

Прогностическая ценность асимптомной гиперурикемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

А.Е. Березин, А.А. Кремзер

Запорожский государственный медицинский университет

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперурикемия, сердечно-сосудистый риск, сердечная недостаточность, клинические исходы, прогноз

Мочевая кислота (МК) является конечным продуктом обмена пуриновых нуклеотидов в организме человека [5, 7]. В физиологических условиях содержание МК в сыворотке крови составляет 0,27–0,42 ммоль/л у мужчин и 0,18–0,38 ммоль/л у женщин и зависит от употребления продуктов, содержащих пурины, активности ключевых ферментов синтеза МК и интенсивности экскреции последней в проксимальном отделе канальцев почки [7, 14]. Фактически ферментная система, контролирующая образование МК, представлена ксантинредуктазой, которая при определенных условиях существует в двух основных формах: оксидазы и дегидрогеназы [23]. Установлено, что исходным продуктом синтеза является именно последняя, которая в последующем путем протеолиза или окисления сульфгидрильного остатка конвертируется в ксантиноксидазу. Ключевой фермент, обеспечивающий образование МК из гипоксантина, – ксантиноксидаза. Последняя представляет собой молибденсодержащий флавоноид, состоящий из двух идентичных субъединиц, с молекулярной массой 145 кДа [10]. Именно активность ксантиноксидазы определяет интенсивность продукции МК в физиологических условиях. При этом основным индуктором конверсии дегидрогеназы в оксидазу выступает избыток продуктов реакции, дефицит НАДФ·Н, часто формирующийся вследствие гипоксии, ишемии/реперфузии, дефицита карнитина и т. п. [14].

Традиционно принято считать, что умеренная гиперурикемия у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) может быть ассоциирована как с нарушением локального окислительного метаболизма, связанного с недостаточной деградацией адениновых нуклеотидов, в основном АДФ, при снижении оксигенации крови и ухудшении перфузии периферических тканей, так и формированием почечной дисфункции, сопряженной со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) чаще всего ниже $60 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot 1,73 \text{ м}^{-2}$ [13, 25, 45]. С другой стороны, уровень МК в крови – это атрибут активности ксантиноксидазы, которая обладает уникальными качествами, объединяющими потенциально про- и антиоксидантный потенциал. Оксид азота выступает в роли эндогенного супрессора активности ксантиноксидазы, что, в свою очередь, способствует повышению продукции супероксидрадикала [27]. Избыточный уровень последнего обуславливает увеличение экспрессии индуцибельной NO-синтетазы и, соответственно, оксида азота *in vivo* [56].

При формировании СН экспрессия ксантиноксидазы увеличивается по механизму up-regulation, вероятно, за счет повышения деградации оксида азота [19]. Полагают, что ксантиноксидаза обладает самостоятельным значением в патогенезе миокардиальной дисфункции, индуцируя процессы апоптоза кардиомиоцитов, дисфункции эндотелия сосудов и разобщения энергомеханической сопряженно-

сти сократительного элемента кардиомиоцитов [19, 43]. Тем не менее, формирующаяся при этом гиперурикемия способна интенсифицировать процессы перекисного окисления липидов, белков и нуклеиновых кислот, модулируя процессы апоптоза, продукцию фактора некроза опухоли α и деградацию клеточных мембран и ассоциированных с последними ферментных систем [6, 7, 19], усиливая неблагоприятное влияние гиперактивности ксантиноксидазы [19]. Формирующийся при этом в избыточном количестве пероксинитрит также способен супрессировать энергомеханическую сопряженность контрактильного элемента кардиомиоцитов, однако его эффект опосредован экспрессией провоспалительных цитокинов [24]. Вероятно, что указанные процессы опосредуют потенцирующее влияние гиперурикемии как в отношении асимптомного атерогенеза, так и риска возникновения атеротромботических событий [12, 21, 53, 58]. Но имеются данные, что основным источником избыточной экспрессии ксантиноксидазы в интимае и субинтимае артерий является накопление гликозаминогликанов вследствие нарушения апо-В-зависимого механизма транспорта липидов [59]. Какой из этих процессов первичный и играет ключевую роль в гиперактивации циркулирующей и локальной ксантиноксидазы, не вполне ясно. В то же время, существуют предположения, что МК может выступать в роли эндогенного антиоксиданта и сквенджер-ра свободных радикалов, играя своеобразную протективную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [19, 35].

Таким образом, с теоретической точки зрения гиперурикемия – это потенциальный прооксидантный фактор, модулирующий дисфункцию эндотелия, нарушающий энергомеханическую сопряженность контрактильного элемента кардиомиоцита, потенцирующий неблагоприятные эффекты других факторов сердечно-сосудистого риска, таких как гиперлипидемия, сахарный диабет, инсулинорезистентность, провоспалительная активация. С другой стороны, антиоксидантные свойства ксантиноксидазы и способность МК участвовать в процессе рецепции свободных радикалов в качестве редокс-системы определяют значение пары ксантиноксидаза – МК как внутриклеточного антиоксидантного буфера [53]. Этот гипотетический вывод получил название «гиперурикемический парадокс» уже после того, как в ряде завершенных испыта-

ний не удалось с рациональных позиций объяснить двойственность результатов клинических исследований, посвященных месту и роли гиперурикемии в модуляции сердечно-сосудистого риска [1] и потенциальным возможностям ингибиторов ксантиноксидазы: аллопуринола и оксипуринола [2, 9].

Предшествующие эпидемиологические исследования показали наличие ассоциативной взаимосвязи между уровнем МК в крови у представителей общей популяции и риском возникновения СН, артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца и мозгового ишемического инсульта [29, 32, 35, 55]. Причем величина сердечно-сосудистого риска повышается приблизительно на 21 % на каждый 1 мг/дл свыше 3,4 мг/дл концентрации МК [36, 41]. Необходимо отметить, что полученные данные не были неожиданностью, а скорее соответствовали существующим ожиданиям [17, 18]. Насколько плазменный уровень МК может быть использован в качестве суррогатного маркера риска у пациентов с документированной СН, предстояло установить.

Гиперурикемия не является облигатным признаком для больных хронической СН [16, 39, 61]. Повышение уровня МК в сыворотке крови (более 6 мг/дл для женщин и более 8 мг/дл для мужчин) пациентов с острой и хронической СН встречается достаточно часто и достигает 60 % среди госпитализированных больных с декомпенсированной СН [25]. Вместе с тем, частота выявления этого феномена в когорте лиц с СН, требующих трансплантации сердца, существенно ниже (около 21 %) [37]. По данным исследования Multiple Risk Factor Interventional Trial, среднее содержание МК в плазме крови пациентов с документированной СН составляет 6,88 мг/дл [14]. Необходимо отметить, что чаще всего повышение уровня МК в популяции больных СН встречается при ряде сопутствующих коморбидных состояний, таких как протеинурия, редукция СКФ, гипертрофия левого желудочка, изолированная гипертриглицеридемия, а также при длительном приеме β -адреноблокаторов [61]. В последнем случае не ясно, является ли этот феномен результатом фармакологической блокады β -адренорецепторов или представляет собой статистическую ошибку выборки, возникающую вследствие назначения более активного лечения более тяжелым больным. В любом случае, гиперурикемия ассоциируется с высо-

ким риском как возникновения впервые выявленной хронической СН (относительный риск (ОР) 1,67; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,21–2,32), так и декомпенсации последней (ОР 0,21; 95 % ДИ 0,08–0,55). Ранее предполагали, что описанный феномен может иметь этнические причины. Однако впоследствии, когда аналогичные данные были получены в японской популяции в исследовании JCARE-CARD, от подобной идеи отказались [28]. Вместе с тем, предположение о ятрогенном влиянии на вероятность возникновения гиперурикемии в популяции пациентов с документированной хронической клинически выраженной СН нашло свое подтверждение, поскольку длительный прием некоторых диуретиков теоретически мог способствовать повышению уровня МК в крови. Однако впоследствии оказалось, что рутинное применение петлевых и тиазидных диуретиков способствует повышению риска манифестации гиперурикемии в когорте лиц без СН (ОР 3,32; 95 % ДИ 3,06–3,61), тогда как использование последних у больных с документированной СН не приводит к подобному феномену (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,35–0,44) [28]. С другой стороны, для гиперурикемии, документированной в когорте пациентов с клинически выраженной СН, доказано существование позитивной ассоциации с концентрацией мозгового натрийуретического пептида, С-реактивного протеина и давления заклинивания в легочной артерии [45, 46, 62], а также функциональным классом СН и выраженностью депрессии [1, 3, 36]. Все это создавало впечатление о том, что гиперурикемия выступает атрибутом тяжести дисфункции миокарда и может негативно ассоциироваться с вероятностью выживания.

Действительно, последующие исследования подтвердили правомерность данной концепции. Так, у больных СН гиперурикемия позитивно коррелирует с величиной общей смертности и потребности в госпитализации вследствие прогрессирования хронической СН (соответственно ОР 1,44; 95 % ДИ 1,12–1,85; P=0,005 и ОР 1,27; 95 % ДИ 1,02–1,58; P=0,031) [25]. При этом подобную ассоциацию регистрируют у пациентов с СН независимо от функционального класса СН и величины фракции выброса левого желудочка [30], а также вне непосредственной связи с различными предсуществующими коморбидными состояниями (таблица). В ходе проведения исследования

Таблица
Относительный риск возникновения СН в когортах пациентов с гиперурикемией*

Группы пациентов	n	ОР на каждый 1 мг/дл увеличения концентрации МК в плазме	
		М	95 % ДИ
Пациенты с документированной нефропатией	3587	1,3	1,10–1,50
Пациенты, не принимающие антигипертензивные средства	3677	1,20	1,01–1,44
Пациенты, не получающие диуретики	3639	1,20	1,00–1,41
Пациенты без сахарного диабета	3517	1,28	1,01–1,52
Пациенты без документированного метаболического синдрома	3765	1,26	1,07–1,47

Примечание. * Результаты мультивариантного анализа Framingham Offspring Cohort. Модифицировано из работы E. Krishnan (2009) [33].

Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation study гиперурикемия у лиц с тяжелой хронической СН тесно ассоциировалась с показателем общей смертности (ОР 1,35, 95 % ДИ 1,07–1,72; P=0,01) [60].

Все эти сведения инициировали проверку предположения о благоприятном влиянии ингибиторов ксантиноксидазы, облигатно снижающих уровень циркулирующей МК в крови, относительно выживаемости и величины сердечно-сосудистого риска у пациентов с СН. Тем более что ранее в ряде клинических исследований, не обладающих высокой статистической мощностью, благоприятный терапевтический профиль этих лекарственных средств у больных различными сердечно-сосудистыми заболеваниями был уже установлен, хотя органопротекторный эффект удавалось доказать далеко не всегда [47, 48, 49, 50, 52, 54].

Несколько специально спланированных рандомизированных клинических исследований продемонстрировали перспективность применения ингибиторов ксантиноксидазы с целью редукации уровня МК в крови больных СН при приемлемом уровне безопасности. При этом использование аллопуринола позволяло существенно улучшить отдаленный прогноз за счет редукации частоты возникновения атеротромботических событий, случаев прогрессирования СН, повлекших за собой неотложную госпитализацию и/или смерть [13, 26, 34, 40, 60]. Однако

однозначность интерпретации полученных данных оказалась не абсолютной. В большинстве этих исследований принимали участие пациенты с гиперурикемией и различными сопутствующими коморбидными состояниями, в том числе и метаболическим синдромом. Последний мог оказывать самостоятельное влияние на отдаленный прогноз. Поскольку гиперурикемия представлялась как независимый фактор сердечно-сосудистого риска, то зависимость клинической результативности аллопуринола от наличия исходной гиперинсулинемии выглядело как сюрприз. Действительно, что в ходе проведения исследования Cardiovascular Health Study удалось установить, что негативное влияние гиперурикемии на клинические исходы в когорте больных СН регистрируют при отсутствии гиперинсулинемии, тогда как при наличии последней подобной зависимости не установлено [15]. По предположению авторов, обнаруженный ими феномен свидетельствует о том, что инициальная причина негативного влияния гиперурикемии на клинические исходы – именно нарушение почечной экскреции последней, тогда как повышение синтеза ксантиноксидазы, наблюдаемое при гиперинсулинемии, исключает такую возможность. Это, в частности, означает, что гиперурикемия в большей мере является маркером почечной дисфункции и, вероятно, может быть лишена независимого влияния на отдаленный прогноз [33, 42]. Однако подобный вывод противоречит данным, полученным в ходе других клинических исследований, посвященных этому вопросу [2, 28, 57]. Интересно, что E. Krishnan [33] также пришел к выводам, не совпадающим с мнением R.V. Desai и соавторов [15], обнаружив, что повышение уровня МК в крови более 6,3 мг/дл приводит к более чем 6-кратному увеличению риска возникновения СН и смерти вследствие прогрессирования последней по сравнению с тем пациентами, у которых содержание МК было ниже 3,4 мг/дл. При этом подобная ассоциация сохранялась и у больных с метаболическим синдромом, для которых гиперинсулинемия – это облигатный дефинирующий признак.

Необходимо отметить, что гиперурикемия сохраняет свое влияние на риск возникновения неблагоприятных клинических исходов у пациентов с СН пожилого и старческого возраста независимо от использования ингибиторов ксантиноксидазы [22, 38, 51]. Однако, по дан-

ном O.J. Ekundayo и соавторов [22], в этой популяции она утрачивает свое значение как предиктор возникновения общей смерти и фактор риска атеротромботических событий. Вместе с тем, авторы отметили, что ассоциативную взаимосвязь между гиперурикемией и случаями СН обнаруживают только в когортах лиц с нормальной СКФ (ОР 1,23; 95 % ДИ 1,02–1,49; P=0,031), без АГ (ОР 1,31; 95 % ДИ 1,03–1,66; P=0,030), не получающих тиазидные диуретики (ОР 1,20; 95 % ДИ 1,01–1,42; P=0,044) и без гиперинсулинемии (ОР 1,35; 95 % ДИ 1,06–1,72; P=0,013). При этом существуют и противоположные наблюдения [38].

В целом, исследования в этом направлении показали, что гиперурикемию в когорте больных с острой и хронической СН можно рассматривать как независимый предиктор неблагоприятного клинического исхода, включая потребность в выполнении трансплантации сердца [4, 18, 44, 60]. Интересно, что для пациентов, перенесших процедуру реваскуляризации, включая аортокоронарное шунтирование, а также трансплантацию сердца, гиперурикемия сохраняет свое значение как маркер высокого периоперативного риска возникновения сердечно-сосудистых событий, включая острую СН, и негативно ассоциируется с показателем 30-дневной смертности [8, 18, 20]. По данным M.M. Kittleson и соавторов [31], гиперурикемию рассматривают в качестве предиктора манифестации васкулопатии трансплантата как индикатора реакции раннего отторжения последнего в когорте больных, перенесших трансплантацию сердца (ОР 6,11; 95 % ДИ 1,47–25,5; P=0,013). При этом между уровнем МК и риском возникновения стеноза венечных артерий трансплантата установлена прямая взаимосвязь. Авторы полагают, что гиперурикемию также можно использовать с целью идентификации лиц с высоким риском формирования дистального стеноза субэпикардальных венечных артерий трансплантата (ОР 4,60; 95 % ДИ 1,34–15,8; P=0,015) [31].

Таким образом, отношение к гиперурикемии как к маркеру риска возникновения и прогрессирования СН далеко не однозначное, что и выразилось в появлении гипотезы о так называемом «гиперурикемическом» парадоксе [9, 41]. Этот факт в большей мере характеризует отсутствие согласованного мнения о необходимости использования гиперурикемии как вторичной суррогатной конечной точки при лечении боль-

ных СН и характере самостоятельного влияния элевации уровня МК в крови пациентов с острой и клинически выраженной хронической СН на отдаленный прогноз, чем с реальным дефицитом знаний по этому вопросу [1, 2]. Тем не менее, большинство исследователей не склонны доверять сиюминутным спекуляциям и продолжают считать, что в общей популяции как для мужчин, так и для женщин повышение уровня МК в крови является фактором риска возникновения общей и сердечно-сосудистой смерти, а также предиктором развития мозгового ишемического инсульта и СН [4, 11]. Тем не менее, для пациентов с АГ, метаболическим синдромом и сахарным диабетом роль гиперурикемии все же должна быть уточнена в специально спланированных исследованиях с большей статистической мощностью [5, 11, 17].

Література

1. Alderman M., Redfern J.S. Serum uric acid – a cardiovascular risk factor? // *Ther. Umsch.* – 2004. – Vol. 61 (9). – P. 547–552.
2. Alimonda A.L., Núñez J., Núñez E. et al. Hyperuricemia in acute heart failure. More than a simple spectator? // *Eur. J. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 20 (1). – P. 74–79.
3. Angermann C.E., Gelbrich G., Störk S. et al. Competence Network Heart Failure // *Int. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 147 (1). – P. 66–73.
4. Anker S.D., Doehner W., Rauchhaus M. et al. // *Circ.* – 2003. – Vol. 107 (15). – P. 1991–1997.
5. Bauer J.A., Moffatt-Bruce S.D., Elton T.S., Feldman D. Purine metabolism in heart failure: oxidant biology and therapeutic indications // *Congest. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 14 (5). – P. 283–284.
6. Bergamini C., Ciccoira M., Rossi A., Vassanelli C. Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11 (5). – P. 444–452.
7. Bhandari S. Risk factors and metabolic mechanisms in the pathogenesis of uraemic cardiac disease. *Front // Biosci.* – 2011. – Vol. 16. – P. 1364–1387.
8. Bonet L.A. Predictors of mortality following heart transplantation: Spanish Registry of Heart Transplantation 1984–2001 // *Transplant. Proc.* – 2003. – Vol. 35 (5). – P. 1946–1950.
9. Bowker P. The significance of asymptomatic hyperuricaemia // *N. Z. Med. J.* – 2002. – Vol. 115 (1163). – P. U211.
10. Caldeira J., Belle V., Asso M. et al. Analysis of the electron paramagnetic resonance properties of the [2Fe-2S]¹⁺ centers in molybdenum enzymes of the xanthine oxidase family: assignment of signals I and II // *Biochem.* – 2000. – Vol. 39. – P. 2700–2707.
11. Chen J.H., Chuang S.Y., Chen H.J. et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study // *Arthritis. Rheum.* – 2009. – Vol. 61 (2). – P. 225–232.
12. Corry D.B., Tuck M.L. Uric acid and the vasculature // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2006. – Vol. 8 (2). – P. 116–119.
13. De Angelis S., Noce A., Di Renzo L. et al. Is rasburicase an effective alternative to allopurinol for management of hyperuricemia in renal failure patients? A double blind-randomized study // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2007. – Vol. 11 (3). – P. 179–184.
14. De Oliveira E.P., Burini R.C. High plasma uric acid concentration: causes and consequences // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2012. – Vol. 4. – P. 12.
15. Desai R.V., Ahmed M.I., Fonarow G.C. et al. Effect of serum insulin on the association between hyperuricemia and incident heart failure // *Amer. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 106 (8). – P. 1134–1138.
16. Doehner W., Anker S.D. Uric acid in chronic heart failure // *Semin. Nephrol.* – 2005. – Vol. 25 (1). – P. 61–66.
17. Doehner W., Springer J., Landmesser U. et al. Uric acid in chronic heart failure – current pathophysiological concepts // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10 (12). – P. 1269–1270.
18. Doehner W., von Haehling S., Anker S.D. Uric acid as a prognostic marker in acute heart failure – new expectations from an old molecule // *Eur. J. Heart Fail.* – 2007. – Vol. 9 (5). – P. 437–439.
19. Duan X., Ling F. Is uric acid itself a player or a bystander in the pathophysiology of chronic heart failure? // *Med. Hypotheses.* – 2008. – Vol. 70 (3). – P. 578–581.
20. Dunkelgrun M., Welten G.M., Goei D. et al. Association between serum uric acid and perioperative and late cardiovascular outcome in patients with suspected or definite coronary artery disease undergoing elective vascular surgery // *Amer. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102 (7). – P. 797–801.
21. Edwards N.L. The role of hyperuricemia in vascular disorders // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 21 (2). – P. 132–137.
22. Ekundayo O.J., Dell'Italia L.J., Sanders P.W. et al. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: a propensity-matched study // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 142 (3). – P. 279–287.
23. Enroth C., Eger B.T., Okamoto K. et al. Crystal structure of bovine milk xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase: structure based mechanism of conversion // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97. – P. 10723–10728.
24. Ferdinandy P., Danial H., Ambrus I. et al. Peroxynitrite is a major contributor to cytokine-induced myocardial contractile failure // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 87. – P. 241–247.
25. Filippatos G.S., Ahmed M.I., Gladden J.D. et al. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32 (6). – P. 712–720.
26. George J. Letter by George regarding article, «Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled cross-over preliminary study» // *Circ. Heart Fail.* – 2010. – Vol. 3 (3). – P. e10.
27. Godber B.L., Doel J.J., Goult T.A. et al. Suicide inactivation of xanthine oxidoreductase during reduction of inorganic nitrite to nitric oxide // *Biochem. J.* – 2001. – Vol. 358. – P. 325–333.
28. Hamaguchi S., Furumoto T., Tsuchihashi-Makaya M. et al., for the JCARE-CARD Investigators. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure // *Int. J. Cardiol.* – 2010 [Epub ahead of print].
29. Iwashima Y., Horio T., Kamide K. et al. Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension // *Hypertens.* – 2006. – Vol. 47 (2). – P. 195–202.
30. Jankowska E.A., Ponikowska B., Majda J. et al. Hyperuricaemia predicts poor outcome in patients with mild to moderate chronic heart failure // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 115 (2). – P. 151–155.
31. Kittleson M.M., Bead V., Fradley M. et al. Elevated uric acid levels predict allograft vasculopathy in cardiac transplant recipients // *J. Heart Lung. Transplant.* – 2007. – Vol. 26 (5). – P. 498–503.
32. Kojima S., Sakamoto T., Ishihara M. et al. Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction (the Japanese Acute Coronary Syndrome Study) // *Amer. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 96 (4). – P. 489–495.
33. Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure // *Circ. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 2 (6). – P. 556–562.
34. Lee B.E., Toledo A.H., Anaya-Prado R. et al. Allopurinol, xan-

- thine oxidase, and cardiac ischemia // J. Investig. Med. – 2009.– Vol. 57 (8).– P. 902–909.
35. Lippi G., Montagnana M., Franchini M. et al. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease // Clin. Chim. Acta. – 2008.– Vol. 392 (1–2).– P. 1–7.
36. Martínez A., González A., Cerda C. et al. Prognostic value of hyperuricemia in chronic heart failure // Rev. Med. Chil. – 2004.– Vol. 132 (9).– P. 1031–1036.
37. Moro J., Almenar L., Mart nez-Dolz L. et al. Ezetimibe in heart transplantation: initial experience // Transplant. Proc. – 2007.– Vol. 39 (7).– P. 2389–2392.
38. Niizeki T., Takeishi Y., Arimoto T. et al. Hyperuricemia associated with high cardiac event rates in the elderly with chronic heart failure // J. Cardiol. – 2006.– Vol. 47 (5).– P. 219–228.
39. Ochiai M.E., Barretto A.C., Oliveira M.T. Jr. et al. Uric acid renal excretion and renal insufficiency in decompensated severe heart failure // Eur. J. Heart Fail. – 2005.– Vol. 7 (4).– P. 468–474.
40. Ogino K., Kato M., Furuse Y. et al. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study // Circ. Heart Fail. – 2010.– Vol. 3 (1).– P. 73–81.
41. Oh J., Won H.Y., Kang S.M. Uric acid and cardiovascular risk // N. Engl. J. Med. – 2009.– Vol. 360 (5).– P. 539–540.
42. Olivero J.J., Nguyen P.T., Olivero J.J. Chronic kidney disease: a marker of cardiovascular disease // Methodist Debakey Cardiovasc. J. – 2009.– Vol. 5 (2).– P. 24–29.
43. Pacher P., Nivorozhkin A., Szabó C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol // Pharmacol. Rev. – 2006.– Vol. 58 (1).– P. 87–114.
44. Pascual-Figal D.A., Hurtado-Martínez J.A., Redondo B. et al. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients // Eur. J. Heart Fail. – 2007.– Vol. 9 (5).– P. 518–524.
45. Pinelli M., Bindi M., Filardo F.P. et al. Serum uric acid levels correlate with left ventricular ejection fraction and systolic pulmonary artery pressure in patients with heart failure // Recent Prog. Med. – 2007.– Vol. 98 (12).– P. 619–623.
46. Pinelli M., Bindi M., Moroni F., Castiglioni M. Relationship between serum uric acid levels and urinary albumin excretion in patients with heart failure // Acta. Cardiol. – 2008.– Vol. 63 (2).– P. 191–195.
47. Pitt R.M., McKelvey T.G., Saenger J.S. et al. A tungsten-supplemented diet delivered by transplacental and breast-feeding routes lowers intestinal xanthine oxidase activity and affords cytoprotection in ischemia-reperfusion injury to the small intestine // J. Pediatr. Surg. – 1991.– Vol. 26.– P. 930–935.
48. Puett D.W., Forman M.B., Cates C.U. et al. Oxypurinol limits myocardial stunning but does not reduce infarct size after reperfusion // Circ. – 1987.– Vol. 76.– P. 678–686.
49. Rashid M.A., William-Olsson G. Influence of allopurinol on cardiac complications in open heart operations // Ann. Thorac. Surg. – 1991.– Vol. 52.– P. 127–130.
50. Reimer K.A., Jennings R.B. Failure of the xanthine oxidase inhibitor allopurinol to limit infarct size after ischemia and reperfusion in dogs // Circ. – 1985.– Vol. 71.– P. 1069–1075.
51. Rondinini L., Coceani M., Borelli G. et al. Survival and hospitalization in a nurse-led domiciliary intervention for elderly heart failure patients // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). – 2008.– Vol. 9 (5).– P. 470–475.
52. Shadid M., Van Bel F., Steendijk P. et al. Pretreatment with allopurinol in cardiac hypoxic-ischemic reperfusion injury in newborn lambs exerts its beneficial effect through afterload reduction // Basic Res. Cardiol. – 1999.– Vol. 94.– P. 23–30.
53. Strazzullo P., Puig J.G. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk? // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2007.– Vol. 17 (6).– P. 409–414.
54. Stull L.B., Leppo M.K., Szweda L. et al. Chronic treatment with allopurinol boosts survival and cardiac contractility in murine postischemic cardiomyopathy // Circ. Res. – 2004.– Vol. 95.– P. 1005–1011.
55. Sundström J., Sullivan L., D'Agostino R.B. et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence // Hypertens. – 2005.– Vol. 45 (1).– P. 28–33.
56. Terada L.S., Radisavljevic Z., Mahr N.N., Jacobson E.D. Xanthine oxidase decreases production of gut wall nitric oxide // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1997.– Vol. 216.– P. 410–413.
57. Thanassoulis G., Brophy J.M., Richard H., Pilote L. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes // Arch. Intern. Med. – 2010.– Vol. 170 (15).– P. 1358–1364.
58. Wasserman A., Shnell M., Boursi B., Guzner-Gur H. Prognostic significance of serum uric acid in patients admitted to the Department of Medicine // Amer. J. Med. Sci. – 2010.– Vol. 339 (1).– P. 15–21.
59. Wilkins E.G., Rees R.S., Smith D. et al. Identification of xanthine oxidase activity following reperfusion in human tissue // Ann. Plast. Surg. – 1993.– Vol. 31.– P. 60–65.
60. Wu A.H., Ghali J.K., Neuberg G.W. et al. Uric acid level and allopurinol use as risk markers of mortality and morbidity in systolic heart failure // Amer. Heart J. – 2010.– Vol. 160 (5).– P. 928–933.
61. Yamamoto Y., Matsubara K., Igawa G. et al. Status of uric acid management in hypertensive subjects // Hypertens. Res. – 2007.– Vol. 30 (6).– P. 549–554.
62. Zhang Y.H., Lü R., Zhao X.Y. et al. Association of serum uric acid, plasma NT-proBNP, Hs-C reactive protein and invasive hemodynamic parameters in patients with heart failure // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. – 2009.– Vol. 37 (2).– P. 126–129.

Поступила 14.12.2012 г.

Прогностична цінність асимптомної гіперурикемії у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю

О.Є. Березін, О.О. Кремзер

Запорізький державний медичний університет

Охарактеризовано прогностичне значення гіперурикемії як маркера серцево-судинного ризику в загальній популяції та пацієнтів з документованою серцевою недостатністю. Наведено дані основних проспективних і клінічних досліджень, присвячених цьому питанню. Обговорюються дискусабельні питання взаємозв'язку між гіперурикемією та традиційними чинниками серцево-судинного ризику.

Ключові слова: гіперурикемія, серцево-судинний ризик, серцева недостатність, клінічні наслідки, прогноз.

Prognostic value of asymptomatic hyperuricemia in patients with chronic heart failure

A.E. Berezin, A.A. Kremzer

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Predictive value of hyperuricemia as marker of cardiovascular risk in general population and in patients with documented heart failure is reviewed. Basic and clinical prospective studies regarding this issue are analyzed. Contradictory issues with respect to interrelationship between hyperuricemia and some traditional cardiovascular risk factors are considered.

Key words: *hyperuricemia, cardiovascular risk, heart failure, prognosis.*