у групі стандартної терапії,  $p<0,001$  у групах стандартна терапія+алопуринол та стандартна терапія+кверцетин), як наведено в табл. 3.11. Проте, за додавання алопуринолу ці позитивні зрушення дисліпідемії відбуваються вірогідно інтенсивніше ( $\Delta\%$   $-8,41\pm 2,61$  проти  $-25,47\pm 7,79$  % ( $p<0,05$ ) у зіставленні груп стандартна терапія проти стандартна терапія+алопуринол), з невірогідною тенденцією до інтенсифікації зниження ЗХС за додавання кверцетину ( $\Delta\%$   $-8,41\pm 2,61$  проти  $-20,27\pm 5,51$  % ( $p>0,1$ ) у зіставленні груп стандартна терапія проти стандартна терапія+кверцетин).

Вірогідне зниження вмісту ТГ відбувається в усіх групах комплексної терапії ( $p<0,001$  в усіх випадках), як наведено в табл. 3.11. Аналогічно, саме додавання алопуринолу сприяє вірогідно інтенсивнішому зниженню ТГ ( $\Delta\%$   $-20,10\pm 5,87$  проти  $-51,72\pm 14,47$  % ( $p<0,05$ ) у зіставленні груп стандартна терапія vs стандартна терапія+алопуринолу), з невірогідною тенденцією до інтенсифікації зниження ТГ за додавання кверцетину ( $\Delta\%$   $-20,10\pm 5,87$  проти  $-39,66\pm 14,32$  % ( $p>0,1$ ) у зіставленні груп стандартна терапія vs стандартна терапія+кверцетин).

Вплив комплексної терапії СтСт на динаміку ЗХС та ТГ продемонстрований на рис. 3.20.



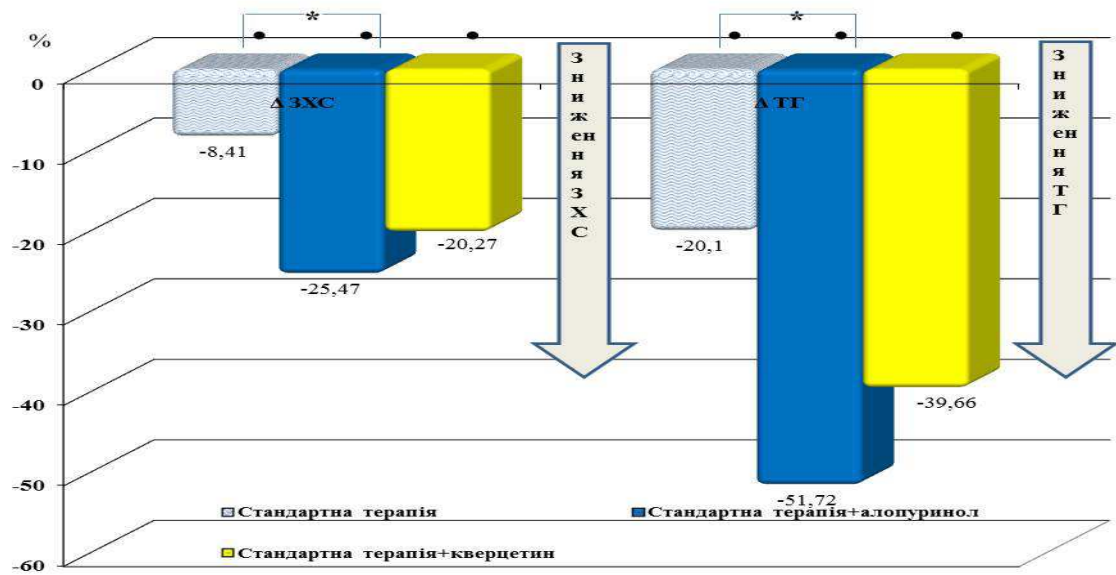


Рис. 3.20. Вплив комплексної терапії стабільної стенокардії на динаміку біохімічних показників крові (загального холестерину, тригліцеридів).

Примітка. • - вірогідні зміни між візитами 1 та 2 в групах терапії ( $p < 0,05$ );

\*- вірогідні відмінності між групами терапії ( $p < 0,05$ ).

Вірогідне зниження рівня СК-ти та креатиніну відбувається в групах алопуринолу та кверцетину ( $p < 0,001$  в усіх випадках). При цьому пацієнти групи стандартної терапії демонструють вірогідне збільшення як рівня СК-ти, так і креатиніну ( $p < 0,001$  в обох випадках). Цифрові дані динаміки СК-ти та креатиніну наведені в таблиці 3.11. За додавання алопуринолу зниження СК-ти, але не креатиніну, відбувається інтенсивніше ( $\Delta\%$   $-57,09 \pm 19,75$  проти  $-14,56 \pm 7,86$  % ( $p < 0,05$ ) для СК-ти,  $\Delta\%$   $-30,98 \pm 13,28$  проти  $-14,07 \pm 7,71$  % ( $p > 0,1$ ) для креатиніну).

Вплив комплексної терапії СтСт на динаміку СК-ти та креатиніну продемонстрований на рис. 3.21.

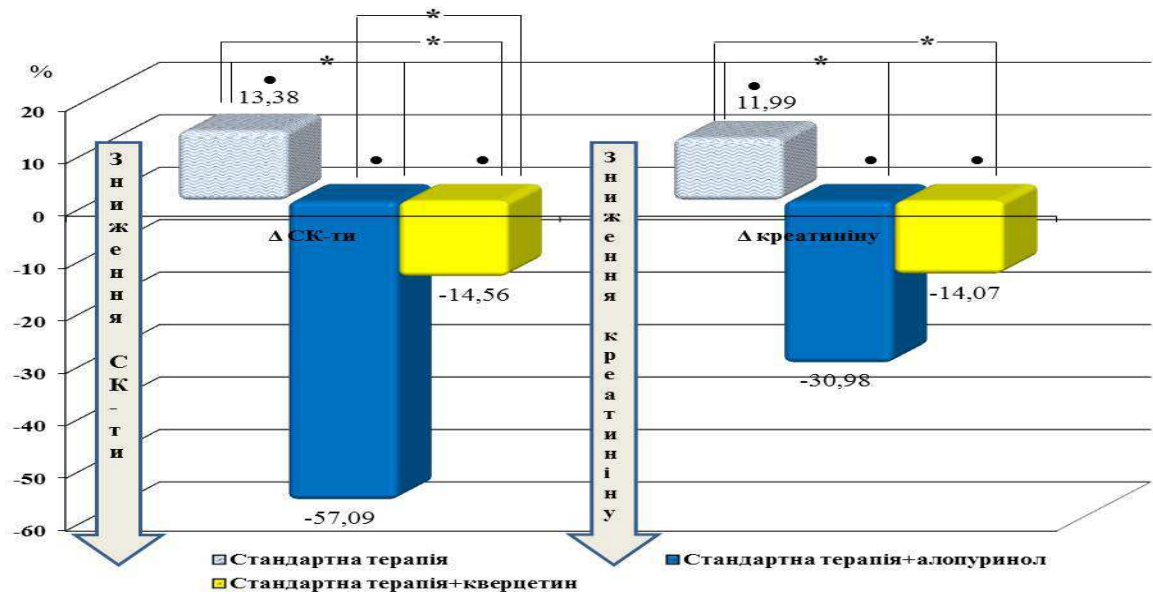


Рис. 3.21. Вплив комплексної терапії стабільної стенокардії на динаміку біохімічних показників крові (сечової кислоти, креатиніну).

Примітка. • - вірогідні зміни між візитами 1 та 2 в групах терапії ( $p < 0,05$ );

\* - вірогідні відмінності між групами терапії ( $p < 0,05$ ).

Призначення кверцетину та алопуринолу сприяє вірогідному зниженню у хворих вмісту NT-proBNP ( $p < 0,001$  у групі стандартна терапія+алопуринол,  $p < 0,05$  у групі стандартна терапія+кверцетин), як продемонстровано в табл. 3.11. Найбільшою щодо зниження даного біомаркера виявлена ефективність алопуринолу ( $\Delta\% -12,54 \pm 4,49$  проти  $-62,79 \pm 21,08\%$  ( $p < 0,05$ ) у зіставленні груп стандартна терапія vs стандартна терапія+алопуринол та  $\Delta\% -12,54 \pm 4,49$  проти  $-54,75 \pm 17,71\%$  ( $p < 0,05$ ) у зіставленні груп стандартна терапія vs стандартна терапія+кверцетин). Вплив комплексної терапії СтСт на динаміку NT-proBNP продемонстрований на рис. 3.22.

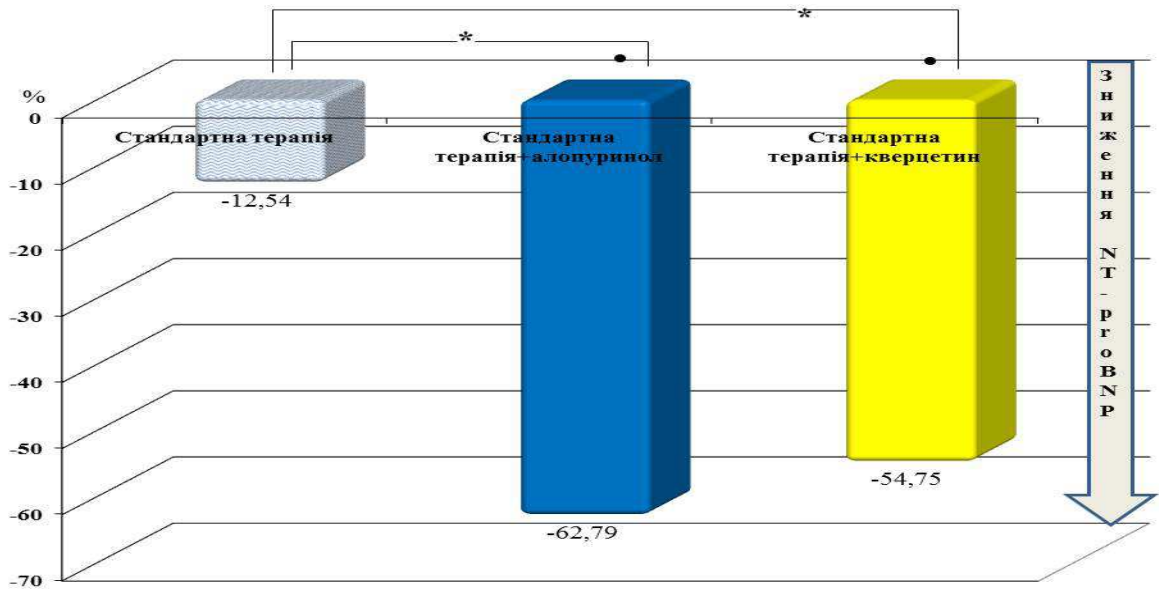


Рис. 3.22. Вплив комплексної терапії стабільної стенокардії на динаміку NT-proBNP.

Примітка. • - вірогідні зміни між візитами 1 та 2 в групах терапії ( $p < 0,05$ );

\* - вірогідні відмінності між групами терапії ( $p < 0,05$ ).

За отриманими власними даними вірогідне зниження концентрації СРБ продемонстрували тільки за додаткового призначення до комплексної терапії алопуринолу ( $p < 0,001$ ), як наведено в табл. 3.11, з вірогідно інтенсивнішим зниженням цього біомаркери в групі стандартна терапія+алопуринол ( $\Delta\% -16,70 \pm 5,28$  проти  $-62,41 \pm 16,99$  % ( $p < 0,05$ ) у зіставленні груп стандартна терапія проти стандартна терапія+алопуринол),  $\Delta\% -62,41 \pm 16,99$  проти  $-31,61 \pm 12,41$  % ( $p > 0,1$ ) у зіставленні груп стандартна терапія+алопуринол проти стандартна терапія+кверцетин). Вплив комплексної терапії СтСт на динаміку СРБ продемонстрований на рис. 3.23.

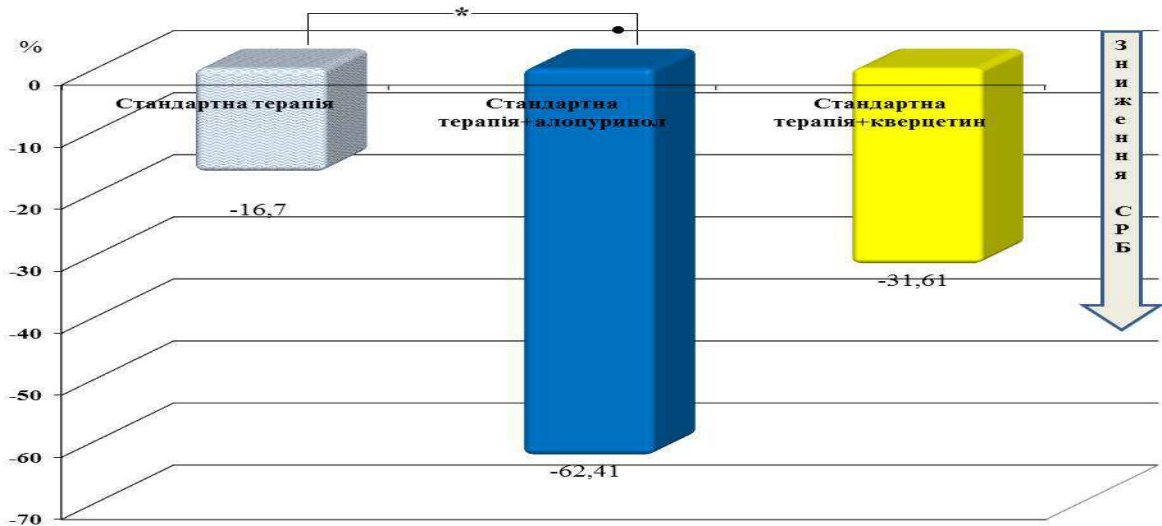


Рис. 3.23. Вплив комплексної терапії стабільної стенокардії на динаміку С-реактивного білку.

Примітка. • - вірогідні зміни між візитами 1 та 2 в групах терапії ( $p < 0,05$ );

\*- вірогідні відмінності між групами терапії ( $p < 0,05$ ).

Отже, додавання до стандартної терапії алопуринолу або кверцетину сприяє інтенсивнішому зниженню систолічного АТ (за  $\Delta\%$  ( $p < 0,05$ ) у зіставленні груп стандартна терапія vs стандартна терапія+алопуринол та ( $p < 0,05$ ) у зіставленні груп стандартна терапія vs стандартна терапія+кверцетин).

Динаміка показників ЕхоКС свідчить, що додатковий прийом до комплексної терапії алопуринолу ( $p < 0,001$ ) та кверцетину ( $p < 0,05$ ) обумовлює приріст ФВ ЛШ зі значно інтенсивнішим зростанням систолічної функції ЛШ за додавання алопуринолу (за  $\Delta\%$  ( $p < 0,05$ ) у зіставленні груп стандартна терапія проти стандартна терапія+алопуринол) та тенденцією до інтенсифікації за додавання кверцетину (за  $\Delta\%$  ( $p > 0,2$ ) у зіставленні груп стандартна терапія проти стандартна терапія+кверцетин). Додаткове призначення до комплексної терапії алопуринолу також сприяє регресу ступеню гіпертрофії ЛШ ( $p < 0,05$ ), з інтенсивнішим зменшення ММ ЛШ (за

$\Delta\%$  ( $p < 0,05$ ) у зіставленні груп стандартна терапія vs стандартна терапія+алопуринол).

Додавання до стандартної терапії алопуринолу також призводить до найінтенсивнішого збільшення коронарного резерву під час виконання парної ВЕМ-проби (за приростом ПН як у зіставленні груп стандартна терапія+алопуринол проти стандартна терапія+кверцетин (за  $\Delta\%$   $p < 0,001$ ), так і в зіставленні груп стандартна терапія проти стандартна терапія+алопуринол (за  $\Delta\%$   $p < 0,001$ ); за приростом ТФН у зіставленні груп стандартна терапія+алопуринол проти стандартна терапія+кверцетин (за  $\Delta\%$   $p < 0,05$ ), у зіставленні груп стандартна терапія проти стандартна терапія+алопуринол (з  $\Delta\%$   $p < 0,001$ )). Зменшення тест-індукованої ішемії відбувається інтенсивніше як за додавання алопуринолу, так і за додавання кверцетину (за  $\Delta\%$  ( $p < 0,05$ ) у зіставленні груп стандартна терапія vs стандартна терапія+алопуринол та за  $\Delta\%$  ( $p < 0,05$ ) у зіставленні груп стандартна терапія vs стандартна терапія+кверцетин).

Додатковий прийом алопуринолу сприяє більш вираженому зниженню вмісту ЗХС (за  $\Delta\%$  ( $p < 0,05$ ) та у зіставленні груп стандартна терапія проти стандартна терапія+алопуринол), та ТГ ( за  $\Delta\%$  ( $p < 0,05$ ) у зіставленні груп стандартна терапія vs стандартна терапія+алопуринолу) з невірогідною тенденцією до інтенсифікації зниження ЗХС та ТГ за додавання кверцетину (в обох випадках за  $\Delta\%$  ( $p > 0,1$ ) у зіставленні груп стандартна терапія проти стандартна терапія+кверцетин).

Додавання до схеми лікування алопуринолу та кверцетину обумовлює вірогідне зниження рівня СК-ти та креатиніну ( $p < 0,001$  в обох випадках) з очікуваним інтенсивнішим зниженням СК-ти за додавання алопуринолу (за  $\Delta\%$  ( $p < 0,05$ )). Призначення кверцетину та алопуринолу сприяє вірогідному зниженню у хворих вмісту NT-проBNP ( $p < 0,001$  у групі стандартна терапія+алопуринол,  $p < 0,05$  у групі стандартна терапія+кверцетин) з найбільшою щодо зниження даного біомаркеру ефективністю алопуринолу (за  $\Delta\%$  ( $p < 0,05$ ) у зіставленні груп стандартна терапія vs стандартна

терапія+алопуринол та за  $\Delta\%$  ( $p<0,05$ ) у зіставленні груп стандартна терапія vs стандартна терапія+кверцетин). Зниження концентрації СРБ відбулося за додаткового призначення до комплексної терапії алопуринолу ( $p<0,001$ ).

Таким чином, включення алопуринолу до стандартної терапії СтСт у пацієнтів з асимптомною ГУ потенціє посилення систолічної функції та сприяє регресу ступеню гіпертрофії ЛШ, а також позитивізує динаміку запальної активності зі зниженням вихідної концентрації СРБ. Додавання до стандартної терапії СтСт алопуринолу або кверцетину сприяє збільшенню коронарного резерву з приростом ПН, ТФН та зменшенням ішемії фізичного навантаження під час виконання ВЕМ проби, нормалізує дисліпідемію зі зниженням вмісту ЗХС та ТГ, покращує ниркову функцію зі зниженням рівня креатиніну, з переважаючим ефектом алопуринолу. Додавання до стандартної терапії СтСт алопуринолу або кверцетину потенціє більш інтенсивне зниження вихідного АТ, сприяє зниженню вихідного вмісту NT-proBNP, без суттєвої різниці між вираженістю даних ефектів обох вказаних препаратів. Критеріями для додаткового призначення алопуринолу пацієнтам зі СтСт та асимптомною ГУ є наявність гіпертрофії ЛШ, зниження коронарного резерву, запальна активність та дисліпідемія з підвищенням вмісту ЗХС та ТГ.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора [20-21, 28-31, 86].

Таблиця 3.9

Вплив комплексної терапії стабільної стенокардії на динаміку функціонального стану міокарда

Показник	Стандартна терапія		Стандартна терапія+алопуринол		Стандартна терапія+кверцетин	
	Візит 1	Візит 2	Візит 1	Візит 2	Візит 1	Візит 2
ЛП, см	4,49±0,08	4,53±0,09	4,55±0,13	4,46±0,11	4,44±0,12	4,37±0,12
КДР, см	5,20±0,09	5,08±0,08	5,50±0,17	5,23±0,15	5,31±0,13	4,99±0,14
КСР, см	3,73±0,09	3,58±0,08	4,10±0,17	3,71±0,13	3,80±0,12	3,50±0,14
ФВ ЛШ, %	54,10±0,91	56,20±0,90	48,68±1,67	55,59±1,60*	54,29±0,98	57,67±1,16*
ММ ЛШ, г	270,52±11,63	257,63±11,07	310,18±14,34	266,20±12,87*	295,17±25,63	238,44±18,24

Примітка. \*- вірогідні зміни між візитами 1 та 2 в групах терапії (p&lt;0,05).

Таблиця 3.10

Вплив комплексної терапії стабільної стенокардії на динаміку коронарного резерву міокарда

Показник	Стандартна терапія		Стандартна терапія+алопуринол		Стандартна терапія+кверцетин	
	Візит 1	Візит 2	Візит 1	Візит 2	Візит 1	Візит 2
ПН, Вт	64,31±4,75	65,69±4,42	46,83±2,27	92,33±8,33*	65,86±4,24	93,00±6,40*
ТФН, %	53,59±3,22	58,76±3,23	46,83±6,16	78,83±5,84*	52,71±3,22	77,07±3,89*
∑ST, мм	4,87±0,39	4,31±0,39	4,80±0,66	2,90±0,40*	4,50±0,65	2,75±0,29*

Примітка. \*- вірогідні зміни між візитами 1 та 2 в групах терапії (p&lt;0,05).

Таблиця 3.11

Взаємовплив комплексної терапії стабільної стенокардії на динаміку біомаркерів та гомеостазіологічних показників

Показник	Стандартна терапія		Стандартна терапія+алопуринол		Стандартна терапія+кверцетин	
	Візит 1	Візит 2	Візит 1	Візит 2	Візит 1	Візит 2
ЗХС, ммоль/л	5,33±0,15	4,88±0,13*	6,69±0,24	4,98±0,09*	5,92±0,23	4,72±0,11*
ТГ, ммоль/л	2,25±0,10	1,80±0,06*	2,40±0,07	1,16±0,10*	2,15±0,14	1,30±0,13*
СК-та, мкмоль/л	389,53±10,03	441,65±19,05*	768,72±4,22	329,84±11,51*	414,90±11,58	354,48±14,43*
Креатинін, мкмоль/л	100,20±2,72	112,21±4,93*	136,70±10,67	94,35±4,02*	101,07±5,66	86,85±3,55*
NT-proBNP, пг/мл	175,46±19,74	133,45±9,31	493,62±71,20	183,66±19,56*	246,83±45,36	111,69±17,51*
СРБ, мг/л	24,60±4,12	20,48±1,13	15,56±1,85	5,85±0,85*	8,44±0,96	5,77±1,48
ЗТ, нг/мл	1,45±0,31	1,90±0,49	1,48±0,15	2,09±0,33	3,12±0,82	2,99±0,74

Примітка. \*- вірогідні зміни між візитами 1 та 2 в групах терапії (p<0,05).



## РОЗДІЛ 4

### УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

ГУ на даний час визначена як складова серцево-судинного континууму та як чинник ризику ССЗ, що за своїм значенням не поступається АГ. Накопичені на сьогоднішній день відомості дозволяють розглядати ГУ як предиктор розвитку АГ, СН, ІМ та їх несприятливого перебігу, а також чинник ризику ураження органів-мішеней [23]. Величина серцево-судинного ризику підвищується приблизно на 21% на кожен 1 мг/дл понад 3,4 мг/дл концентрації СК-ти, а у хворих з СН ГУ позитивно корелює із загальною смертністю та потребою в ре госпіталізації [4]. Жорсткий контроль рівня сироваткової СК-ти сприяє зменшенню частоти пов'язаних з ГУ коморбідних станів [23]. У той же час, згідно досліджень Rotterdam і NHANES I, з акцентуванням на зв'язок між високими рівнями СК-ти та ІМ, інсульту та серцево-судинної смерті, який зберігається навіть після корегування супутніх чинників, що навпаки, за Framingham Heart Study і NIPPON DATA 80, не підтверджується, а ГУ, можливо, не є незалежним чинником ризику розвитку ССЗ або смерті, а маркером патологічних станів [93].

Визнано, що подагра формує групу з підвищеним ризиком ССЗ [53], в свою чергу атеросклероз індукує підвищення СК-ти, що призводить до несприятливого прогнозу у хворих із гострою СН і, як зазначено [41], рівні СРБ і NT-proBNP асоційовані з ризиком в межах формування цих груп при залежності від збільшення СК-ти у сироватці крові (на 1 мг/дл) зі зростанням в якості незалежного показника 1-річної смертності.

Таким чином, визначення потенційної ролі СК-ти в атерогенезі та ризику виникнення атеротромботичних подій, дослідження механізмів взаємообумовленості змін СРБ, NT-proBNP та СК-ти на тлі ГУ та ІХС, а також відсутність узгодженої думки про вплив терапії алопуринолом на перебіг клінічно вираженої ІХС, обумовлює актуальність дослідження.

З метою оптимізації ефективності діагностики та лікування хворих на СтСт на основі вивчення її клініко-функціональних особливостей перебігу, в т.ч. у поєднанні з асимптомною ГУ, та впливу включення до комплексної терапії алопуринолу та кверцетину досліджувалися клініко-функціональні особливості перебігу СтСт різних ФК за вивчення клінічних, електрокардіографічних, ехокардіографічних показників, результатами проб із дозованим фізичним навантаженням. Визначали вплив змін рівня СК-ти на функціональний стан міокарда, його коронарний резерв та біомаркери і гомеостазіологічні показники (NT-proBNP, СРБ, ЗТ) хворих на СтСт. Вивчався взаємовплив змін біомаркерів при СтСт залежно змін СК-ти за оцінки функціонального стану міокарду та його коронарного резерву з покращенням прогнозування перебігу захворювання. Оцінювали ефективність включення до комплексної терапії СтСт алопуринолу та кверцетину щодо особливостей змін клінічних, електрокардіографічних, ехокардіографічних показників, результатів проб із дозованим фізичним навантаженням.

Обстежено 120 пацієнтів, що надійшли в Чернівецький обласний кардіологічний диспансер, були проліковані з об'єктивізованим діагнозом СтСт II та III ФК. Тривалість періоду спостереження становила 6 міс., на початку та по закінченню якого всім пацієнтам проведено клініко-діагностичний комплекс.

Діагностична оцінка стану пацієнтів проводилася на основі результатів клінічного обстеження, біохімічних тестів крові (ліпідний профіль, креатинін, сечовина, сечова кислота), імуноферментного аналізу сироватки крові (з визначенням рівнів NT-proBNP, СРБ та ЗТ), неінвазивних (ЕКГ, ЕхоКГ, ВЕМ) та інвазивних (коронарна ангіографія) методів обстеження серцево-судинної системи.

Отримані наступні дані. СтСт III ФК частіше обумовлена більш гемодинамічно значимими ураженнями КА: багатосудинним ураженням КА

( $p < 0,001$ ), стенозом ПКА  $> 50\%$  ( $p < 0,01$ ) та стенозом ПМШГ ЛКА  $> 50\%$  ( $p < 0,01$ ), при рідшому виявленні гемодинамічно невагомих змін КА ( $p < 0,05$ ).

Наявність в анамнезі перенесеного Q-ІМ (проти пацієнтів без ІМ,  $p < 0,01$ ) та тяжча стенокардія ( $p < 0,001$ ) є проявом вищого рівня СК-ти. Креатинін крові зростає за розвитку тяжчої СтСт ( $p < 0,05$ ), та при поєднанні СтСт із перенесеним Q- і не Q-ІМ (проти пацієнтів без ІМ,  $p < 0,001$  та  $p < 0,05$ , відповідно). Зростання рівнів NT-proBNP та СРБ відбувається за тяжчої СтСт ( $p < 0,01$  та  $p < 0,001$ , відповідно) незалежно від наявності у пацієнтів в анамнезі перенесеного Q- та неQ-ІМ.

Предиктором ГУ незалежно від її вираженості визначена жіноча стать ( $p < 0,05$ ). Згідно з результатами досліджень NHANES и ARIC, саме в жінок ГУ визначена як незалежний чинник кардіоваскулярного ризику [25], що пояснюється відмінностями профілю ССР [36] і пов'язано з масою ЛШ та може сприяти розвитку субклінічних серцевих уражень [155].

ГУ незалежно від її вираженості обумовлює частіше діагностування СтСт III ФК ( $p < 0,001$ ) та наявність перенесеного в анамнезі Q-ІМ ( $p < 0,05$ ).

ГУ супроводжується, незалежно від вираженості, підвищенням рівнів ЗХС ( $p < 0,01$ ), креатиніну ( $p < 0,01$ ), СРБ ( $p < 0,001$ ) та зниженням рівня ЗТ крові ( $p < 0,05$ ). За результатами Brazilian study, рівень СК позитивно асоціюється з маркерами судинного запалення, такими як СРБ [68], а також з гіперліпопротеїнемією за рахунок ліпопротеїнів дуже низької щільності та негативно – з рівнем ЛПВЩ [95].

ГУ незалежно від рівня СК-ти передбачає зниження показників ПН ( $p < 0,01$ ) та ТФН ( $p < 0,01$ ). За даними літератури, встановлений значний зворотній кореляційний зв'язок між показниками урикемії та коронарного резерву [25].

ГУ супроводжується розвитком більш гемодинамічно значимих уражень КА ( $p < 0,01$  для ПМШГ ЛКА, ОГ ЛКА, ПКА та багатосудинного ураження КА). Зміни визначаються за перевищення рівня СК-ти понад 416,4 мкмоль/л ( $p < 0,05$  для ОГ ЛКА та ПКА,  $p < 0,01$  для багатосудинного ураження

КА). За даними літератури, рівні СК-ти незалежно пов'язані з тяжкістю ІХС і ураження КА, за даними коронароангіографії [45, 141], а підвищений рівень СК-ти є незалежним чинником ризику розвитку багатосудинних уражень КА [79].

Рівень СК-ти понад 416,4 мкмоль/л визначений, як предиктор виникнення шлуночкових екстрасистол високих градацій ( $p < 0,001$ ). Отримані дані Brisighella Heart Study, за якими підвищення СК-ти передбачає ризик виникнення тахіаритмій [123].

Старший вік асоціюється з ГУ після перевищення рівня СК-ти понад 467,9 мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Досягнення цього рівня ГУ супроводжується підвищенням показника NT-proBNP ( $p < 0,01$ ), що свідчить про прогресування СН за даної коморбідності.

Хоча за літературними свідченням СК зворотно корелює з ФВ ЛШ у літніх пацієнтів [154], за власними даними зниження ФВ ЛШ відбувається з рівня СК понад 467,9 мкмоль/л ( $p < 0,01$ ).

Оціночне рівняння регресії (побудоване за вибірковими даними обстеження при першому надходженні для зіставлення показників СК-ти (Y) і NT-pro BNP (X)) буде мати вигляд  $Y = 0.6501 * X - 38.0834$ , кореляційний зв'язок згідно шкали R.E.Chaddock між ознакою Y фактором X помітний і прямий ( $r_{XY} = 0,552$ ), згідно F-критерію R.Fisher статистично надійний.

Кореляційний зв'язок між СК-тою (Y) та рівнем СРП (X) описується рівнянням  $Y = 0.02142 * X - 0.26$ , є високим і прямим ( $r_{XY} = 0,701$ ), згідно F-критерію статистично надійним.

У рівнянні з оцінкою співвідношення СК-ти (Y) і ФВ ЛШ (X) за формулою  $Y = 0.0134 * X + 45.0824$ , однак зв'язок є слабким ( $r_{XY} = 0,224$ ) і за F-критерієм статистично ненадійним.

Зв'язок між СК-тою (Y) і ПН (X) згідно рівняння  $Y = -0.03104 * X + 41.0479$  і також згідно F-критерію статистично ненадійний.

При побудові множинної регресії зі створенням моделі з великим числом факторів, визначивши при цьому вплив кожного з них окремо, а

також сукупний їх вплив на модельований показник, рівняння множинної регресії представлено у наступному вигляді:

$$Y = -12.0028 + 0.3893 * X_1 - 0.08975 * X_2 + 13.4637 * X_3 - 3.9902 * X_4 + 8.8012 * X_5 - 2.0567 * X_6 - 6.233 * X_7 + 3.594 * X_8$$

де (Y) – вміст СК-ти в першому надходженні,

$X = X (X_1, X_2, \dots, X_m)$  – вектор незалежних змінних:  $X_1$  - NT-proBNP при першому надходженні і  $X_2$  – його вміст при повторному,  $X_3$  - СРБ при першому надходженні і  $X_4$  – його вміст при повторному,  $X_5$  – ФВ ЛШ при першому надходженні і  $X_6$  – її рівень при повторному,  $X_7$  – ПН при першому надходженні і  $X_8$  – його досягнення при повторному обстеженні через 6 місяців.

При розрахунку спостережуваних значень t-статистики для  $r_{YX_{1-8}}$  коефіцієнт кореляції зареєстровано статистично значущий для факторів  $X_1$  (NT-proBNP<sub>1</sub>)  $t_{\text{спостер}}=4,5$ ;  $t_{\text{крит}}(n-m-1;\alpha/2)=(46;0.025)=2.009$ ;  $X_3$  (СРБ<sub>1</sub>) статистично значущий,  $t_{\text{спостер}}=4,5$ ;  $X_6$  (ФВ ЛШ<sub>2</sub>) статистично значущий,  $t_{\text{спостер}}=3,52$ . Не виявлено вірогідної залежності вмісту СК-ти від показників  $X_5$  (ФВ ЛШ<sub>1</sub>) і  $X_7$  (ПН<sub>1</sub>) і  $X_8$  (ПН<sub>2</sub>). У той же час на рівень СК-ти вихідної очікувано не вплинув фактор другого надходження  $X_2$  (NT-pro BNP<sub>2</sub>),  $X_4$  (СРБ<sub>2</sub>). Перевірка загальної якості рівняння множинної регресії при використанні F-статистики (критерію Фішера) з оцінкою відносин за переважання фактичного значення  $F > F_{\text{кр}}$ , а отже в цьому випадку коефіцієнт детермінації був статистично значущим і рівняння регресії статистично надійним. З'ясувалось, що фактор  $X_1$  (NT-proBNP<sub>1</sub>)  $F_{X_1}(50.094) > 2.25$ , отже, фактор  $X_1$  доцільно включити в модель після введення факторів  $X_j$ , з аналогічною залежністю для  $X_3$  (СРБ<sub>1</sub>)  $F_{X_3}(55.276) > 2.25$ ;  $X_4$  (СРБ<sub>2</sub>)  $F_{X_4}(6.848) > 2.25$ ;  $X_5$  (ФВЛШ<sub>1</sub>)  $F_{X_5}(22.6) > 2.25$  і  $X_7$  (ПН<sub>1</sub>)  $F_{X_7}(37.024) > 2.25$ . Коефіцієнт множинної кореляції R через матрицю парних коефіцієнтів кореляції у власному дослідженні становить 0.8933.

Зіставлення кореляції двох показників, один з яких результативний, що змінюється під впливом факторних ознак і є власне СК-тою (Y) демонструє

високий і прямий зв'язок серед факторів оцінювання для СРП ( $r_{XY}=0,701$ ), помітний і прямий – для NT-pro BNP ( $r_{XY}=0,552$ ), обидва згідно F-критерію є статистично надійними, на відміну від слабкого і статистично ненадійного – для ФВ ЛШ ( $r_{XY}=0,224$ ) і ПН.

Дослідження змін коефіцієнта кореляції Пірсона залежно рівнів СК-ти та NT-proBNP і СРБ демонструє переважно прямий помірний зв'язок при надходженні (для NT-proBNP<sub>1</sub> (r-Pearson 0,363,  $p<0,01$ ), СРБ<sub>1</sub> (r-Pearson 0,454,  $p<0,01$ )), що сягає помітного і навіть високого зв'язку в другому обстеженні (для NT-proBNP<sub>2</sub> (r-Pearson 0,438,  $p<0,01$ ), для СРБ<sub>2</sub> (r-Pearson 0,765,  $p<0,01$ )), при зворотньому помірному для ФВЛШ (для ФВ<sub>1</sub> ЛШ (r-Pearson -0,351,  $p<0,01$ ), для ФВ<sub>2</sub>ЛШ (r-Pearson -0,351,  $p<0,01$ )) на відміну від ПН при ВЕМ.

Коефіцієнт кореляції Пірсона залежно рівнів NT-proBNP і СРБ вказує на прямий помірний зв'язок при надходженні (для СРБ<sub>1</sub> (r-Pearson 0,533,  $p<0,01$ )), що сягає більш вираженого в другому обстеженні (для СРБ<sub>2</sub> (r-Pearson 0,619,  $p<0,01$ )), при зворотньому помірному для ФВЛШ (для ФВ<sub>1</sub> ЛШ (r-Pearson -0,561,  $p<0,01$ ), для ФВ<sub>2</sub>ЛШ (r-Pearson -0,611,  $p<0,01$ )).

Коефіцієнт кореляції Пірсона залежно рівнів СРБ і ФВ ЛШ демонструє зворотній помірний зв'язок при надходженні (для ФВ ЛШ<sub>1</sub> (r-Pearson -0,340,  $p<0,01$ )) і зворотній помітний в другому обстеженні (для ФВ<sub>2</sub>ЛШ (r-Pearson -0,504,  $p<0,01$ )).

Збільшення ММ ЛШ з появою вираженої ГЛШ зафіксоване при досягненні рівня СК-ти понад 500,0 мкмоль/л ( $p<0,05$ ), поряд із тенденцією до вищого рівня систолічного АТ у даної категорії пацієнтів. Отримані дані відповідають літературним, згідно з якими підвищення рівня СК значно збільшує кількість хворих з гіпертрофією ЛШ [105, 123], незалежно від індексу маси тіла, рівня креатиніну, наявності цукрового діабету та дисліпідемії, а також у осіб з нормальним АТ [5].

З урахуванням статі ГУ у чоловіків обумовлює розвиток більш гемодинамічно значимих уражень КА ( $p<0,01$  для ПМШГ ЛКА та ПКА,

$p < 0,05$  для ОГ ЛКА та  $p < 0,001$  для багатосудинного ураження КА). За даними літератури, ГУ у чоловіків супроводжується частішим виникненням такої кардіоваскулярної патології, як СтСт III ФК, ІМ, гостре порушення мозкового кровообігу, з частішим критичним стенозуванням та багатосудинним ураженням КА та вищою потребою в коронарному стентуванні та аортокоронарному шунтуванні [35, 67].

На відміну від жінок, у чоловіків ГУ асоціюється з вищими рівнями ЗХС ( $p < 0,001$ ), ТГ ( $p < 0,05$ ), креатиніну ( $p < 0,01$ ), що свідчить про більш часте ураження нирок, NT-proBNP ( $p < 0,05$ ), що вказує на частіше прогресування СН, СРБ ( $p < 0,001$ ), що обумовлене більш значною активністю судинного запалення, та нижчим рівнем ЗТ ( $p < 0,001$ ), що свідчить про наявність гіпоандрогенії з високим ССР. За даними літератури, у чоловіків з АГ частіше реєструвалося поєднання ГУ з вищими рівнями ТГ [35], а вищі рівні СРБ у чоловіків зі ГКС з елевацією ST прогностично асоціюються з госпітальними великими негативними подіями [56].

Посилення систолічної функції ЛШ зі зростанням ФВ ЛШ супроводжується нормалізацією дисліпідемії зі зменшенням вмісту ЗХС ( $p < 0,001$ ) та більш інтенсивнішим зниженням рівня ТГ ( $p < 0,001$ ), а також зниженням вмісту креатиніну ( $p < 0,01$ ), СК-ти ( $p < 0,001$ ), NT-proBNP ( $p < 0,001$ ) та зменшенням активності судинного запалення за зниження СРБ ( $p < 0,001$ ).

Поряд із цим відбувається прогнозоване зменшення розмірів ЛШ (за КСР ( $p < 0,001$ ) та КДР ( $p < 0,001$ )) та регресування гіпертрофії ЛШ (за ММ ЛШ ( $p < 0,001$ )).

Позитивна динаміка систолічної функції ЛШ супроводжується покращенням коронарного резерву (за збільшення ПН ( $p < 0,001$ ) і ТФН ( $p < 0,001$ ) та значнішим зменшенням ішемії на фізичному навантаженні (за  $\Delta \Sigma ST$  ( $p < 0,05$ )).

У свою чергу покращення коронарного резерву з позитивною динамікою ПН асоціюється зі зниження рівня креатиніну ( $p < 0,01$ ), СК-ти ( $p < 0,01$ ), NT-proBNP ( $p < 0,001$ ) та СРБ ( $p < 0,01$ ).

Позитивна динаміка ПН передбачає зменшенням розмірів ЛШ (за КСР ( $p < 0,001$ ) та КДР ( $p < 0,001$ )) та регрес гіпертрофії ЛШ (за ММ ЛШ ( $p < 0,001$ )), а також зростання ФВ ЛШ ( $p < 0,001$ ).

Зниження вмісту СК-ти крові передбачає зменшення рівня креатиніну ( $p < 0,001$ ). Попередні дослідження показали, що у чоловіків з АГ в поєднанні з ГУ також значно підвищувався рівень креатиніну, що свідчило про більш часте ураження нирок [35].

За зниження вмісту СК-ти зменшується також рівень NT-proBNP ( $p < 0,001$ ) та СРБ ( $p < 0,001$ ), що, безумовно, є позитивним. За результатами дослідження CODAM, динаміка СК-та асоціювалася із запаленням низького ступеню в популяції [135], а взаємозв'язок між СРБ та СК-тою вказує на поєднання оксидативного стресу та запалення [108].

За власними даними, зниження вмісту СК-ти інтенсифікує зниження САТ ( $p < 0,001$ ). Попередні дослідження показали, що за вищих рівнів СК-ти та СРБ серед хворих на АГ високою є частка пацієнтів з недостатнім зниженням АТ [125 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23288467>], що, мабуть, пов'язано з індукуванням запального процесу СК-тою через медіатори запалення, у т.ч. такими, що мають вазоконстрикторну дію, ішемізацією нирок з активацією ренін-ангіотензинової системи, розвитком ендотеліальної дисфункції та підвищенням жорсткості артерій [26].

Зниження вмісту СК-ти сприяє інтенсивнішому зменшенню концентрації ЗХС ( $p < 0,001$ ) і ТГ ( $p < 0,05$ ), що підтверджується літературними даними, згідно з якими у чоловіків з АГ у поєднанні з ГУ рівень ТГ був значно вищим [35].

Позитивна динаміка вмісту СК-ти має прогностичну цінність для зменшення розмірів ЛШ (за КСР ( $p < 0,001$ ) та КДР ( $p < 0,01$ )) та регресу гіпертрофії ЛШ (за ММ ЛШ ( $p < 0,01$ )), покращення систолічної функції ЛШ



(приріст ФВ ЛШ ( $p < 0,001$ )), а також збільшення коронарного резерву згідно змін ПН ( $p < 0,001$ ) і ТФН ( $p < 0,01$ ) та зменшення ішемії при фізичному навантаженні при дослідженні  $\Delta \Sigma ST$  ( $p < 0,05$ ).

NT-proBNP протягом останніх 5 років викликав зацікавленість у контексті пацієнтів, які перенесли коронарні втручання, з огляду на те, що було виявлено взаємозв'язок між підвищенням рівня NT-proBNP в межах 100-400 пг/мл та помірним, а понад 400 пг/мл – високим ризиком несприятливих подій. Це передбачає необхідність додаткових стратифікацій ризиків та оптимізації лікувальних факторів [160].

Зменшення вмісту NT-proBNP крові, на відміну від зростання цього показника, супроводжується зменшенням рівнів ЗХС ( $p < 0,05$ ), СК-ти ( $p < 0,001$ ), СРБ ( $p < 0,01$ ) та креатиніну ( $p < 0,001$ ). За літературними даними, вік, жіноча стать та рівень креатиніну позитивно пов'язані з вмістом NT-proBNP [127, 138]. Останній також визначений предиктором виникнення контрастіндукованої нефропатії після черезшкірних коронарних втручань, [102], з межовим рівнем у пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ понад 537 пг/мл [46].

Зменшення вмісту NT-proBNP інтенсифікує зниження САТ ( $p < 0,001$ ) і концентрації ТГ ( $p < 0,001$ ). Згідно з даними багатьох дослідників, NT-proBNP асоціюється з основними метаболічними чинниками ризику [57], з прямою кореляцією з віком, систолічним АТ та зворотною кореляцією з рівнями ТГ і ЗХС [116].

За збереженої систолічної функції ЛШ з нормальними значеннями ФВ ЛШ та незалежно від клінічної вираженості проявів СН позитивна динаміка NT-proBNP передбачає зменшення розмірів ЛШ (за КСР ( $p < 0,001$ ) та КДР ( $p < 0,001$ )) і сприяє регресу ступеню гіпертрофії ЛШ (за ММ ЛШ ( $p < 0,001$ )). Це обумовлене властивістю NT-proBNP локально каталізувати розвиток фіброзу, ремоделювання ЛШ та може пояснити кореляцію рівнів NT-proBNP та тяжкості діастолічних порушень у пацієнтів зі збереженою систолічною функцією ЛШ [1], а також може бути одним із патогенетичних механізмів,

що пояснюють результати дослідження SCREEN-HF, згідно з якими NT-proBNP у осіб з факторами ризику СН може ефективно визначити осіб з найбільшим ризиком розвитку СН [120].

За власними даними, зниження NT-proBNP є предиктором збільшення коронарного резерву за зростання ПН ( $p < 0,001$ ) і ТФН ( $p < 0,001$ ) при зменшенні ішемії за фізичного навантаження (за оцінки  $\Delta\Sigma ST$  ( $p < 0,05$ )). Згідно зі знайденими у літературі відомостями, в пацієнтів із ФВ ЛШ  $> 50\%$  та необструктивною ІХС рівень NT-proBNP 334.0 пг/мл є межим для зниження коронарного резерву [59, 71].

Позитивна динаміка запальної активності у вигляді зменшення рівня СРБ крові визначає зниження вмісту ЗХС ( $p < 0,001$ ) та інтенсифікує зниження вмісту ТГ ( $p < 0,001$ ). За даними Z. Wang, рівень СРБ  $> 1,80$  мг/л є межим для зростання ЗХС [60 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27572824>]. За іншими авторами, у жінок показники ХС ЛПВЩ корелювали зворотно, а ЗХС прямо з рівнем СРБ [80]. Деякі автори стверджують, що саме гіпертригліцеридемія, незалежно від рівня ЗХС, тісніше пов'язана з активністю запалення [44].

Зменшення рівня СРБ передбачає зниження NT-proBNP ( $p < 0,01$ ), що вказує на обмеження прогресування СН, креатиніну ( $p < 0,001$ ) та СК-ти ( $p < 0,001$ ). Література свідчить, що зростання СРБ та СК-ти пов'язане зі збільшенням тяжкості МС [43, 121].

Зменшення рівня СРБ асоціюється зі зниженням та інтенсифікує нормалізацію систолічного АТ ( $p < 0,001$ ). Хронічне запалення негативно впливає на АТ у літніх жінок [104].

Позитивна динаміка СРБ асоціюється зі зменшенням тяжкості ремоделювання серця, оскільки супроводжується зменшенням розмірів ЛШ (за КСР ( $p < 0,01$ ) та КДР ( $p < 0,01$ )) і ММ ЛШ ( $p < 0,001$ ). За даними літератури, у пацієнтів з АГ рівень СРБ також корелював із наявністю КГ ЛШ та лівошлуночкової діастолічної дисфункції [88, 140].

Визначено, що зниження рівня СРБ передбачає позитивний прогноз щодо систолічної функції ЛШ (за зростання ФВ ЛШ ( $p < 0,001$ )) та

коронарного резерву (за зростання ПН ( $p < 0,001$ ) і ТФН ( $p < 0,05$ )) і зменшення ішемії при фізичному навантаженні (зміни  $\Delta \Sigma ST$  ( $p < 0,05$ )). За даними літератури, коронарний резерв пацієнтів, у т.ч. і після аортокоронарного шунтування, був значно і обернено пропорційний до концентрації СРБ [80, 139] з визначенням цього запального біомаркера як незалежного предиктора змін ТФН [156].

Епідеміологічні дослідження показують, що низький рівень ЗТ у чоловіків асоціюється з розвитком атеросклерозу, ІХС і серцево-судинних подій, з можливою користю корекції гіпоандрогенії у лікуванні СН, стенокардії та ІМ [128]. Однак, лікування вікового чоловічого гіпогонадизму призвело до суперечливих результатів щодо його впливу на серцево-судинні події [118, 129]. Досить неоднозначні дані отримано щодо впливу тестостерону на ССР у жінок, оскільки існують як дослідження з доведеним зв'язком між високим рівнем ЗТ та ризиком розвитку ІХС і серцево-судинною смертністю, так і незалежно від цього біомаркеру [70].

За власними даними зниження САТ та рівня ТГ відбувається як за приросту ЗТ у чоловіків, так і за зниження даного показника у жінок, з більшою інтенсивністю саме в жінок (в обох випадках  $p < 0,05$ ). За даними літератури, дослідження The Baltimore Longitudinal Study of Ageing показало, що низький рівень ЗТ є негативним предиктором зі зворотною залежністю між рівнями ЗТ та АТ і артеріальною жорсткістю в чоловіків [41]. З іншого боку було доведено, що високий рівень ЗТ у жінок асоціюється з підвищеною артеріальною жорсткістю та вищим АТ [6].

Хоча власне дослідження не продемонструвало зв'язок між підвищенням рівня ЗТ у чоловіків та зниженням вмісту ЗХС, існують результати обсерваційних досліджень, що свідчать про зниження ЗХС та холестерину ЛПНЩ за нормалізації гіпоандрогенії на тлі терапії у чоловіків з гіпогонадизмом [41].

У жінок виявлено залежність зниження концентрації ЗХС ( $p < 0,01$ ) та СРБ ( $p < 0,05$ ) від зменшення вмісту ЗТ. За даними літератури, у жінок з ІХС з

явищами андрогенізації істотні атерогенні зміни ліпідного профілю в менопаузі виражаються підвищенням вмісту ЗХС, холестерину ЛПНЩ [13], зі зворотним зв'язком співвідношення естроген/тестостерон із вмістом ЗХС та холестерину ЛПНЩ [58]. В.І. Волков вказує, що ЗТ, як і атерогенна дисліпідемія у вигляді підвищення рівня ЗХС і ТГ, є предикторами кальцифікації КА в жінок [6]. За результатами дослідження CARDIA, виявлено кореляцію між рівнем СРБ та АТ у жінок передменопаузального періоду [130].

Зниження рівня ЗТ у жінок сприяє зменшенню тяжкості ремоделювання серця зі зменшенням розмірів ЛШ (за КСР ( $p < 0,01$ ) та КДР ( $p < 0,01$ )), а також регресу гіпертрофії ЛШ (за ММ ЛШ ( $p < 0,05$ )).

За збільшення коронарного резерву як за приросту ЗТ у чоловіків, так і за зниження цього показника у жінок, саме зниження концентрації ЗТ у жінок є предиктором збільшення коронарного резерву (за зростання ПН ( $p < 0,001$ ) і ТФН ( $p < 0,05$ )) та зменшення ішемії на фізичному навантаженні (за  $\Sigma$ ST ( $p < 0,05$ )).

За власними даними, в зіставленні зі стандартною терапією додавання алопуринолу потенціює більш інтенсивне зниження вихідного АТ ( $p < 0,05$ ). Це знаходить підтвердження в інших дослідженнях, згідно з якими прийом алопуринолу починаючи з 4-го тижня супроводжується зниженням офісного та амбулаторного систолічного та діастолічного АТ [37, 73, 113], що, найшвидше, можна пояснити зменшенням несприятливих впливів ГУ на ниркову гемодинаміку зі зменшенням активності ренін-ангіотензинової системи [19]. Така ж закономірність виявляється і за додавання кверцетину ( $p < 0,05$ ), що підтверджується літературними даними та обумовлена його регулюванням входження кальцію в міоцити судинної стінки, посиленням продукції ендотеліоцитами оксиду азоту, та, як наслідок, вазодилатацією [2]. Суттєвої різниці між вираженістю даного ефекту обох вказаних препаратів у власному дослідженні не виявлено.

Аналізуючи дані літератури, знайдено ряд досліджень, результати яких вказують на потенційно сприятливий вплив алопуринолу на ендотеліальну дисфункцію, систолічну функцію ЛШ та гемодинамічні показники у пацієнтів із СН та ГУ [106]. За власними даними, додатковий прийом алопуринолу впродовж 6 міс. призводить до посилення систолічної функції ЛШ ( $p < 0,001$ ) у вигляді значнішого в зіставленні зі стандартною терапією зростання вихідної ФВ ЛШ ( $p < 0,05$ ). За цієї схеми лікування також вдається досягти регресу ступеню гіпертрофії ЛШ ( $p < 0,05$ ), з інтенсивнішим у зіставленні зі стандартною терапією зменшенням ММ ЛШ ( $p < 0,05$ ). Дана тенденція знайдена і серед даних літератури, є прогностично сприятливою та частково пояснює позитивний вплив алопуринолу на зниження ризик виникнення несприятливих ССП у пацієнтів з ІХС [40, 78].

Аналізуючи результати парної ВЕМ-проби, відмічено, що в зіставленні зі стандартною терапією додавання як алопуринолу, так і кверцетину сприяє збільшенню коронарного резерву з приростом ПН (в обох випадках  $p < 0,001$ ) і ТФН (в обох випадках  $p < 0,001$ ) та зменшенням ішемії фізичного навантаження (в обох випадках  $p < 0,05$ ). Слід зауважити переважаючий вплив алопуринолу на збільшення коронарного резерву як у зіставленні зі стандартною терапією (за приростом ПН ( $p < 0,001$ ), ТФН ( $p < 0,001$ ), за зменшенням ішемії фізичного навантаження ( $p < 0,05$ )), так і у зіставленні з кверцетином (за приростом ПН ( $p < 0,001$ ), ТФН ( $p < 0,05$ )). За результатами дослідження EXACT-HF 24-тижневе призначення алопуринолу у пацієнтів із СН та ГУ покращує фізичну працездатність [66].

Наявність у схемі лікування аторвастатину обумовлює позитивні зрушення дисліпідемії зі зниженням вмісту ЗХС та ТГ в 1-й, 2-й та 3-й групах комплексної терапії ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$  та  $p < 0,001$ , відповідно), з переважаючим ефектом алопуринолу в зіставленні зі стандартом на зниження ЗХС та ТГ (в обох випадках  $p < 0,05$ ). За даними N. Ziga, піврічний прийом алопуринолу пацієнтами з ГУ призводить до зниження індексу атерогенності, вмісту ЗХС, холестерину ЛПНЩ та ТГ [162].

За лікування за стандартною схемою визначається зростання вихідного рівня СК-ти та креатиніну крові ( $p < 0,001$  в обох випадках), що обумовлене прийомом петльових діуретиків до досягнення еуволемічного стану. Вказаний ефект діуретиків компенсується введенням у терапію алопуринолу та кверцетину ( $p < 0,001$  за всіма показниками), з переважаючим ефектом алопуринолу в зіставленні зі стандартом ( $p < 0,05$ ). За даними літератури, довготривалий прийом алопуринолу пацієнтами з асимптомною ГУ уповільнює прогресування ниркової недостатності [38, 113].

У зіставленні зі стандартною терапією додавання як алопуринолу, так і кверцетину сприяє зниженню вихідного вмісту NT-proBNP (в обох випадках  $p < 0,05$ ), без суттєвої різниці між вираженістю даного ефекту обох вказаних препаратів. Такі зміни вмісту NT-proBNP вмісту, безумовно, є позитивною прогностичною ознакою, оскільки згідно з літературою супроводжуються зниженням смертності з усіх причин і ризиком регоспіталізації з приводу СН [94].

Тільки за додавання до терапії алопуринолу досягається позитивна динаміка запальної активності зі зниженням вихідної концентрації СРБ ( $p < 0,001$ ). За даними літератури, тривалий ефективний контроль ГУ алопуринолом у пацієнтів із ЦД знижує рівень сироваткового СРБ та уповільнює розвиток атеросклерозу [136].

Доведена ефективність алопуринолу та кверцетину у складі комплексної терапії СтСт на основі змін функціонального стану міокарда і коронарного резерву дозволить оптимізувати лікування та запобігти розвитку дестабілізації захворювання.

## ВИСНОВКИ

У дисертації викладене обґрунтування оптимізації ефективності діагностики та лікування хворих на стабільну стенокардію на основі вивчення її клініко-функціональних особливостей перебігу, в т.ч. за поєднання з асимптомною гіперурикемією, з урахуванням взаємообумовленості змін сечової кислоти та С-реактивного білку, аміно-термінального пропептиду натрійуретичного пептиду на тлі за коморбідності ішемічної хвороби серця та гіперурикемії, та дослідження впливу включення до комплексної терапії стабільної стенокардії алопуринолу та кверцетину.

1. Вищий функціональний клас стабільної стенокардії, обумовлений більш гемодинамічно значимими ураженнями коронарних артерій, передбачає зростання рівнів аміно-термінального пропептиду натрійуретичного пептиду ( $p < 0,01$ ) та С-реактивного білку ( $p < 0,001$ ), незалежно від наявності в анамнезі перенесеного Q- та неQ-інфаркту міокарда.

2. Предикторами гіперурикемії є жіноча стать незалежно від рівня сечової кислоти ( $p < 0,05$ ) та старший вік після перевищення рівня сечової кислоти понад 467,9 мкмоль/л ( $p < 0,05$ ).

3. Гіперурикемія, переважно у чоловіків, за інтерференції зі стабільною стенокардією спричиняє обмеження коронарного резерву зі збільшенням функціонального класу стенокардії ( $p < 0,001$ ) та редукцією показників порогового навантаження ( $p < 0,01$ ), зниження фракції викиду лівого шлуночка ( $p < 0,01$ ), підвищення рівнів С-реактивного білку ( $p < 0,001$ ), аміно-термінального пропептиду натрійуретичного пептиду ( $p < 0,01$ ), при зворотній реакції загального тестостерону ( $p < 0,05$ ) та збільшенні вмісту загального холестерину ( $p < 0,01$ ).

4. Оціночне рівняння регресії для зіставлення показників сечової кислоти з аміно-термінальним пропептидом натрійуретичного пептиду свідчить про помітний і прямий зв'язок ( $r_{XY}=0,552$ ), з С-реактивним білком – високий і прямий ( $r_{XY}=0,701$ ), згідно F-критерію є статистично надійним. Побудова рівняння множинної регресії з залежною змінною – вмістом сечової кислоти і факторами впливу – С-реактивним білком, аміно-термінальним пропептидом натрійуретичного пептиду, фракцією викиду лівого шлуночка, пороговим навантаженням є статистично надійним з високим коефіцієнтом множинної кореляції ( $r=0,89$ ). Коефіцієнт кореляції Пірсона свідчить про переважно прямий помірний зв'язок при надходженні залежно рівнів сечової кислоти та аміно-термінального пропептиду натрійуретичного пептиду ( $r$ -Pearson 0,363,  $p<0,01$ ) і С-реактивного білку ( $r$ -Pearson 0,454,  $p<0,01$ ), при зворотному помірному зв'язку для фракції викиду лівого шлуночка ( $r$ -Pearson -0,351,  $p<0,01$ ).

5. С-реактивний білок визначений, як біомаркер для оцінки прогнозу ремоделювання серця та посилення систолічної функції лівого шлуночка, за асоціації зниження вихідного рівня вказаного маркеру зі зменшенням розмірів лівого шлуночка (за кінцевим діастолічним розміром ( $p<0,01$ ), кінцевим систолічним розміром ( $p<0,01$ )), зі зменшенням маси міокарда лівого шлуночка ( $p<0,001$ ) та з підвищенням фракції викиду лівого шлуночка ( $p<0,001$ ); а також як біомаркер для прогнозування динаміки коронарного резерву, зі зростанням порогового навантаження ( $p<0,001$ ) та обмеженням тест-індукованої ішемії ( $p<0,05$ ) за його зниження.

6. Включення алопуринолу до стандартної терапії стабільної стенокардії у пацієнтів у коморбідності з асимптомною гіперурикемією потенціює посилення систолічної функції з більш інтенсивним зростанням фракції викиду лівого шлуночка ( $p<0,05$ ) та сприяє регресу ступеню гіпертрофії лівого шлуночка з вираженим зменшенням маси міокарда лівого шлуночка ( $p<0,05$ ), а також позитивізує динаміку запальної активності зі зниженням вихідної концентрації С-реактивного білку ( $p<0,001$ ).



7. Додавання до стандартної терапії стабільної стенокардії алопуринолу та кверцетину сприяє збільшенню коронарного резерву з приростом порогового навантаження (в обох випадках  $p < 0,001$ ), толерантності до фізичного навантаження (в обох випадках  $p < 0,001$ ) та зменшенням тест-індукованої ішемії (в обох випадках  $p < 0,05$ ) під час виконання ВЕМ-проби, нормалізує дисліпідемію зі зниженням вмісту загального холестерину (в обох випадках  $p < 0,001$ ) та тригліцеридів (в обох випадках  $p < 0,001$ ), покращує ниркову функцію зі зниженням рівня креатиніну (в обох випадках  $p < 0,001$ ), з переважаючим ефектом алопуринолу.

8. Додавання до стандартної терапії стабільної стенокардії алопуринолу та кверцетину потенціює більш інтенсивне зниження вихідного артеріального тиску (в обох випадках  $p < 0,05$ ), сприяє зниженню вихідного вмісту аміно-термінального пропептиду натрійуретичного пептиду (в обох випадках  $p < 0,05$ ), без суттєвої різниці між вираженістю даних ефектів обох вказаних препаратів.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Доцільним є використання в клінічній практиці визначення сечової кислоти як рутинного біохімічного маркера для оцінки тяжкості та прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця з урахуванням градацій рівнів сечової кислоти, оскільки гіперурикемія обумовлює частіший розвиток тяжкої стабільної стенокардії на тлі більш гемодинамічно значимих уражень коронарних артерій за перевищення рівня сечової кислоти понад 416,4 мкмоль/л. У той же час гіперурикемія незалежно від рівня сечової кислоти супроводжується зниженням коронарного резерву зі зменшенням показників порогового навантаження та толерантності до фізичного навантаження.

2. З метою прогнозу ремоделювання серця за коморбідності ішемічної хвороби серця та гіперурикемії слід врахувати, що досягнення рівня сечової кислоти понад 467,9 мкмоль/л супроводжується зниженням фракції викиду лівого шлуночка та підвищенням аміно-термінального пропептиду натрійуретичного пептиду, що вказує на частіше прогресування серцевої недостатності за даної коморбідності. Розвиток гіпертрофії лівого шлуночка зі збільшенням маси міокарда лівого шлуночка відбувається за гіперурикемії з досягненням рівня сечової кислоти понад 500,0 мкмоль/л.

3. Удосконалення діагностики стабільної стенокардії можливе за використання сечової кислоти як біомаркера обмежень функціонального та коронарного резервів, оскільки динаміка цього показника має прогностичну цінність для зменшення розмірів лівого шлуночка, регресу гіпертрофії зі зменшенням маси міокарда лівого шлуночка, для покращення його систолічної функції з підвищенням фракції викиду лівого шлуночка, а також для збільшення коронарного резерву зі зростанням порогового навантаження та обмеженням тест-індукованої ішемії. Слід також враховувати, що навіть за нормальних значень фракції викиду лівого шлуночка та незалежно від клінічної вираженості проявів серцевої недостатності зниження рівня аміно-

термінального пропептиду натрійуретичного пептиду має предикативну цінність для зменшення розмірів лівого шлуночка, регресу вираженості гіпертрофії лівого шлуночка та для збільшення коронарного резерву зі зростанням показників порогового навантаження та толерантності до фізичного навантаження.

4. Враховуючи прогностичну цінність для прогресування дисліпідемії, змін коронарного резерву та функціонального стану хворих на стабільну стенокардію, сечова кислота, рівні аміно-термінального пропептиду натрійуретичного пептиду та С-реактивного білку можуть бути використані, як біомаркери індивідуальної чутливості до проводимої терапії та відбору пацієнтів з метою інтенсифікації медикаментозного лікування для збереження працездатності, а також для інтервенційних втручань.

5. Критеріями для додаткового призначення алопуринолу пацієнтам зі стабільною стенокардією та асимптомною гіперурикемією є наявність гіпертрофії лівого шлуночка, зниження коронарного резерву, запальна активність та дисліпідемія з підвищенням вмісту загального холестерину та тригліцеридів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Александрова Е.Б. Мозговой натрийуретический пептид в ранней диагностике хронической сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / Е.Б. Александрова, Б.А. Сидоренко – Кардиология. – 2012. – № 11. – С. 27-32
2. Арефьева М. Влияние кверцетина на кардиометаболические факторы риска / М. Арефьева // Практична ангіологія. – 2012. – N 7/8. – С. 65-68.
3. Березін О.Є. Мозковий натрійуретичний пептид як маркер раннього постінфарктного ре моделювання: результати когортного дослідження / О.Є Березін, Т.О. Самура // Укр. кардіол. журн. – 2012. – N 3. – Ст. 65-71.
4. Березин А.Е. Прогностическая ценность асимптомной гиперурикемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А.Е. Березин, А.А. Кремзер // Укр. кардіол. журн. – 2013. – N 4. – С. 93-99.
5. Бильченко А.В. Коррекция гиперурикемии как фактора риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности / А.В. Бильченко // – Режим доступу: [http://www.mif-ua.com/media/uploads/seminar\\_images/032simp.jpg](http://www.mif-ua.com/media/uploads/seminar_images/032simp.jpg).
6. Волков В.И. Заболевания сердечно-сосудистой системы у женщин / [В.И. Волков, В.И. Строна; Ин-т терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины; под ред. О.Я. Бабака] – К., Четверта хвиля, 2011. – 480 стр.
7. Гандзюк В.А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні / В.А. Гандзюк // Укр. кардіол. журнал. – 2014. – N 3. – С. 45-52.
8. Головач І. Ю. Метаболічний синдром, гіперурикемія, подагра, цукровий діабет – еkleктика внутрішньої медицини?/ І.Ю.Головач // – Режим доступу: <http://www.slideshare.net/golovachirina/ss-44401397>.

9. Динаміка показників ліпідного спектра крові у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після використання кверцетину / Є. Х. Заремба [та ін.] // Укр. кардіол. журнал. – 2014. – Дод. 4. – С. 77.
10. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості: аналіт.-стат. посібник / за ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького – К., 2012. – 211 с.
11. Духанин А.С. Актуальные вопросы применения ангиопротекторов / А.С. Духанин, Н.Л. Шимановский // Міжнародний медичний журнал. – 2015. – Том 21, N 2. – С. 79-85.
12. Исследование КОРИФЕЙ: оценка эффективности ивабрадина у амбулаторных пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и симптомами стенокардии / М.И. Лутай, И.П. Голикова, А.Ф. Лысенко [и др.] // Укр. кардіол. журнал. – 2014. – N 5. – С. 19-27.
13. Касумова Ф.Н. Гормональный профиль и его влияние на липидный спектр и композицію тела у женщин с ишемической болезнью сердца с андрогенным компонентом // Укр. кардіол. журн. – 2013. – N 2. – С. 50-53.
14. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії. – 2013. – Режим доступу: <http://www.webcardio.org/kiljkisna-ekhokardiografichna-otsinka-porozhnyn-sertsya.aspx>.
15. Коваленко В.М. Коморбідність і шляхи раціональної фармакотерапії в ревматології: думка спеціаліста / В.М.Коваленко // Укр. ревматол. ж. – 2014. – № 56 (2). – С. 12-13.
16. Ковальова О.М. Гендерні особливості перебігу серцево-судинних захворювань: фокус на гормони / О.М. Ковальова, Т.Б. Амбросова // Кровообіг і гемостаз. – 2012. – № 3. – С. 45-50.

17. Коморбідність і високий кардіоваскулярний ризик – ключові питання сучасної медицини / Г. Д. Фадєєнко, О. Є. Гріднев, А. О. Несен [та ін.] // Укр. терапевт. ж. – 2013. – № 1. – С. 102-107.
18. Ларина В.Н. Гиперурикемия при хронической сердечной недостаточности / В.Н. Ларина, Б.Я. Барт, М.С. Бронский // Кардиология. – 2011. – N 3. – С. 68-73.
19. Міщенко Л.А. Гіперурикемія та АГ – чи існує зв'язок / Л.А. Міщенко // Укр. кардіол. журнал. – 2016. – Дод. 3. – С. 24-29.
20. Мухамед Васек Обейд Аль Салама. Ефективність включення до комплексної терапії стабільної стенокардії алопуринолу і кверцетину – особливості змін біомаркерів і гомеостазіологічних показників / Мухамед Васек Обейд Аль Салама, В.К. Тащук, Т.М. Амеліна // Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т.19, № 3 (102). – С.265-269.
21. Мухамед Васек Обейд Аль Салама. Ефективність включення до комплексної терапії стабільної стенокардії алопуринолу і кверцетину та особливості змін функціонального стану міокарда і коронарного резерву / Мухамед Васек Обейд Аль Салама // Буковинський медичний вісник. – 2017. – № 1 (81). – С. 90-95.
22. Насонов Е.Л. Бессимптомная гиперурикемия – польза или вред? / Е.Л.Насонов, В.Г.Барскова, А.Е.Ильина // Рус. мед. журнал. – 2013. – Т.14, № 20. – С. 19.
23. Несукай Е.Г. Патогенетическое лечение подагры – снижение сердечно-сосудистого риска / Е.Г. Несукай // Здоров'я України. – 2015. – N 4. – Ст. 22.
24. Перспективы применения кверцетина: современный взгляд на проблему // Рацион. фармакотерапия. – 2014. – N 2. – С. 25-28.
25. Пузанова О.Г. Гиперурикемия и кардиоваскулярный континуум / О.Г. Пузанова, А.И. Таран // Внутренняя медицина. – 2009. – N 3 (15). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/10263>.

26. Свищенко Е.П. Клиническая и урикозурическая эффективность лозартана у больных с артериальной гипертензией. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования LAURA / Е.П. Свищенко, Л.В. Безродная, И.М. Горбась // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 5(25). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34764>.

27. Стабільна ішемічна хвороба серця (адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, 2016) – 2016. – Режим доступа: [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016\\_152\\_IHS/2016\\_152\\_AKN\\_IHS.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_152_IHS/2016_152_AKN_IHS.pdf).

28. Тащук В.К. Вплив змін рівня сечової кислоти на функціональний стан міокарда, коронарний резерв і біомаркери та гомеостазіологічні показники хворих на стабільну стенокардію / В.К. Тащук, Мухамед Васек Обейд Аль Салама, О.П. Дінова // Клінічна та експериментальна патологія. – 2016. – Т. XV, № 4 (58). – С. 112-118.

29. *Тащук В.К. Вплив гіперурикемії на зміни кардіомаркерів, коронарного та функціонального резервів у хворих на стабільну стенокардію / В.К. Тащук, Мухамед Васек Обейд Аль Салама // Клінічна та експериментальна патологія.*

30. Тащук В.К. Корморбідність, серцево-судинна патологія і лікування гіперурикемії – чи запобігає захворюванню алупиронол? (огляд літератури) / В.К. Тащук, Мухамед Васек Обейд Аль Салама // Буковинський медичний вісник. – 2016. – № 2 (78). – С. 209-213.

31. Тащук В.К. Мозковий натрійуретичний пропептид у прогнозуванні перебігу стабільної стенокардії залежно змін сечової кислоти / В.К. Тащук, Мухамед Васек Обейд Аль Салама, Т.М. Амеліна // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 11-16.

32. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Стабільна ішемічна хвороба серця» – 2016. – Режим доступа: [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016\\_152\\_IHS/2016\\_152\\_YKPMO\\_IHS.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_152_IHS/2016_152_YKPMO_IHS.pdf)

33. Федотова И.Н. Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных / И.Н.Федотова, А.А. Белополюский, Н.В. Стуров – Трудный пациент. – 2013. – № 7. – С. 32-35.
34. Шуба Н.М. Гіперурикемія – мультиморбідна патологія в ревматології / Н.М.Шуба // Укр. ревматол. ж. – 2013. – № 52 (2). – С. 14-22.
35. Якименко И.Л. Особенности артериальной гипертензии при сочетании с гиперурикемией у мужчин / И.Л. Якименко // Укр. мед. часопис. – 2014. – № 1 (99) – I/II. – С. 121-123.
36. A gender-specific analysis of association between hyperuricaemia and cardiovascular events in patients with coronary artery disease / G. Ndrepepa, S. Cassese, S. Braun [et al.] // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2013. – Vol. 23, № 12. – P. 1195–1201.
37. Agarwal V. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis / V. Agarwal, N. Hans, F.H. Messerli // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2014. – Vol. 15, № 6. – P. 435-442.
38. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial / M. Goicoechea, S. Garcia de Vinuesa, U. Verdalles [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2015. – Vol. 65, N 4. – P. 543-549.
39. Allopurinol reduces brachial and central blood pressure, and carotid intima-media thickness progression after ischaemic stroke and transient ischaemic attack: a randomised controlled trial / P Higgins, M.R. Walters, H.M. Murray [et al.] // Heart. – 2014. – Vol. 100, № 14. – P. 1085-1092.
40. Allopurinol reduces left ventricular mass in patients with type 2 diabetes and left ventricular hypertrophy / B.R. Szwejkowski, S.J. Gandy, S.J. Rekhraj [et al.] // Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62, N 24. – P. 2284-2293.
41. Androgens and Coronary Artery Disease / L.J. De Groot, G. Chrousos, K. Dungan [et al.] // MDText.com, Inc. – 2015. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279151/>.



42. Are atherosclerotic risk factors associated with a poor prognosis in patients with hyperuricemic acute heart failure? The evaluation of the causal dependence of acute heart failure and hyperuricemia / H. Okazaki, A. Shirakabe, N.Kobayashi [et al.] // *Heart Vessels*. – 2017. – Vol. 32, N 4. – P. 436-445.

43. Association of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid with the metabolic syndrome components / S.K. Sah, S. Khatiwada, S. Pandey [et al.] // *Springerplus*. – 2016. – № 5. – P. 269.

44. Association between hypertriglyceridemia and protein oxidation and proinflammatory markers in normocholesterolemic and hypercholesterolemic individuals / J.Z. Klafke, F.G. Porto, R. Batista [et al.] // *Clin. Chim. Acta*. – 2015. – № 448. – P. 50-57.

45. Association between serum uric acid level and the severity of coronary artery disease in patients with obstructive coronary artery disease / J. Yu, J. Han, J. Mao [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl)*. – 2014. – Vol. 127, № 6. – P. 1038–1045.

46. Association of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with contrast-induced nephropathy and long-term outcomes in patients with chronic kidney disease and relative preserved left ventricular function / Y.H. Liu, Y. Liu, Y.L. Zhou [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94, № 13. – P. e358.

47. Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: Mendelian randomization analysis of two large cohorts / T.M. Palmer, B.G. Nordestgaard, M. Benn [et al.] // *BMJ*. – 2013. – № 347. – article f4262f4262.

48. Association of serum uric acid and coronary artery disease in premenopausal women / J.W. Zhang, L.J. He, S.J. Cao [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, N 9. – P. e106130.

49. Barger S.D. Participant-Reported Health Status Predicts Cardiovascular and All-Cause Mortality Independent of Established and Nontraditional Biomarkers: Evidence From a Representative US Sample / S.D.

Barger, M.R. Cribbet, M.F. Muldoon // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5, № 9. – P. e003741.

50. Battelli M.G. Xanthine oxidoreductase in atherosclerosis pathogenesis: not only oxidative stress / M.G.Battelli, L. Polito, A. Bolognesi // *Atherosclerosis.* – 2014. – Vol. 237, N 2. – P. 562-567.

51. B-type natriuretic peptides for the prediction of cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the Heart and Soul Study / R.K. Mishra, A.L. Beatty, R. Jaganath [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2014. – Vol. 3, N 4. – P. e000907.

52. Cardiac Biomarkers: Invasive to Non-invasive Assessments / M.K. Arshad, M.F. Fathil, S.C. Gopinath // *Curr. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 23, N 37. – P. 4270-4284.

53. Cardiovascular Disease Prevalence in Patients with Osteoarthritis, Gout, or Both / D. Bang, J. Xu, R. Keenan [et al.] // *Bull. Hosp. Jt. Dis.* – 2016. – Vol 74, № 2. - P. 113 – 118.

54. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis / G. Savarese, F. Musella, C. D'Amore [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2014. – Vol. 2, N 2. – P. 148-158.

55. Clinical correlation between N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and angiographic coronary atherosclerosis / D.G. Ribeiro, R.P. Silva, D.R. Barboza // *Clinics. (Sao Paulo).* – 2014. – Vol. 69, № 6. – P. 405-412.

56. Comparison of Serum Uric Acid, Bilirubin, and C-Reactive Protein as Prognostic Biomarkers of In-Hospital MACE Between Women and Men With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / S. Baumann, A. Huseynov, J. Koeppe [et al.] // *Angiology.* – 2016. – Vol. 67, № 3. – P. 272–280.

57. Correlation between B type natriuretic peptide and metabolic risk factors / W.H. Zhu, L.Y. Chen, H.L. Dai [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 12, № 2. – P. 334-340.

58. Dai W. Estradiol/Testosterone imbalance: impact on coronary heart disease risk factors in postmenopausal women / W. Dai, Y. Li, H. Zheng // *Cardiology*. – 2012. – Vol. 121, № 4. – P. 249-254.
59. Diagnostic value of NT-proBNP in identifying impaired coronary flow reserve in asymptomatic moderate or severe aortic stenosis / M. Banovic, B. Vujisic-Tesic, S. Bojic [et al.] // *Biomark. Med.* – 2013. – Vol. 7, № 2. – P. 221-227.
60. Distribution of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Its Relationship with Other Cardiovascular Risk Factors in the Middle-Aged Chinese Population / Z. Wang, X. Wang, Z. Chen [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27572824> – 2016. – Vol. 13, № 9. – P. e872.
61. Effects of allopurinol on endothelial dysfunction: a meta-analysis / M. Kanbay, D. Siritopol, I. Nistor [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2014. – Vol. 39, № 4. – P. 348-356.
62. Effect of Allopurinol on Endothelial Dysfunction: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / K. Dahal, K. Pandey, M. Patel [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2014. – Vol. 32, № 5. – Supp.
63. Effect of Coronary Atherosclerosis and Myocardial Ischemia on Plasma Levels of High-Sensitivity Troponin T and NT-proBNP in Patients With Stable Angina / C. Caselli, C. Prontera, R. Liga // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2016. – Vol. 36, № 4. – P. 757-764.
64. Effect of serum uric acid on the positive predictive value of dobutamine stress echocardiography / A. Aribas, H. Akilli, M. Kayrak [et al.] // *Heart and Vessels*. – 2016. – Vol. 31, N 3. – P. 382-389.
65. Effects of xanthine oxidase inhibitors on cardiovascular disease in patients with gout: a cohort study / S.C. Kim, S. Schneeweiss, N. Choudhry [et al.] // *Am. J. Med.* – 2015. – Vol. 128, N 6. – P. 653.
66. 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, N 20. – P. 1763-1771.

67. Ehsan Qureshi A. Relationship of serum uric Acid level and angiographic severity of coronary artery disease in male patients with acute coronary syndrome / A. Ehsan Qureshi, S. Hameed, A. Noeman // *Pak. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 29, № 5. – P. 1137-1141.

68. Elevated serum uric acid is associated with vascular inflammation but not coronary artery calcification in the healthy octogenarians: the Brazilian study on healthy aging / R. Malik, E.C. Aneni, S. Shahrayar [et al.] // *Aging. Clin. Exp. Res.* – 2016. – Vol. 28, № 2. – P. 359-362.

69. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, № 38. – P. 2949–3003.

70. Extremes of endogenous testosterone are associated with increased risk of incident coronary events in older women. / G.A. Laughlin, V. Goodell, E. Barrett-Connor [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, № 2. – P. 740-747.

71. Factors associated with noninvasive coronary flow reserve in severe aortic stenosis / P. Meimoun, A.L. Germain, F. Elmkies [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2012. – Vol. 25, № 8. – P. 835-841.

72. Gender distribution of serum uric acid and cardiovascular risk factors: population based study / S.L. Rodrigues, M.P. Baldo, P. Capingana [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2012. – Vol. 98, N 1. – P. 13-21.

73. Gois P.H. Pharmacotherapy for hyperuricemia in hypertensive patients / P.H. Gois, E.R. Souza // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – № 1. – CD008652.

74. Gout, not hyperuricemia alone, impairs left ventricular diastolic function / J.C. Lin, C.L. Lin, M.C. Chen [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2015. – Vol. 17, N 1. – P. 323.

75. Grassi D. New Insight into Urate-Related Mechanism of Cardiovascular Damage / D. Grassi, G. Desideri, C. Ferri // *Curr. Pharm. Des.* – 2014. – Vol. 20, № 39. – P. 6089-6095.

76. Guerra A.F. Circulating levels of uric acid and risk for metabolic syndrome / A.F.Guerra // *Curr. Diabetes Rev.* – 2015. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26419665>.

77. Gustafsson D. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality / D. Gustafsson, R. Unwin // *BMC Nephrol.* – 2013. – № 14. – P. 164.

78. High-dose allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischemic heart disease / S. Rekhraj, S.J. Gandy, B.R. Szwejkowski [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61, N 9. – P. 926-932.

79. High levels of serum uric acid predict severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome / M. Duran, N. Kalay, M. Akpek [et al.] // *Angiology.* – 2012. – Vol. 63, № 6. – P. 448-452.

80. High-sensitivity C-reactive protein levels and treadmill exercise test responses in men and women without overt heart disease / R.A. Nunes, F. Araújo, G.F. Correia [et al.] // *Exp. Clin. Cardiol.* – 2013. – Vol. 18, № 2. – P. 124-128.

81. HOMA-IR and the risk of hyperuricemia: A prospective study in non-diabetic Japanese men / K. Nakamura, M. Sakurai, K. Miura [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 106, № 1. – P. 154-160.

82. Hyperuricemia and Incident Cardiovascular Disease and Noncardiac Vascular Events in Patients with Rheumatoid Arthritis / D. Kuo, C.S. Crowson, S.E. Gabriel [et al.] // *Int. J. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 2, № 1. – P. 22-25.

83. Hyperuricemia and the risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation – could it refine clinical risk stratification in AF? / T.F. Chao, C.J.Liu, S.J. Chen [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 170, N 3. – P. 344-349.

84. Hyperuricemia is a significant risk factor for the onset of chronic kidney disease / A.Toda, Y.Ishizaka, M. Tani [et al.] // *Nephron Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 126, N 1. – P. 33-38.
85. Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction / L. Grimaldi-Bensouda, A. Alpérovitch, E. Aubrun [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74, № 5. – P. 836-842.
86. Impact of changes in uric acid level the functional state of the myocardium and biomarkers and hemostasis parameters in patients of stable angina / Taschuk V.K., Mohammed Vasek Obeid Al Salama, Dinova O.P. [et al.] // *East European Scientific Journal.* – 2017. – Vol. 1, N 17, part 1. – P. 70-74.
87. Inhibition of xanthine oxidase to prevent statin-induced myalgia and rhabdomyolysis / R. Alis, F. Sanchis-Gomar, J. Risso-Ballester [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 239, № 1. – P. 38-42.
88. Is left ventricular hypertrophy a low-level inflammatory state? A population-based cohort study / S. Bo, C. Mandrile, N. Milanesio [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2012. – Vol. 22, № 8. – P. 668-676.
89. Islam S. Альманах-2013: стабільна ішемічна хвороба серця / S. Islam, A. Timmis // *Укр. кардіол. журн.* – 2014. – N 3. – С. 109-119.
90. Jones T.H. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? / T. H. Jones // *Trends. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 21. – P. 496–503.
91. Kawada T. Metabolic syndrome showed significant relationship with carotid atherosclerosis / T. Kawada, T. Andou, M. Fukumitsu // *Heart Vessels.* – 2016. – Vol. 31, N 5. – P. 664-670.
92. Kumar S. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview / S. Kumar, A.K. Pandey // *The Scientific World Journal.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 1–16.
93. Kuwabara M. Hyperuricemia, Cardiovascular Disease, and Hypertension / M. Kuwabara // *Pulse (Basel).* - 2016. - Vol.3, № 3-4. - P. 242 – 252.

94. Li P. B-type natriuretic peptide-guided chronic heart failure therapy: a meta-analysis of 11 randomised controlled trials / P. Li, Y. Luo, Y.M. Chen // *Heart Lung. Circ.* – 2013. – Vol. 22, N 10. – P. 852-860.

95. Lipoprotein subfractions partly mediate the association between serum uric acid and coronary artery disease / Y. Zhang, R.X. Xu, S. Li [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2015. – № 441. – P. 109–114.

96. Low serum testosterone level was associated with extensive coronary artery calcification in elderly male patients with stable coronary artery disease / J. Lai, Y. Ge, Y. Shao [et al.] // *Coron. Artery Dis.* – 2015. – Vol. 26, N 5. – P. 437-441.

97. Low testosterone and sexual symptoms in men with acute coronary syndrome can be used to predict major adverse cardiovascular events during long-term follow-up / A. Chmiel, K. Mizia-Stec, J. Wierzbicka-Chmiel [et al.] // *Andrology.* – 2015. – Vol. 3, N 6. – P. 1113-1118.

98. Mahmoodi M.R. Comparison of conventional risk factors in middle-aged versus elderly diabetic and nondiabetic patients with myocardial infarction: prediction with decision-analytic model / M.R. Mahmoodi, M.R. Baneshi, A. Rastegari // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* – 2015.– Vol. 6, N 6. – P. 258-266.

99. Mancia G. Hyperuricemia, urate deposition and the association with hypertension / G. Mancia, G. Grassi, C. Borghi // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2015. – N 2. – P. 15-19.

100. Multimarker risk stratification approach and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease undergoing elective percutaneous coronary intervention / V. Mehta, R. Sukhija, P. Mehra [et al.] // *Indian. Heart J.* –2016. – Vol. 68, № 1. – P. 57-62.

101. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis / Natriuretic Peptides Studies Collaboration, P. Willeit, S. Kaptoge, P. Welsh. [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2016. – Vol. 4, N 10. – P. 840-849.

102. N-Terminal Fragment of Pro B-type Natriuretic Peptide as a Marker of Contrast-Induced Nephropathy After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / S. Goussot, C. Mousson, C. Guenancia [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 116, № 6. – P. 865-871.

103. NT-proANP and NT-proBNP circulating levels as predictors of cardiovascular outcome following coronary stent implantation / G. Niccoli, M. Conte, S. Marchitti [et al.] // *Cardiovasc. Revasc. Med.* – 2016. – Vol. 17, N 3. – P. 162-168.

104. Observational and mechanistic links between C-reactive protein and blood pressure in elderly women / A. Hosford-Donovan, A. Nilsson, B. Wåhlin-Larsson [et al.] // *Maturitas.* – 2016. – № 89. – P. 52-57.

105. Ofori S.N. Serum uric acid and target organ damage in essential hypertension / S.N. Ofori, O.J. Odia // *Vasc. Health Risk. Manag.* – 2014. – № 10. – P. 253–261.

106. Okafor O.N. Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease / O.N. Okafor, K. Farrington, D.A. Gorog // *Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. S0163-7258, № 16. – P. 30247-30249.

107. Perez-Vizcaino F. Flavonols and cardiovascular disease / F. Perez-Vizcaino, J. Duarte // *Molecular Aspects of Medicine.* – 2010. – Vol. 31, № 6. – P. 478–494.

108. Positive correlation between uric acid and C-reactive protein serum level in healthy individuals and patients with acute coronary syndromes / E. Spahić, S. Hasić, E. Kiseljaković [et al.] // *Med. Glas. (Zenica).* – 2015. – Vol. 12, N 2. – P. 128-132.

109. Preprocedural N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a useful marker for predicting periprocedural myocardial injury following percutaneous coronary intervention in diabetic patients without cardiac dysfunction / R.X. Zeng, X.L. Li, M.Z. Zhang [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2015. – Vol. 75, N 7. – P. 568-577.



110. Prognostic value of NT-pro-BNP and hs-CRP for risk stratification in primary care: results from the population-based DETECT study / D.M. Leistner, J. Klotsche, L. Pieper // *Clin. Res. Cardiol.* – 2013. – Vol. 102, № 4. – P. 259-268.

111. Protective effects of atorvastatin and quercetin on isoprenaline-induced myocardial infarction in rats / M.A. Zaafer, H.F. Zaki, A.I. El-Brairy [et al.] // *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University.* – 2013. – Vol. 51, № 1. – P. 35–41.

112. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia / T.M. MacDonald, I. Ford, G. Nuki [et al.] // *BMJ Open.* – 2014. – Vol.4, N 7. – P. e005354.

113. Qu L.H. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis / L.H. Qu, H. Jiang, J.H. Chen // *Ann. Med.* – 2017. – Vol. 49, N 2. – P. 142-156.

114. Quercetin ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia and improves antioxidant status in type 2 diabetic db/db mice / S.-M. Jeong, M.-J. Kang, H.-N. Choi [et al.] // *Nutrition Research and Practice.* – 2012. – Vol. 6, № 3. – P. 201.

115. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia / M. Hamburger, H.S. Baraf, T.C. Adamson [et al.] // *European League Against Rheumatism Postgrad. Med.* – 2011. – Vol. 123, N 6. – P. 3-36.

116. Relationship between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and metabolic syndrome: a cross-sectional study / S.Q. Feng, P. Ye, L.M. Luo [et al.] // *2013 41(2):130-4 Arch. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 41, № 2. – P. 130-134.

117. Relationship of hyperuricemia with mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction / T. Shimizu, A. Yoshihisa, Y. Kanno [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2015. – Vol. 309, N 7. – P. 1123-1129.

118. Revascularization with percutaneous coronary intervention does not affect androgen status in males with chronic stable angina pectoris / J.N. Gosai, P.

Charalampidis, T. Nikolaidou [et al.] // *Andrology*. – 2016. – Vol. 4, N 3. – P. 486-491.

119. Richette P. Impact of anti-inflammatory therapies, xanthine oxidase inhibitors and other urate-lowering therapies on cardiovascular diseases in gout / P. Richette, A. Frazier, T. Bardin // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 27, № 2. – P. 170-174.

120. SCReening Evaluation of the Evolution of New Heart Failure Study (SCREEN-HF): early detection of chronic heart failure in the workplace / U. Boffa, M. McGrady, C.M. Reid [et al.] // *Aust. Health Rev.* – 2016. – In Press. –  
Режим доступа:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23.%09SCReening+Evaluation+of+the+Evolution+of+New+Heart+Failure+Study+\(SCREEN-HF\)%3A+early+detection+of+chronic+heart+failure+in+the+workplace+%2F+U.+Boffa.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23.%09SCReening+Evaluation+of+the+Evolution+of+New+Heart+Failure+Study+(SCREEN-HF)%3A+early+detection+of+chronic+heart+failure+in+the+workplace+%2F+U.+Boffa.)

121. Serum high-sensitivity C-reactive protein as a biomarker in patients with metabolic syndrome: evidence-based study with 7284 subjects / S.R. Mirhafez, M. Ebrahimi, M. Saberi Karimian [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2016. – Vol. 70, № 11. – P. 1298-1304.

122. Serum uric acid and its relationship with metabolic syndrome and cardiovascular risk profile in patients with hypertension: insights from the I-DEMAND study / F. Viazzi, D. Garneri, G. Leoncini [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 24, № 8. – P. 921-927.

123. Serum uric acid and other short-term predictors of electrocardiographic alterations in the Brisighella Heart Study cohort / A.F. Cicero, M. Rosticci, G. Tocci [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 26, № 4. – P. 255-258.

124. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease / C. Borghi, E.A. Rosei, T. Bardin [et al.] // *J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, N 9. – P. 1729-1741.

125. Serum uric acid levels and inflammatory markers with respect to dipping status: A retrospective analysis of hypertensive patients with or without chronic kidney disease / E. Ahbap, T. Sakaci, E. Kara [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23288467> – 2016. – Vol. 38, № 6. – P. 555-563.

126. Stevanovic A. Subclinical myocardial dysfunction in hypertensive patients with hyperuricemia / A. Stevanovic, M. Dekleva // J. Hypertens. – 2015. – Vol. 33, N 1. – P. 23.

127. Testing for BNP and NT-proBNP in the diagnosis and prognosis of heart failure / C. Balion, P.L. Santaguida, S. Hill [et al.] // Evid. Rep. Technol. Assess. (Full Rep). – 2006. – № 142. – P. 1-147.

128. Testosterone and Cardiovascular Disease / R.A. Kloner, C. Carson, A. Dobs [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2016. – Vol. 67, № 5. – P. 545-557.

129. The Association between Androgenic Hormone Levels and the Risk of Developing Coronary Artery Disease (CAD) / F. Allameh, G. Pourmand, A. Bozorgi [et al.] // Iran J. Public Health. – 2016. Vol. 45, № 1. – P. 14-19.

130. The association between high-sensitivity C-reactive protein and hypertension in women of the CARDIA study / I.A. Ebong, P. Schreiner, C.E. Lewis [et al.] // Menopause. – 2016. – Vol. 23, № 6. – P. 662-668.

131. The association between hyperuricemia, left atrial size and new-onset atrial fibrillation / T.F. Chao, C.L. Hung, S.J. Chen [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 168, № 4. – P. 4027-4032.

132. The association between premature coronary artery disease and level of testosterone in young adult males / A. Alkamel, A. Shafiee, A. Jalali [et al.] // Arch. Iran. Med. – 2014. – Vol. 17, N 8. – P. 545-550.

133. The association between serum uric acid level and heart failure and mortality in the early period of ST-elevation acute myocardial infarction / E. Gazi, A. Temiz, B. Altun [et al.] // Turk. Kardiyol. Dern. Ars. – 2014. – Vol. 42, N 6. – P. 501-508.

134. The Cardiovascular Trial of the Testosterone Trials: rationale, design, and baseline data of a clinical trial using computed tomographic imaging to assess the progression of coronary atherosclerosis / M. Abd Alamir, S.S. Ellenberg, R.S. Swerdloff [et al.] // *Coron. Artery Dis.* – 2016. – Vol. 27, N 2. – P. 95-103.

135. The cross-sectional association between uric acid and atherosclerosis and the role of low-grade inflammation: the CODAM study / J.M. Wijnands, A. Boonen, P.C. Dagnelie [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2014. – Vol. 53, № 11. – P. 2053-2062.

136. The Effects of Allopurinol on the Carotid Intima-media Thickness in Patients with Type 2 Diabetes and Asymptomatic Hyperuricemia: A Three-year Randomized Parallel-controlled Study / P. Liu, H. Wang, F. Zhang [et al.] // *Intern. Med.* – 2015. – Vol. 54, N 17. – P. 2129-2137.

137. The effects of hyperuricaemia on flow-mediated and nitroglycerin-mediated dilatation in high-risk patients / C.K. Wong, Y. Chen, L.M. Ho [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 24, № 9. – P. 1009–1012.

138. The influence of confounders in the analysis of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure / J. Kube, N. Ebner, E.A. Jankowska [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – № 219. – P. 84-91.

139. The Influence of On-pump versus Off-pump Surgery on Short- and Medium-term Postoperative CoronaryFlow Reserve after Coronary Artery Bypass Grafting / M. Ozulku, M. Caliskan, T. Saba [et al.] // *Heart Lung. Circ.* – 2016. – Vol. 25, № 12. – P. 1232-1239.

140. The Relationship Between High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels and Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Newly Diagnosed Hypertension / E. Seyfeli, B. Sarli, H. Saglam [et al.] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2016. – Vol. 18, № 7. – P. 679-684.

141. The relationship between serum uric acid levels and angiographic severity of coronary heart disease / B. Ekici, U. Kütük, A. Alhan [et al.] // *Kardiol. Pol.* – 2015. – Vol. 73, № 7. – P. 533–538.

142. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease / M. Kanbay, M. Segal, B. Afsar [et al.] // *Heart*. – 2013. – Vol. 99, № 11. – P. 759-766.

143. The severity of coronary artery disease and reversible ischemia revealed by N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with unstable angina and preserved left ventricular function / L. Xu, W. Qian, W. Li // *Peptides*. – 2014. – № 52. – P. 143-148.

144. Treatment of asymptomatic hyperuricemia and prevention of vascular disease: a decision analytic approach / R. Akkineni, S. Tapp, A.N. Tosteson [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 41, № 4. – P. 739-748.

145. Uric Acid and Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Study / M.E. Kleber, G. Delgado, T.B. Grammer [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2015. – Vol. 26, № 11. – P. 2831-2838.

146. Uric acid and coronary artery disease: An elusive link deserving further attention / S. Biscaglia, C. Ceconi, M. Malagù [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 213. – P. 28-32.

147. Uric acid and mild renal impairment in patients with ST-elevation myocardial infarction / C. Lazzeri, S. Valente, M. Chiostrì // *Scand. Cardiovasc.* – 2015. – Vol. 49, № 1. – P. 14-19.

148. Uric acid increases erythrocyte aggregation: Implications for cardiovascular disease / G.D. Sloop, J. K.Bialczak, J.J. Weidman [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2016. – Vol. 63, N 4. – P. 349-359.

149. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis / H. Huang, B. Huang, Y. Li [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 16, № 1. – P. 15–24.

150. Uric acid: friend or foe? Uric acid and cognitive function "Gout kills more wise men than simple" / A. DeGiorgi, F. Fabbian, M. Pala [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2015. – Vol. 19, N 4. – P. 640-646.

151. Uric Acid – key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome / K. Chaudhary, K. Malhotra, J. Sowers [et al.] // *Cardiorenal. Med.* – 2013. – Vol. 3, N 3. – P. 208-220.

152. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases / M. Jin, F. Yang, I. Yang [et al.] // *Front. Biosci. (Landmark Ed).* – 2012. – № 17. – P. 656-669.

153. Uric acid lowering therapy in cardiovascular diseases / M. Volterrani, F. Iellamo, B. Sposato [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 213. – P. 20-22.

154. Uricemia and ejection fraction in elderly heart failure outpatients / C. Borghi, E.R. Cosentino, E.R. Rinaldi [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 44, № 6. – P. 573-578.

155. Uricemia and left ventricular mass in hypertensive patients / C. Catena, G. Colussi, F. Capobianco [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 44, № 10. – P. 972-981.

156. Usefulness of C-Reactive Protein Plasma Levels to Predict Exercise Intolerance in Patients With Chronic Systolic Heart Failure / J.M. Canada, D.T. Fronk, L.F. Cei [et al.] [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 117, № 1. – P. 116-120.

157. Usefulness of N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide and Myocardial Perfusion in Asymptomatic Adults (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) / A. Mitchell, J.R. Misialek, A.R. Folsom [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 115, N 10. – P. 1341-1345.

158. Wändell P. Gout and its comorbidities in the total population of Stockholm / P. Wändell, A.C. Carlsson, G. Ljunggren // *Prev. Med.* – 2015. – N 81. – P. 387-391.

159. Wang Y. Effects of uric acid on endothelial dysfunction in early chronic kidney disease and its mechanisms / Y. Wang, X. Bao // *Eur. J. Med. Res.* – 2013. – N 18. – P. 26.

160. Wayne Causey M. Clinical implications of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro--B-type natriuretic peptide in the care of the vascular surgery

patient / M. Wayne Causey, N. Singh // *Semin. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol. 27, № 3-4. – P. 143-147.

161. What is the effect on cardiovascular events of reducing hyperuricemia with allopurinol? An evidence-based review / M. Guedes, A. Esperança, A.C. Pereira [et al.] // *Rev. Port. Cardiol.* – 2014. – Vol. 33, N 11. – P. 727-732.

162. Ziga N. Allopurinol effect on values of lipid profile fractions in hyperuricemic patients diagnosed with metabolic syndrome / N. Ziga, F. Becic // *Mater. Sociomed.* – 2013. – Vol. 25, N 3. – P. 167-169.

## Додаток А

## Список публікацій.

1. Мухамед Васек Обейд Аль Салама. Ефективність включення до комплексної терапії стабільної стенокардії алопуринолу і кверцетину – особливості змін біомаркерів і гомеостазіологічних показників / Мухамед Васек Обейд Аль Салама, В.К. Ташук, Т.М. Амеліна // Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т.19, № 3 (102). – С.265-269.
2. Мухамед Васек Обейд Аль Салама. Ефективність включення до комплексної терапії стабільної стенокардії алопуринолу і кверцетину та особливості змін функціонального стану міокарда і коронарного резерву / Мухамед Васек Обейд Аль Салама // Буковинський медичний вісник. – 2017. – № 1 (81). – С. 90-95.
3. Ташук В.К. Вплив змін рівня сечової кислоти на функціональний стан міокарда, коронарний резерв і біомаркери та гомеостазіологічні показники хворих на стабільну стенокардію / В.К. Ташук, Мухамед Васек Обейд Аль Салама, О.П. Дінова // Клінічна та експериментальна патологія. – 2016. – Т. XV, № 4 (58). – С. 112-118.
4. *Ташук В.К. Вплив гіперурикемії на зміни кардіомаркерів, коронарного та функціонального резервів у хворих на стабільну стенокардію / В.К. Ташук, Мухамед Васек Обейд Аль Салама // Клінічна та експериментальна патологія. – 2017. – Т., № (). – С.*
5. Ташук В.К. Корморбідність, серцево-судинна патологія і лікування гіперурикемії – чи запобігає захворюванню алопуринол? (огляд літератури) / В.К. Ташук, Мухамед Васек Обейд Аль Салама // Буковинський медичний вісник. – 2016. – № 2 (78). – С. 209-213.
6. Ташук В.К. Мозковий натрійуретичний пропептид у прогнозуванні перебігу стабільної стенокардії залежно змін сечової кислоти / В.К. Ташук, Мухамед Васек Обейд Аль Салама, Т.М. Амеліна // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 11-16.



7. Impact of changes in uric acid level the functional state of the myocardium and biomarkers and hemostasis parameters in patients of stable angina / Taschuk V.K., Mohammed Vasek Obeid Al Salama, Dinova O.P. [et al.] // East European Scientific Journal. – 2017. – Vol. 1, N 17, part 1. – P. 70-74.

8. Ташук В.К., Мухамед Васек Обейд Аль Салама. Мозковий натрійуретичний пропептид у прогнозуванні перебігу стабільної стенокардії // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини», 16-17 грудня 2016 р. – Одеса. – 2016. – С. 18-23.

9. Ташук В.К., Мухамед Васек Обейд Аль Салама. Зміни рівня сечової кислоти та коронарний резерв хворих на стабільну стенокардію // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та медична практика в Україні: проблеми розвитку та взаємодії» – Одеса. – 2016. – С. 6-11.

10. Ташук В.К., Мухамед Васек Обейд Аль Салама. Алопуринол та кверцетин у лікуванні хворих на стабільну стенокардію за гіперурикемії // Збірник тез наукових робіт учасників науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам'яті академіка Л.Т. Малої «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє» – Харків. – 2017. – С. 285.