

Роль гіперурикемії в розвитку серцево-судинних захворювань

Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова, А.С. Крилова

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

У статті представлені свіжі дані щодо значення гіперурикемії, а також активності власне ксантинооксидази в патогенезі розвитку таких серцево-судинних захворювань, як артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, інфаркт міокарда, спричинених значним зростанням гіперурикемії в останні роки (за даними епідеміологічних досліджень США, 2007–2008 рр.). Показана важливість ефективного контролю рівня сечової кислоти у зниженні загальної та серцево-судинної смертності, серцевої недостатності, фібриляції передсердь та інших хронічних захворювань серця. Доведена важливість селективного блокування ксантинооксидази у зниженні рівня сечової кислоти, особливо в разі високих показників, зокрема при недостатності функції нирок, а також у запобіганні розвитку ендотеліальної дисфункції.

Ключові слова: гіперурикемія, серцево-судинна патологія, ксантинооксидаза, фебуксостат, алопуринол.

Гіперурикемія – це порушення метаболізму сечової кислоти (СК) із підвищенням її рівня у плазмі крові понад 360 мкмоль/л у чоловіків і 320 мкмоль/л у жінок. Гіперурикемія може формувати клінічно виражену подагру [1].

Епідеміологічні та експериментальні дослідження протягом більше 10 років показали, що гіперурикемія не тільки є фактором ризику розвитку подагри і нефролітіазу, а й часто супроводжується артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом 2-го типу, ожирінням, метаболічним синдромом, хронічною хворобою нирок і серцево-судинними захворюваннями. Крім того, така коморбідна патологія, як ниркова недостатність або інсулінорезистентність, призводить до підвищення рівня СК у сироватці крові, тим самим сприяючи розвитку подагри [10, 39] (рис. 1).

Окремі дослідження показали, що СК (як антиоксидант) є біологічно активним компонентом, але може індукувати оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію, запалення і вазоспазм. СК забезпечує 60–70 % всієї антиоксидантної ємності плазми крові. Високий рівень СК обумов-

лює нейропротекторний ефект у центральній нервовій системі й водночас запальні та нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Паркінсона, розсіяний склероз, неврит зорового нерва. Така «подвійна» роль СК характеризується окремим терміном – «парадокс СК».

Останніми роками значно зросла поширеність гіперурикемії у світі, про що свідчать епідеміологічні дослідження, проведені у США у 1988–1994, 2007–2008 рр. [43] (рис. 2).

Гіперурикемія [22]: передує і сприяє розвитку АГ, цукрового діабету 2-го типу, відзначається у 26 % пацієнтів з АГ (частота збільшується до 58 % у тих, хто отримує антигіпертензивну терапію), розвивається у 1/3 пацієнтів, які отримують діуретики, може обумовлювати розвиток патології серця. Гіперурикемія збільшує ризик виникнення АГ (у 2–3 рази за 5–7 років), пошкодження нирок (у 5 разів за 2 роки при рівні СК у плазмі крові > 330 мкмоль/л), прогресування ІgА-нефропатії, асоціюється із синдромом обструктивного апное уві сні, судинними захворюваннями (сонних, периферичних та коронарних артерій), інсультом та судинною деменцією, преєклампсією, запальним

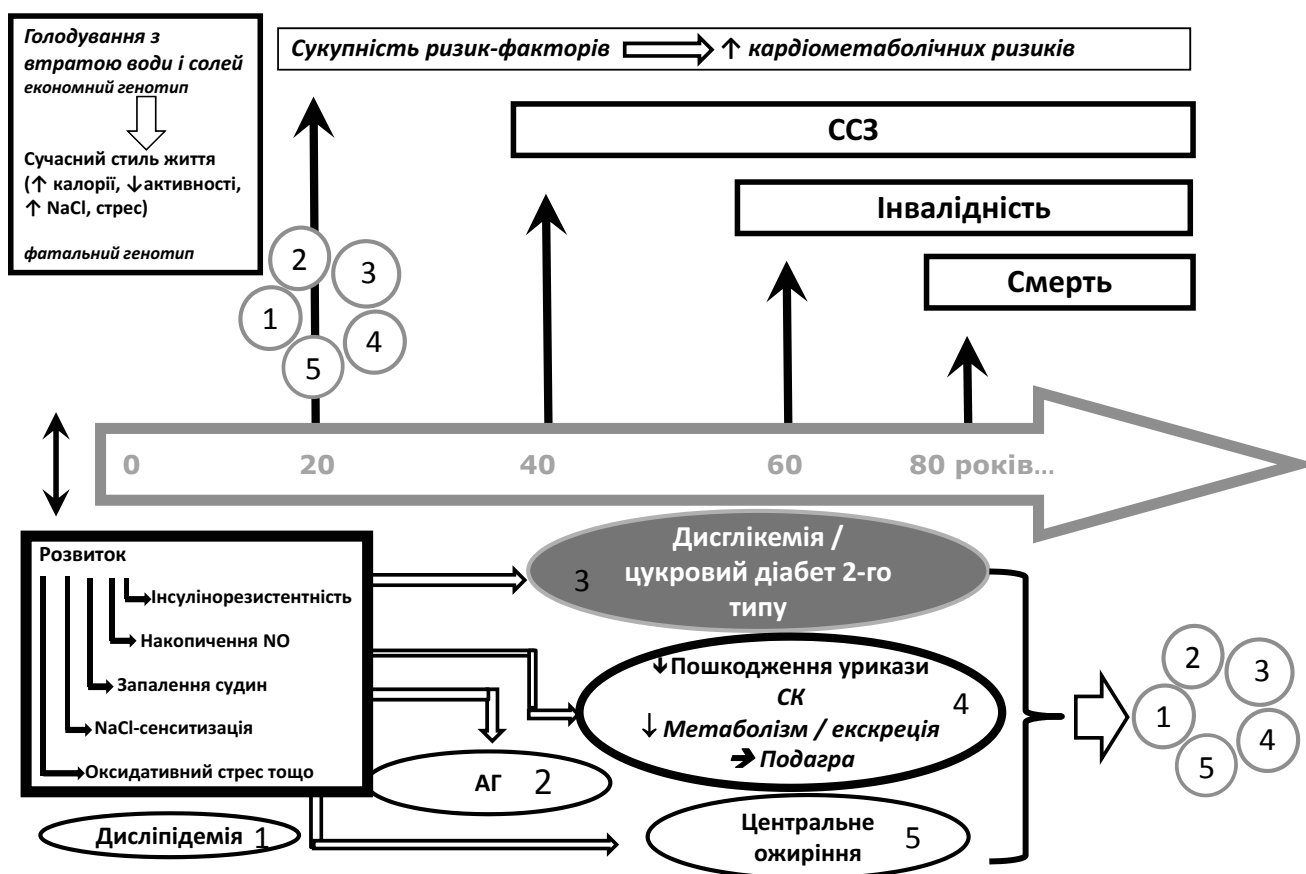


Рис. 1. Взаємозв’язок гіперурикемії з метаболічним синдромом (адаптовано з F. Viazzi та співавт., 2014; doi: 10.1016/j.numecd.2014.01.018).

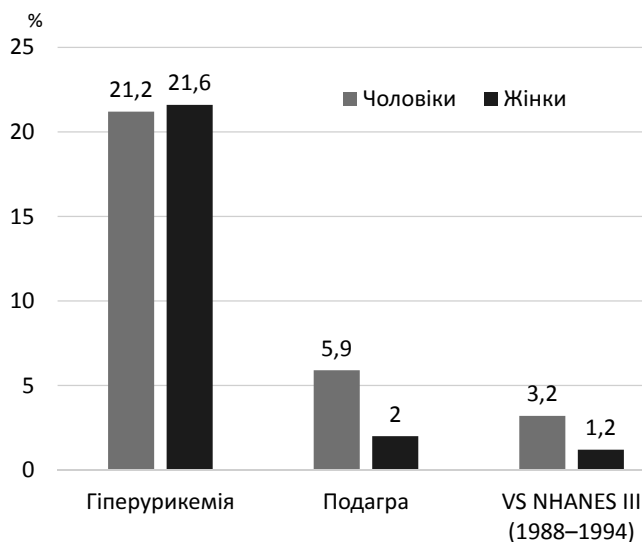


Рис. 2. Частота гіперурикемії у США у 2007–2008 рр. [43]. NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) – Національне дослідження стану здоров’я та харчування.

процесом, ендотеліальною дисфункцією, окислативним стресом, статтю і расовою приналежністю (жінки в період постменопаузи, негроїдної раса) (табл. 1, рис. 3).

Чому ж у людей розвиваються гіперурикемія і подагра?

Основним джерелом СК в організмі є її синтез за участю ферменту ксантиноксидази (КО) у процесі метаболізму білків (пуринів). Типів КО безліч. Більшість із них відповідають за фізіологічні процеси розпаду білка. Окремі КО можуть із різних причин виявляти надмірну активність (наприклад, КО печінки, що може бути пов’язано з генетичною схильністю до її гіперактивності в окремих осіб) і викликати стійке підвищення рівня СК. Також рівень СК може зростати при патологічних процесах, що супроводжуються масивною загибеллю клітин і тканин, наприклад при лейкемії, лімфомі, внаслідок хіміотерапії і променевої терапії при онкологічних захворюваннях. В окремих випадках таке підвищення СК може навіть провокувати напад подагри.

Таблиця 1

Захворювання, пов'язані з гіперурикемією (за даними NHANES 2007–2008 рр., Y. Zhu та співавт., 2011) [43]

Показник	Подагра	Гіперурикемія (без подагри)
Артеріальна гіпертензія	74 %	47 %
Швидкість клубочкової фільтрації	71 %	70 %
Ожиріння	52 %	54 %
Цукровий діабет	26 %	12 %
Інфаркт міокарда	14 %	4 %
Порушення мозкового кровообігу	10 %	5 %

Інший механізм розвитку гіперурикемії – порушення екскреції СК нирками. Це можливо при різній первинній або вторинній патології нирок. Що стосується первинної патології нирок, то слід зробити акцент на генетично детермінованому дефекті ураттранспортного білка (UTP)-4, який відповідає за зворотне захоплення СК у петлі Генле. Відповідно при його гіперактивності створюються умови для надлишкового накопичення СК у плазмі крові.

Можливі причини підвищення рівня СК представлені на *рис. 4*.

З огляду на те, що більшість КО виконують фізіологічну роль, при виборі препаратів блокувальників КО для контролю гіперурикемії слід віддавати безумовну перевагу селективним інгібіторам КО,

які беруть участь у надмірному синтезі СК. Останні переважно синтезуються в печінці.

Алопуринол, будучи пролікамом, трансформується в організмі в оксипуринол – активну речовину. У процесі цього метаболізму, який також відбувається за участю КО, утворюється велика кількість вільних радикалів (reactive oxygen species – ROS). Вільні радикали також можуть спричинити дисфункцію ендотелію, що необхідно враховувати в пацієнтів із серцево-судинним ризиком (*рис. 5*).

При надлишку СК відбувається її фагоцитоз макрофагами. У результаті цього активуються інфламасоми, що сприяє активації інтерлейкіну (ІЛ) – ІЛ-1, ІЛ-1 β , яка призводить до запального процесу в тканинах з міграцією нейтрофільних лейкоцитів, а також до транслокації його в судини,



Рис. 3. Основні захворювання, які супроводжуються гіперурикемією і подагрою.

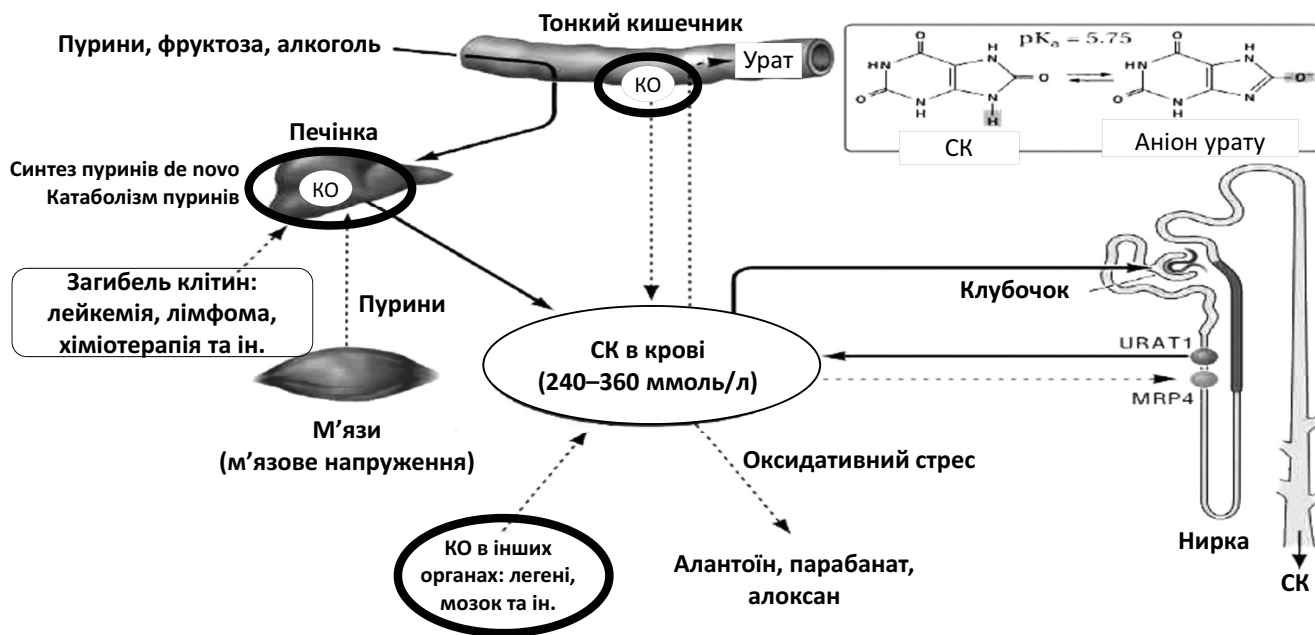


Рис. 4. Причини підвищення рівня сечової кислоти.

і це обумовлює розвиток дисфункції ендотелію [31] (рис. 6). Гіперурикемія призводить до розвитку субклінічної депозиції кристалів СК у тканинах, подагри, ураження нирок і приєднання серцево-судинної патології та підвищення рівня смертності (рис. 7).

СК безпосередньо має імуномодулювальну дію, яка інтегрується в каскад запалення, пов'язаний з артеріосклерозом і, як наслідок, із серцево-судинними захворюваннями [5, 41].

Подагра характеризується наявністю клінічного запалення, а також запалення в період між нападами (у результаті відкладення кристалів моноурату натрію), що може призводити до підвищеного ризику розвитку серцево-судинної патології в пацієнтів із подагрою [42].

Неспецифічне запалення відіграє головну роль при ішемічній хворобі серця, причому було виявлено, що підвищені рівні С-реактивного білка та ІЛ-6 пов'язані зі зростанням ризику розвитку

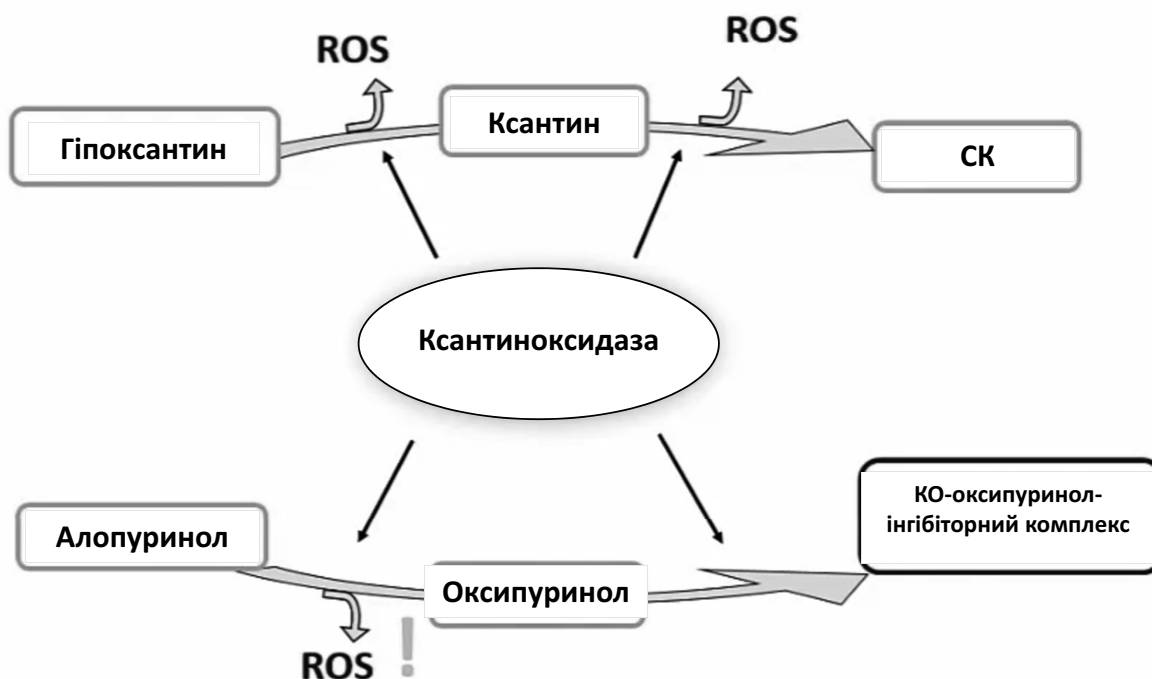


Рис. 5. Метаболізм сечової кислоти.

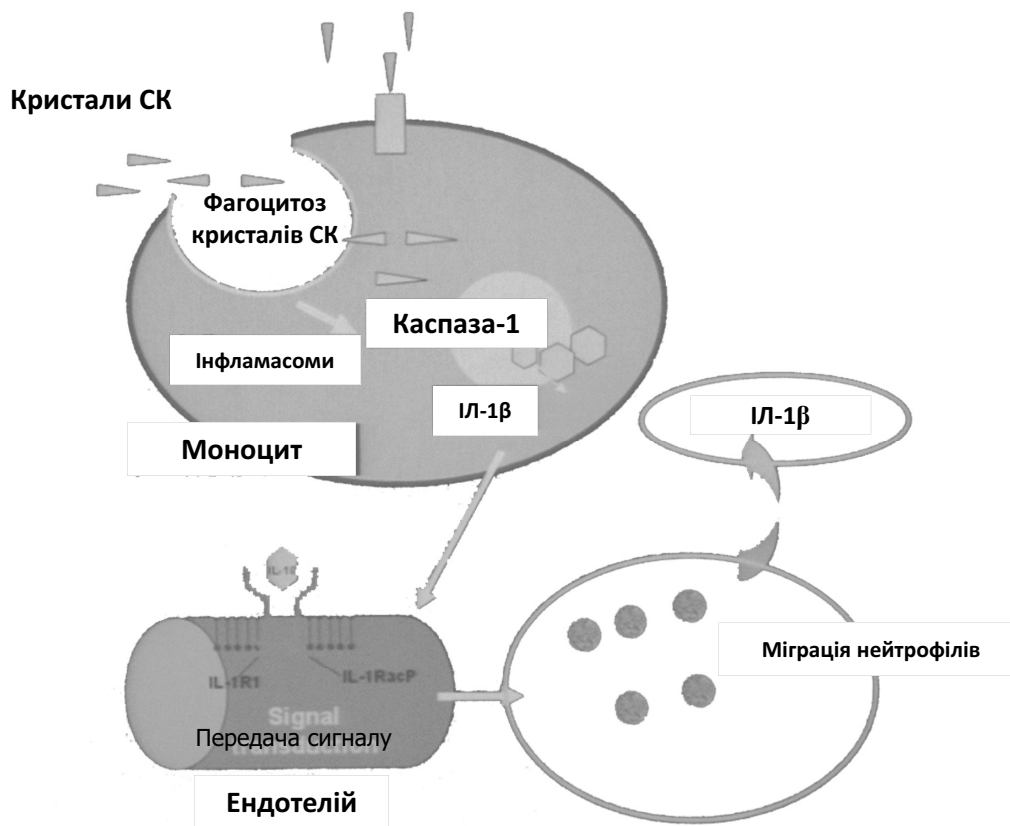


Рис. 6. Активізація інфламасом під впливом сечової кислоти [31].

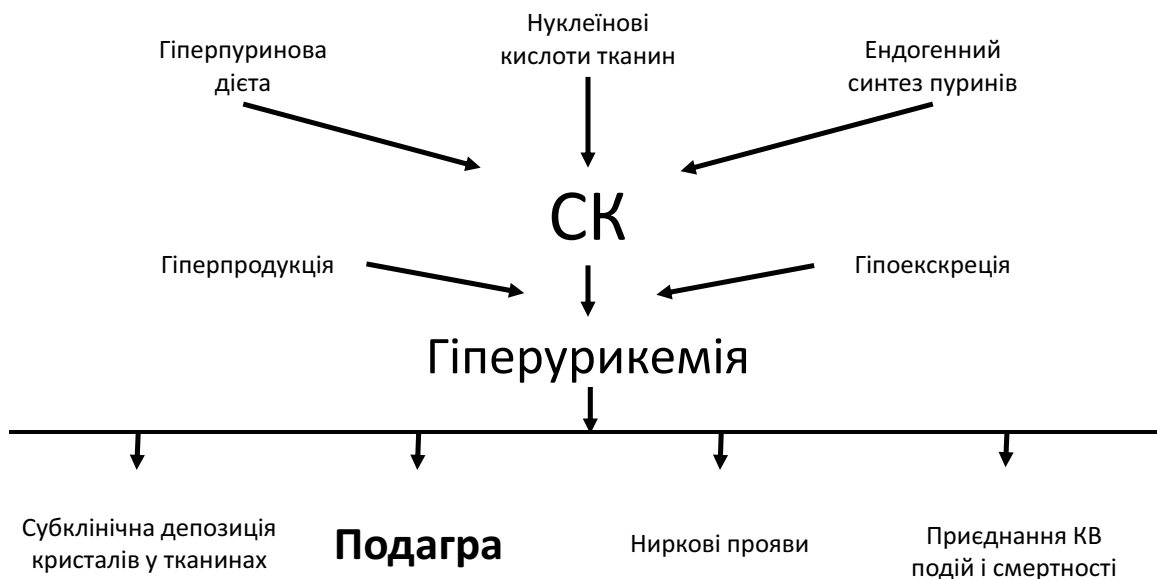


Рис. 7. Розвиток подагри і гіперурикемії.

серцево-судинної патології. Відомо, що кристали моноурату натрію активують інфламасому NLRP3, призводячи до збільшення рівнів ІЛ-1β і ІЛ-18, що характерно для гострих нападів подагри [18, 30]. Примітно, що холестерин активує ту ж інфламасому перед виникненням атеросклеротичних уражень. Асимптоматична гіперурикемія може також

індукувати розвиток прозапальних станів, корелює з підвищенням рівня низки маркерів запалення, таких як кількість лейкоцитів, С-реактивний білок, ІЛ-6, ІЛ-1, ІЛ-18 та фактор некрозу пухлини α [7, 40].

СК здатна регулювати критично важливі механізми запалення у клітинах гладенької мускулатури

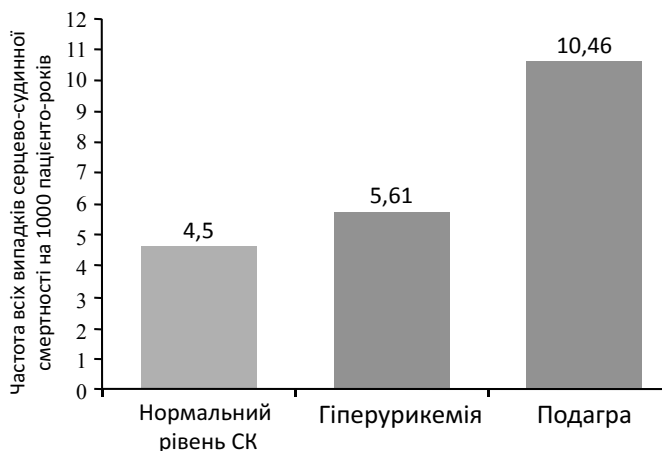


Рис. 8. Частота випадків серцево-судинної смертності на 1000 пацієнтів-років при гіперурикемії [24].

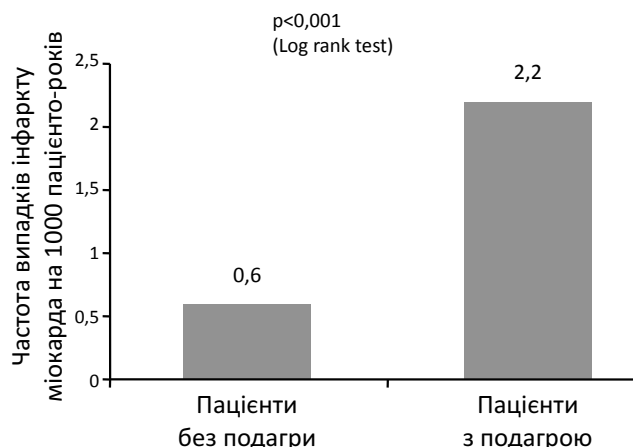


Рис. 9. Ризик розвитку інфаркту міокарда при гіперурикемії [25].



Рис. 10. Зв'язок між рівнем сечової кислоти та випадками артеріальної гіпертензії і фібриляції передсердь [15].

судин через активацію ядерного фактора κB і шляхів мітоген-активованої протеїнкінази [17].

У хворих з АГ підвищення рівня СК є незалежним предиктором зростання ризику виникнення серцево-судинних подій (у тому числі фатальних) і загальної смертності [26]. Частота випадків кардіоваскулярної смертності на 1000 пацієнтів-років при гіперурикемії – 5,61, за наявності подагри – 10,46 [24] (рис. 8). Гіперурикемія підвищує ризик розвитку інфаркту міокарда в пацієнтів з подагрою у 2,2 разу [25] (рис. 9).

Гіперурикемію відзначають у 26 % пацієнтів з АГ (показники підвищуються до 58 % в осіб, які застосовують антигіпертензивну терапію) [8]. Високий рівень СК асоціюється з гіршим контролем артеріального тиску.

Гіперурикемія індукує розвиток АГ за двома стадіями: на ранній стадії гіперурикемія активує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, знижує рівень оксиду азоту (NO), призводячи до вазоконстрикції, яку можна повернути шляхом застосування уратзнижувальної терапії. На другій стадії надходження СК у клітини гладенької мускулатури судин викликає проліферацію цих клітин, розвиток вторинного артеріосклерозу і порушення натрійурезу, призводячи до виникнення чутливої до солі АГ, яку неможливо вилікувати шляхом застосування уратзнижувальної терапії [32].

Гіперурикемія поширена в пацієнтів з ожирінням, цукровим діабетом та метаболічним синдромом. У результаті метааналізу даних 11 проспек-

Гіперурикемія

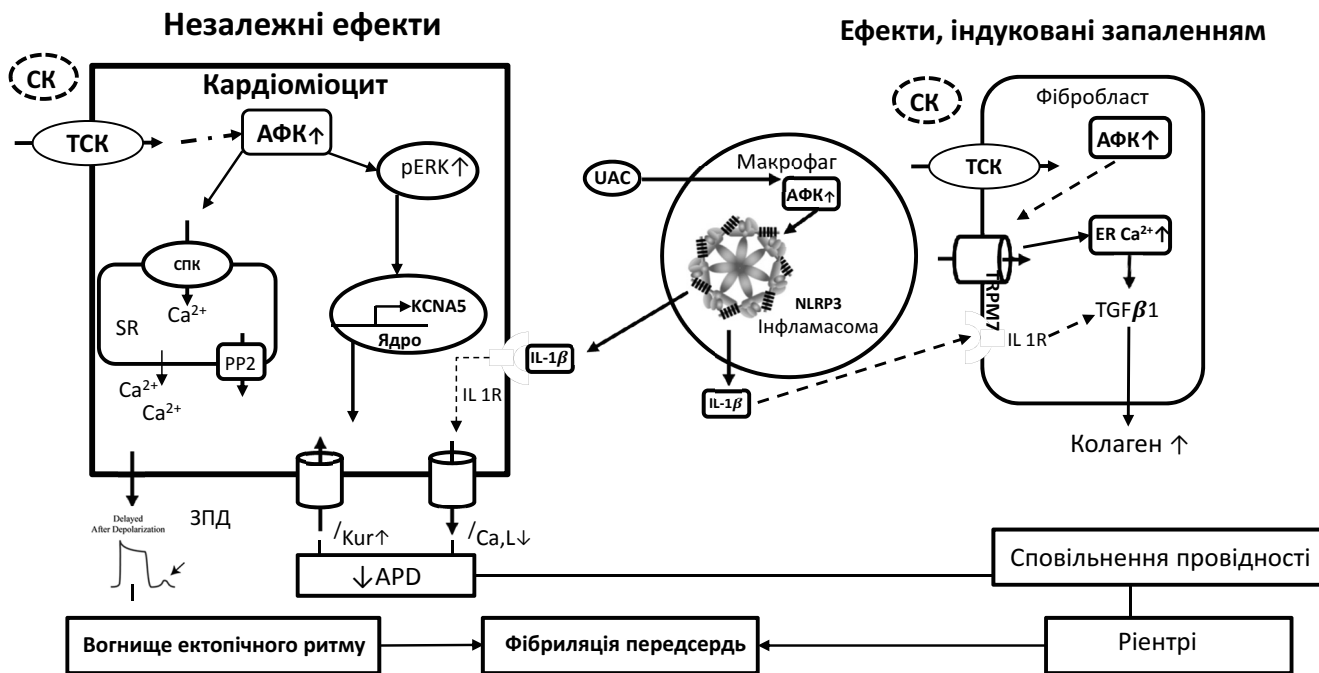


Рис. 11. Механізми розвитку фібриляції передсердь при гіперурикемії [19]. ТМК – транспортер СК; СПК – саркоплазматичний ретикулум; PP2 – рецептор рідоніну 2; pERC – протеїнкіназа ендоплазматичного ретикулуму; APD – тривалість потенціалу дії; ЗПД – затримка після деполяризації.

тивних досліджень на когортах (n=42 834) виявлено, що кожне підвищення рівня СК на 59,5 мкмоль/л (1 мг/дл) відповідає підвищенню ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу на 17% [3, 28, 37].

Крім того, гіперурикемія може призводити також до фібриляції передсердь [15, 19] (рис. 10, 11). Вільні радикали, які утворюються при синтезі СК за участю КО, призводять до розвитку і прогресування серцевої недостатності (СН) за



Рис. 12. Розвиток серцевої недостатності при гіперурикемії: значення КО-залежних вільних радикалів у патогенезі серцевої недостатності.

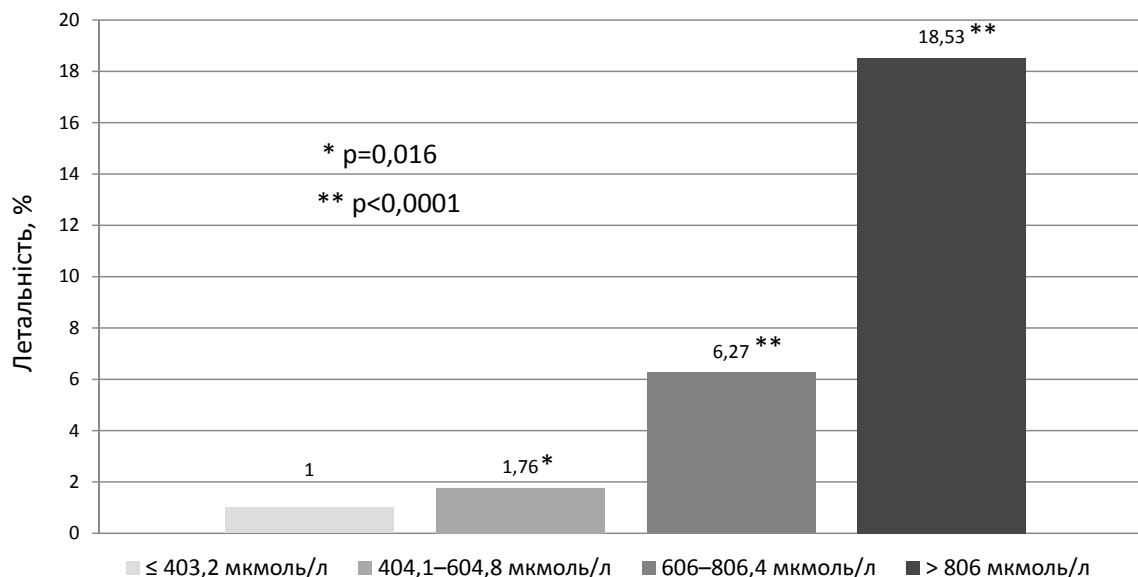


Рис. 13. Серцева недостатність: градуований зв'язок між рівнем сечової кислоти і летальністю [21].

рахунок зменшення перфузії міокарда, підвищення тону судин, що, своєю чергою, призводить до підвищення післянавантаження і зниження кровоплину в коронарних артеріях. Високий рівень вільних радикалів і прогресування на цьому тлі ендотеліальної дисфункції призводять до зниження скоротливості міокарда, замикаючи таким чином це зачароване коло прогресуванням СН (рис. 12).

Але прогресування СН пов'язане не тільки з гіперактивністю КО. Своєю чергою рівень СК визначає вираженість СН. Зокрема показано, що

підвищення рівня СК корелює з тяжкістю СН за NYHA [6, 21] (рис. 13, 14).

Найбільше підвищення серцево-судинної смертності при гіперурикемії > 660 мкмоль/л спостерігається в пацієнтів із СН і хронічними захворюваннями серця [25].

Слід зазначити, що підвищення ризику розвитку гіперурикемії при СН може бути викликано проведеним лікуванням з приводу самої СН. Так, застосування петльових діуретиків, ацетилсаліцилової кислоти в кардіопротекторних дозах призводить до порушення (уповільнення) екскреції СК

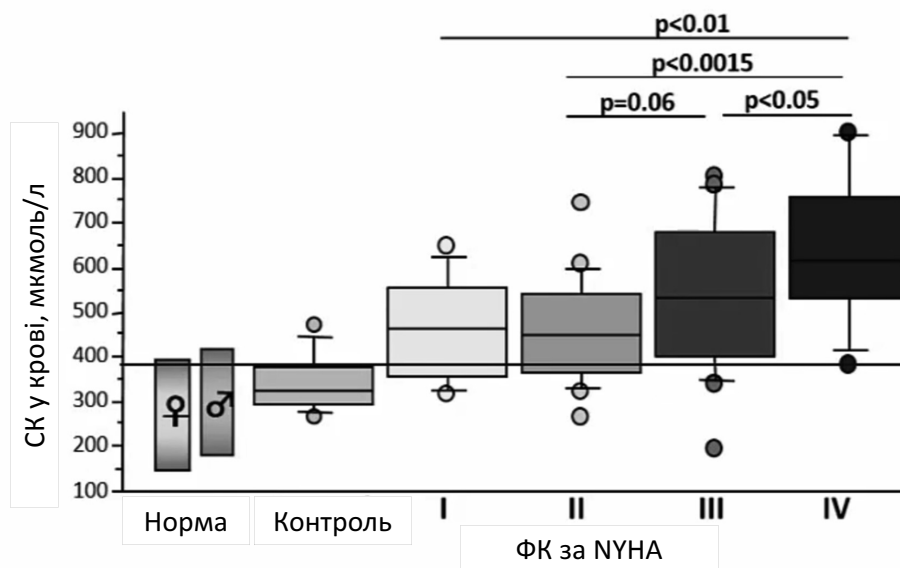


Рис. 14. Рівень сечової кислоти при серцевій недостатності залежно від функціонального класу за NYHA [6].

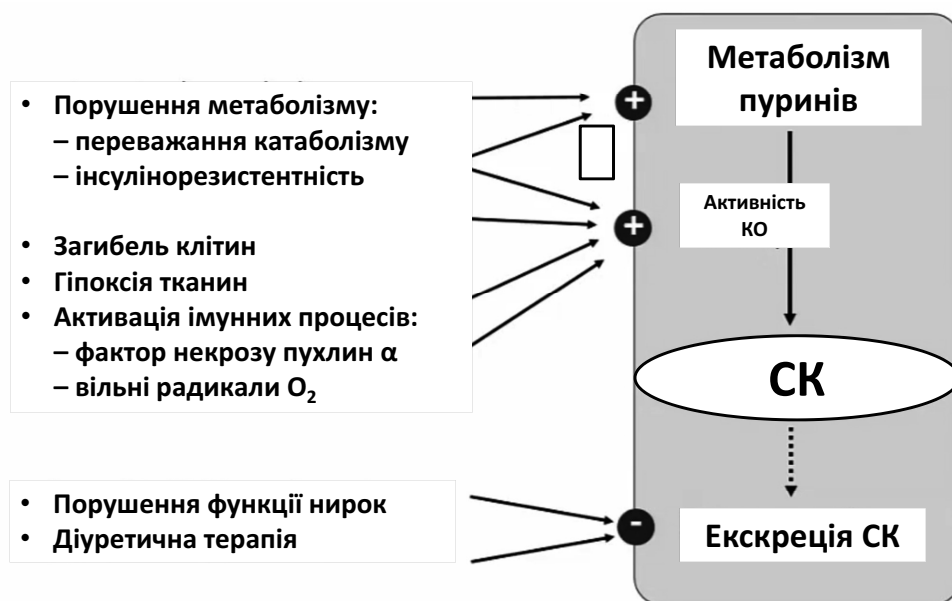


Рис. 15. Причини підвищення рівня сечової кислоти при серцевій недостатності [25].

нирками (рис. 15). Це необхідно враховувати в пацієнтів із СН, контролювати рівень СК і, в разі перевищення порогових значень, проводити фармакологічну корекцію з призначенням селективних інгібіторів КО.

На рис. 16 представлені механізми розвитку АГ, серцево-судинних і ниркових ускладнень,



Рис. 16. Механізми розвитку ускладнень, пов'язаних із підвищенням рівня сечової кислоти (адаптовано за С. Zoccali та співавт., doi: 10.1007/s11906-013-0391-y).

пов'язаних із підвищенням рівня СК. Гіперурикемія зумовлює розвиток атеросклерозу і тромбозу за допомогою таких факторів:

- проліферація гладеньком'язових клітин;
- перекисне окиснення ліпідів;
- окиснення ліпопротеїнів низької щільності;
- продукція вільних радикалів;
- підвищення адгезії та агрегації тромбоцитів;
- ендотеліальна дисфункція.

Високий рівень СК сприяє ранньому старінню судин. Таким чином, вчасно розпочата корекція рівня СК забезпечуватиме профілактику раннього старіння судин [33].

Важливе питання: чи можемо ми, нормалізувавши рівень СК, запобігти серцево-судинним ускладненням?

Доказом позитивної відповіді на це питання є дані, представлені в табл. 2 [16], в якій зібрані дослідження зі встановленим позитивним впливом зниження рівня СК на розвиток серцево-судинних захворювань, а також зв'язком між нормалізацією рівня СК і поліпшенням ендотеліальної функції.

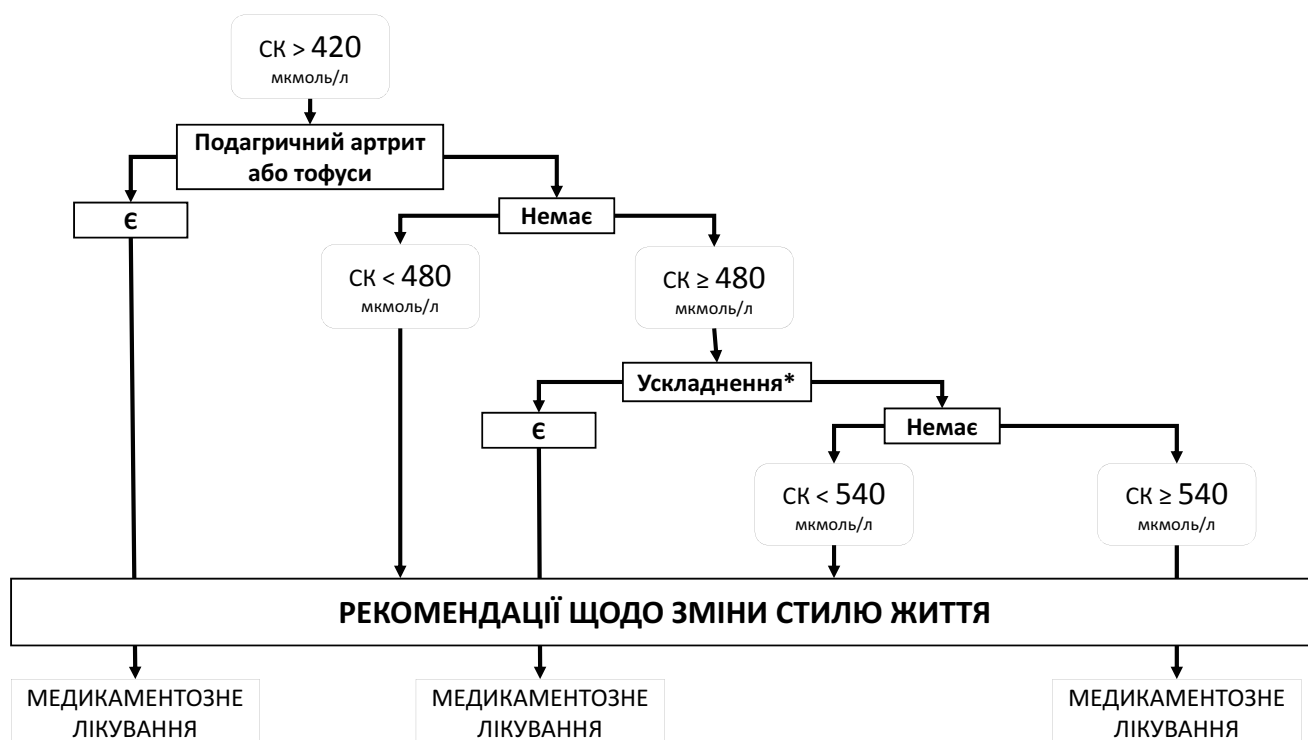
Тому на сьогодні Японським товариством фахівців із подагри і нуклеїнового обміну розроблений алгоритм лікування пацієнтів з гіперурикемією [14] (рис. 17).

Порівняльна оцінка розвитку загальної, серцево-судинної смертності, а також хронічних захворювань серця в пацієнтів за відсутності подагри й у разі адекватної терапії, спрямованої на гіперурикемію, показала значно меншу частоту розвитку зазначених подій порівняно з групою пацієнтів, які не приймали лікування. Однак щодо частоти розвитку інсультів подібної динаміки не спостерігалося [23] (рис. 18).

Таблиця 2

Роль сечової кислоти в патогенезі серцево-судинних захворювань

Досліджувана популяція	Джерело	Виявлене поліпшення, %
Застійна СН	W. Doehner та співавт., 2001	58
Застійна СН	C.A. Farquaharson та співавт., 2002	50
Застійна СН	J. George та співавт., 2006	30
Цукровий діабет 2-го типу з нормальним артеріальним тиском	A. Dogan та співавт., 2011	50
Пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу	R. Butler та співавт., 2000	30
Пацієнти з обструктивним апное уві сні	A.A. El Sohl та співавт., 2006	30
Пацієнти з метаболічним синдромом	O. Yiginer та співавт., 2008	50
Асимптомна гіперурикемія	M. Kaday та співавт., 2012	20
Асимптомна гіперурикемія	G. Mercurio та співавт., 2004	30
Асимптомна гіперурикемія	G. Melendez-Ramirez та співавт., 2012	40
Пацієнти з хронічним захворюванням нирок	B. Yelken та співавт., 2012	100
Пацієнти з хронічним захворюванням нирок	C.F. Kuo та співавт., 2011	25



* Ураження нирок, уролітіаз, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, діабет, метаболічний синдром та інші.

Рис. 17. Рекомендації щодо лікування гіперурикемії [14].

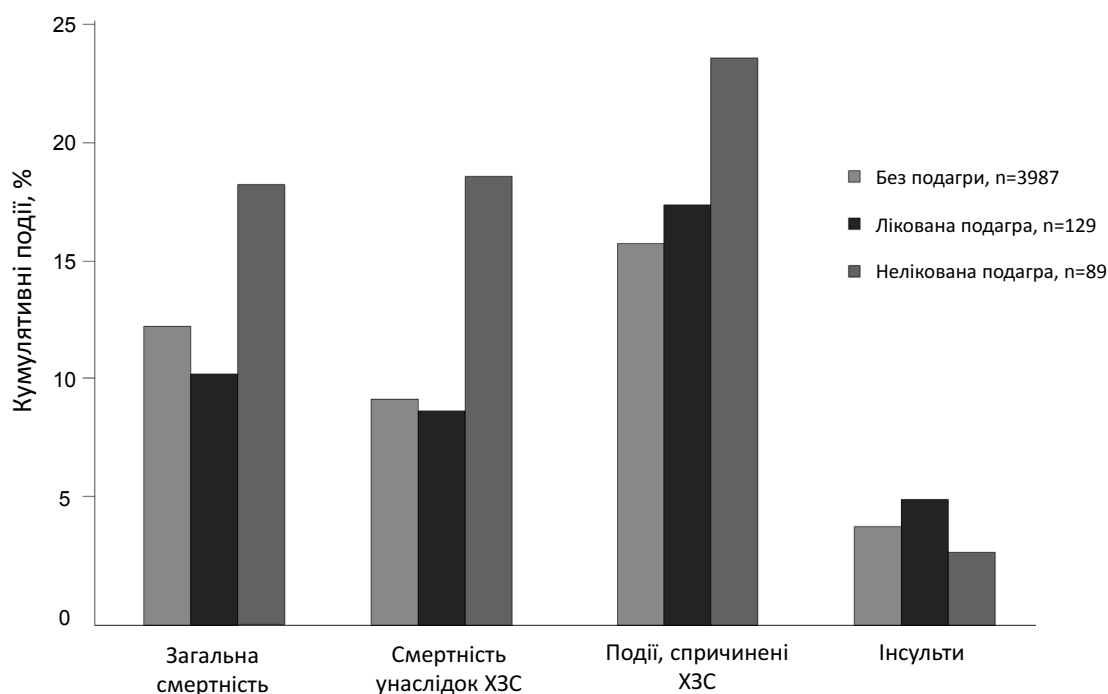


Рис. 18. Кумулятивні події щодо серцево-судинних кінцевих точок залежно від статусу подагри. ХЗС – хронічні захворювання серця [23].

У дослідженні EXACT-HF показано, що адекватний контроль гіперурикемії в пацієнтів із СН дозволяє на 25 % знизити частоту регоспіталізації.

Рівні СК можна зменшити медикаментозним шляхом, тобто застосуванням лікарських засобів, що гальмують вироблення СК (інгібітори КО алопуринол і фебуксостат), препаратів, що сприяють виведенню СК (пробенецид, бензбромарон і лезинурад) та інших лікарських засобів, що знижують рівень уратів (таких як аторвастатин або блокатор рецепторів ангіотензину – лозартан) [4].

Зниження рівнів СК може бути важливим з метою зменшення наслідків з боку серцево-судинної системи. Внутрішньоклітинна СК може індукувати оксидативний стрес. У кровноносних судинах СК гальмує утворення NO, водночас посилюючи синтез активних форм кисню (АФК), запалення судин і проліферацію клітин гладенької мускулатури судин при гальмуванні росту клітин ендотелію [9, 20].

Лікування із застосуванням інгібіторів КО приводило до поліпшення стану щодо порушення функції ендотелію й оксидативного стресу в пацієнтів з ішемічною хворобою серця, підвищення толерантності до фізичного навантаження в пацієнтів зі стабільною стенокардією, зменшення захворюваності та смертності в пацієнтів із застійною СН та подагрою в анамнезі [13, 34, 38].

Встановлено, що алопуринол здатний не тільки гальмувати дію КО, а й поліпшувати ендотелій-

залежну судинну релаксацію, уповільнювати процес гіпертрофії лівого шлуночка [24].

Лікарські засоби, що підвищують виведення СК – пробенецид і бензбромарон, не впливали на функцію ендотелію та порушення гемодинаміки відповідно [11, 12, 35].

У нирках СК призводить до збільшення синтезу реніну та зменшення синтезу NO, інтерстиціального запалення, аферентної артеріолопатії в поєднанні з інтерстиціальним фіброзом [9, 20].

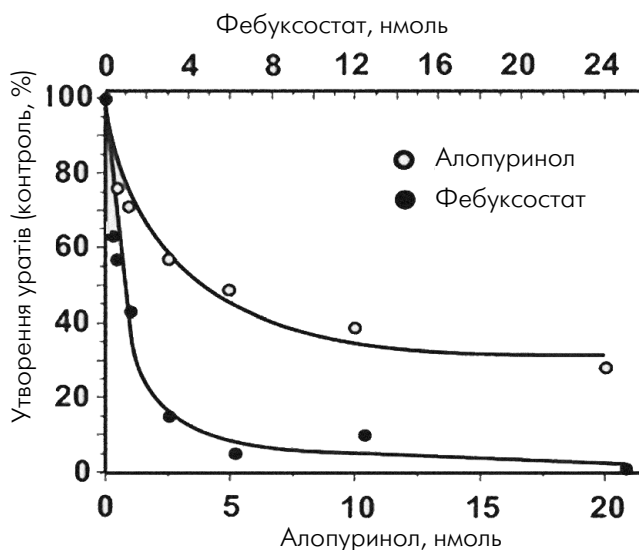


Рис. 19. Утворення кристалів сечової кислоти на тлі терапії [29].

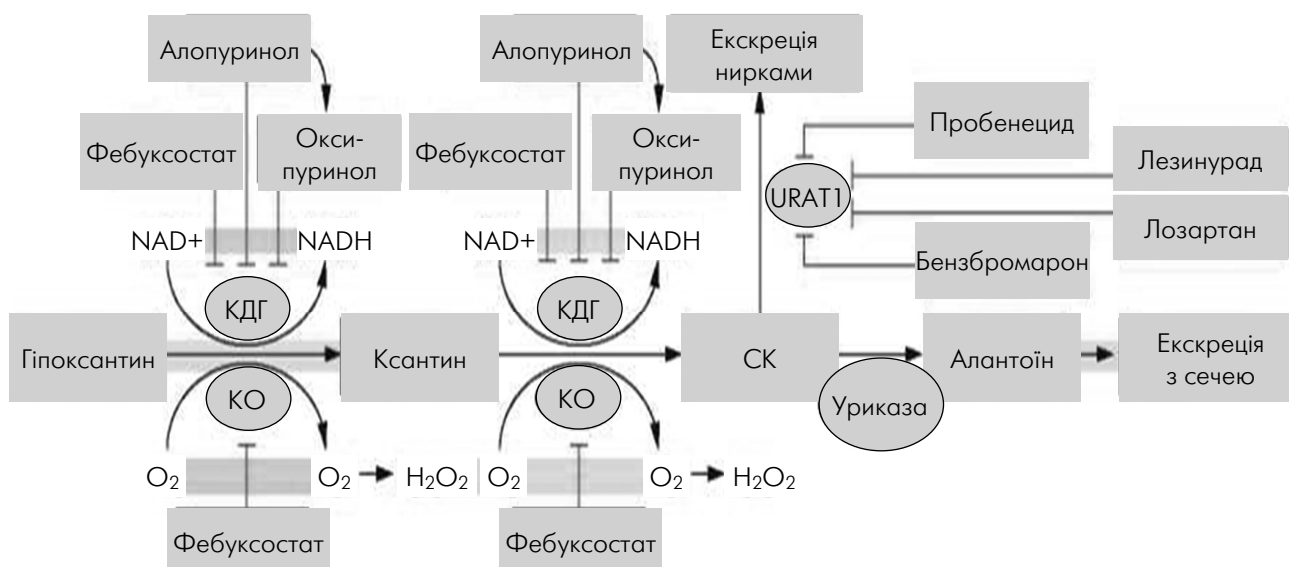


Рис. 20. Утворення сечової кислоти [27].

Чи має клінічне значення селективність пригнічення ксантиноксидази?

В експериментальних дослідженнях показано, що селективне інгібування КО (фебуксостатом) значно (майже до 0) знижувало утворення кристалів СК уже в мінімальних терапевтичних дозах,

тоді як при застосуванні алопуринолу навіть у максимальних терапевтичних дозах утворення кристалів СК знижувалося тільки на 60 % [29] (рис. 19).

Фермент ксантиноксидоредуктаза існує у вигляді двох взаємозамінних форм: ксантиндегідрогеназа (КДГ, конституційна відновлена фор-

Таблиця 3

Препарати, які впливають на рівень сечової кислоти

Назва лікарського засобу	Вплив на рівні СК	Інтенсивність ефекту	Механізм дії
Лозартан	↓	20–25 % ↓	Сприяння виведенню СК
Діуретики	↑	6–19 % ↑	↑ зворотне всмоктування СК у проксимальних каналцях
Бета-адреноблокатори	↑	6–9 % ↑	Неясний
ІАПФ	↔ (але зменшують підвищення, зумовлене діуретиками)	–	Сприяння виведенню СК
Блокатори кальцієвих каналів	↓	3–10 % ↓	Сприяння виведенню СК
Альфа-адреноблокатори	↔	–	
Статини	↓	3,6–12 % ↓	Сприяння виведенню СК
Фенофібрат	↓	20 % ↓	Передбачуване інгібування транспортера Urat1
Ацетилсалцилова кислота	↑	6 % – при низьких дозах	Високі дози сприяють виведенню СК, низькі дози викликають затримку СК

ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту.

ма), переважно використовує NAD^+ (нікотинамід), і КО (окиснена форма, існує в умовах оксидативного стресу), що використовує кисень і таким чином утворює АФК [36].

Пуриновий аналог алопуринолу пригнічує тільки відновлену форму ксантиноксидоредуктази, тоді як непуринний інгібітор КО фебуксостат здатний пригнічувати обидві ізоформи (КО і КДГ), що приводить до ефективнішого блокування утворення АФК. Нещодавно проведене дослідження показало також вищу активність фебуксостату щодо пригнічення зв'язаної з ендотелієм КО порівняно з алопуринолом [27, 29] (рис. 20).

Важливими перевагами фебуксостату, що мають особливе значення в пацієнтів із серцево-судинним ризиком, є: 1) відсутність необхідності корекції дози в пацієнтів похилого віку; 2) відсутність необхідності корекції дози в пацієнтів з хронічною хворобою нирок I–III стадії; 3) відсутність міжмедикаментозної взаємодії з кардіологічними препаратами і дезагрегантами.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: аналіз літературних джерел – Н.Ш., Т.В.; спостереження хворих – Т.В.; написання статті – А.К.; формулювання висновків – Н.Ш.

Література

- Шуба Н.М. Гіперурикемія – мультиморбідна патологія в ревматології // Укр. ревматолог. журн.– 2013.– № 2 (52).– С. 14–21.
- Akira Sezai J. Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients with chronic kidney disease (NU-FLASH trial for CKD) // *Cardiology*.– 2015.– Vol. 66.– P. 298–230. doi: 10.1016/j.ijcc.2014.12.017.
- Choi H.K., Ford E.S., Li C. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Arthritis. Rheum.*– 2007.– Vol. 57.– P. 109–115. doi: 10.1002/art.22466.
- Daskalopoulou S.S., Tzovaras V., Mikhailidis D. P., Elisaf M. Effect on serum uric acid levels of drugs prescribed for indications other than treating hyperuricaemia // *Curr. Pharm. Des.*– 2005.– Vol. 11.– P. 4161–4175. doi: 10.2174/138161205774913309.
- Dinarello C.A., Simon A., van der Meer J.W. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases // *Nat. Rev. Drug Discov.*– 2012.– Vol. 11 (8).– P. 633–652. doi: 10.1038/nrd3800.
- Doehner W., Rauchhaus M., Florea V.G. et al. Uric acid in cachectic and non-cachectic CHF patients – relation to leg vascular resistance // *Am. Heart J.*– 2001.– Vol. 141.– P. 792–799. doi: 10.1067/mhj.2001.114367.
- Duewelle P., Kono H., Rayner K.J. et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals // *Nature*.– 2010.– Vol. 464 (7293).– P. 1357–1361. doi: 10.1038/nature08938.
- Emmerson B.T. The management of gout // *New Engl. J. Med.*– 1996.– Vol. 334 (7).– P. 445–451. doi: 10.1056/nejm199602153340707.
- Feig D.I., Soletsky B., Johnson R.J. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial // *JAMA*.– 2008.– Vol. 300.– P. 924–932. doi: 10.1001/jama.300.8.924.
- Feig D.I., Kang D-H., Johnson R.J. Uric acid and cardiovascular risk // *New Engl. J. Med.*– 2008.– Vol. 359.– P. 1811–1821. doi: 10.1056/nejmra0800885.
- George J., Carr E., Davies J. et al. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid // *Circulation*.– 2006.– Vol. 114.– P. 2508–2516. doi: 10.1161/circulationaha.106.651117.
- Harzand A., Tamariz L., Hare J.M. Uric acid, heart failure survival, and the impact of xanthine oxidase inhibition // *Congest. Heart Fail.*– 2012.– Vol. 18.– P. 179–182. doi: 10.1111/j.1751-7133.2011.00262.x.
- Higgins P., Dawson J., Lees K.R. et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis // *Cardiovascular Ther.*– 2012.– Vol. 30.– P. 217–226. doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00277.x.
- Hisashi Y. Essence of the Revised Guideline for the Management of Hyperuricemia and Gout // *JMAJ*.– 2012.– Vol. 55 (4).– P. 324–329. doi: 10.6032/gnam.37.140.
- Johnson R.J., Nakagawa T., Sanchez-Lozada L.G. et al.

- Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity // *Diabetes*.– 2013.– Vol. 62 (10).– P. 3307–3315. doi: 10.2337/db12-1814.
16. Kanbay M., Segal M., Afsar B. et al. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease // *Heart*.– 2013.– Vol. 99.– P. 759–766. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302535.
 17. Kanellis J., Watanabe S., Li J.H. et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2 // *Hypertension*.– 2003.– Vol. 41 (6).– P. 1287–1293. doi: 10.1161/01.hyp.0000072820.07472.3b.
 18. Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G. et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis // *Lancet*.– 2010.– Vol. 375.– P. 132–140. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61717-7.
 19. Karamanou A., Kallistratos M.S., Poulimenos L.E. et al. Associations between serum uric acid levels and the incidence of hypertension and atrial fibrillation // *J. Hypertension*.– 2015.– Vol. 33 (1).– P. 372–373. doi: 10.1097/01.hjh.0000468537.67168.a0.
 20. Kelkar A., Kuo A., Frishman W.H. Allopurinol as a cardiovascular drug // *Cardiol. Rev.*– 2011.– Vol. 19.– P. 265–271. doi: 10.1097/crd.0b013e318229a908.
 21. Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M. et al. Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis // *Arthritis. Care Res.*– 2009.– Vol. 61 (7).– P. 885–892. doi: 10.1002/art.24612.
 22. Krishnan E., Pandya B.J., Chung L., Dabbous O. Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis – data from a prospective observational cohort study // *Arthritis Res. Ther.*– 2011.– Vol. 13 (2).– P. 66. doi: 10.1186/ar3322.
 23. Krishnan E., Pandya B.J., Lingala B. et al. Hyperuricaemia and untreated gout are poor prognostic markers among those with a recent acute myocardial infarction // *Arthritis Res. Ther.*– 2012.– Vol. 14.– P. 10. doi: 10.1186/ar3684.
 24. Kuo C.F., See L.C., Luo S.F. et al. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality // *Rheumatology (Oxford)*.– 2010.– Vol. 49 (1).– P. 141–146. doi: 10.1093/rheumatology/kep364.
 25. Kuo C.F., Kuo C.F., See L.C. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality // *Rheumatology*.– 2013.– Vol. 52 (1).– P. 127–134. doi: 10.1093/rheumatology/kes223.
 26. Lottmann K., Chen X., Schadlich P.K. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review // *Curr. Rheumatol. Rep.*– 2012.– Vol. 14 (2).– P. 195–203. doi: 10.1007/s11926-011-0234-2.
 27. Love B.L., Barrons R., Veverka A., Snider K.M. Urate-lowering therapy for gout: focus on febuxostat // *Pharmacotherapy*.– 2010.– Vol. 30.– P. 594–608. doi: 10.1592/phco.30.6.594.
 28. Lv Q., Meng X.F., He F.F. et al. High Serum Uric Acid and Increased Risk of Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies // *PLOS ONE*.– 2013.– Vol. 8 (2).– P. e56864. doi: 10.1371/journal.pone.0056864.
 29. Malik U.Z., Hundley N.J., Romero G. et al. Febuxostat inhibition of endothelial-bound XO: implications for targeting vascular ROS production // *Free Radic. Biol. Med.*– 2011.– Vol. 51.– P. 179–184. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.004.
 30. Martinon F., Petrilli V., Mayor A. et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome // *Nature*.– 2006.– Vol. 440.– P. 237–241. doi: 10.1038/nature04516.
 31. Martinon F., Mayor A., Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. // *Ann. Rev. Immunol.*– 2009.– Vol. 27.– P. 229–265. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132715.
 32. Mazzali M., Kanellis J. et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*– 2002.– Vol. 282.– P. 991–997. doi: 10.1152/ajprenal.00283.2001.
 33. Nilsson P.M., Boutouyrie P., Laurent S. et al. Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention // *Hypertension*.– 2009.– Vol. 54 (1).– P. 3–10. doi: 10.1161/hypertensionaha.109.129114.
 34. Noman A., Ang, D.S., Ogston S. et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial // *Lancet*.– 2010.– Vol. 375.– P. 2161–2167. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60391-1.
 35. 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.– P. 73–81. doi: 10.1161/circheartfailure.109.868604.
 36. Pacher P., Nivorozhkin A., Szabo C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol // *Pharmacol. Rev.*– 2006.– Vol. 58.– P. 87–114. doi: 10.1124/pr.58.1.6.
 37. Quiñones Galvan A., Natali A., Baldi S. et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans // *Amer. J. Physiol.*– 1995.– Vol. 268.– P. 1–5 doi: 10.1152/ajpendo.1995.268.1.e1.
 38. Rajendra N.S., Kleiner A, Koenig W. et al. Mechanistic insights into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2011.– Vol. 58.– P. 820–828. doi: 10.1016/j.jacc.2010.12.052.
 39. Rishette P., Bardin T. Gout // *Lancet*.– 2010.– Vol. 375, N 9711.– P. 318–328. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7.
 40. Rothenbacher D., Kleiner A., Koenig W. et al. Relationship between Inflammatory Cytokines and Uric Acid Levels with Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients with Stable Coronary Heart Disease // *PLOS ONE*.– 2012.– Vol. 7 (9).– P. e45907. doi: 10.1371/journal.pone.0045907.
 41. Shi Y., Evans J.E., Rock K.L. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells // *Nature*.– 2003.– Vol. 425 (6957).– P. 516–21. doi: 10.1038/nature01991.
 42. Stack A.G., Hanley A., Casserly L.F. et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality // *QJM*.– 2013.– Vol. 106 (7).– P. 647–658. doi: 10.1093/qjmed/hct083.
 43. Zhu Y., Pandva B., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 // *Arthritis and Rheumatism*.– 2011.– Vol. 63 (10).– P. 3136–3141. doi: 10.1002/art.30520.

Роль гиперурикемии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний**Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова, А.С. Крылова**

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, Киев

В статье представлены свежие данные о значении гиперурикемии, а также активности самой ксантинооксидазы в патогенезе развития таких сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, обусловленных значительным ростом гиперурикемии в последние годы (по данным эпидемиологических исследований в США, 2007–2008 гг.). Показана важность эффективного контроля уровня мочевой кислоты в снижении общей и сердечно-сосудистой смертности, сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и других хронических заболеваний сердца. Доказана важность селективного блокирования ксантинооксидазы в снижении уровня мочевой кислоты, особенно в случае высоких показателей, в частности, при недостаточности функции почек, а также в предупреждении развития эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: гиперурикемия, сердечно-сосудистая патология, ксантинооксидаза, фебуксостат, аллопуринол.

The role of hyperuricemia in development of the cardiovascular diseases**N.M. Shuba, T.D. Voronova, A.S. Krylova**

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The article presents recent data on the role of hyperuricemia and the activity of xanthine oxidase in particular in the pathogenesis of cardiovascular diseases development such as arterial hypertension, heart failure, myocardial infarction, caused by a significant increase of hyperuricemia in recent years (USA epidemiological data, 2007–2008). Importance of hyperuricemia level effective control was shown in lowering the incidence of general and cardiovascular death, heart failure, atrial fibrillation and other chronic heart diseases. The significance of selective blockade of xanthine oxidase has been proved for the reduction of uric acid level, especially its high values, in particular in case of renal insufficiency, and also in preventing the development of endothelial dysfunction.

Key words: hyperuricemia, cardiovascular diseases, xanthionxidase, febuxostat, allopurinol.