

## Прогностическое значение гиперурикемии у пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

<sup>1</sup>М.С. ДЕШКО, В.А. СНЕЖИЦКИЙ, <sup>2</sup>Г.А. МАДЕКИНА, <sup>2</sup>И.А. ДОЛЬНИК, <sup>1</sup>О.В. ПАНАСЮК, <sup>1</sup>Я.М. ЖУК

<sup>1</sup>УО Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь; <sup>2</sup>УЗ Гродненский областной клинический кардиологический центр, Гродно, Беларусь

Контактная информация: Дешко М.С. E-mail: michaildeshko@gmail.com

Выявлены более высокий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий независимо от наличия у них артериальной гипертензии и/или ишемической болезни сердца по сравнению с таковыми без аритмии, а также возможность использования данного биомаркера в качестве независимого предиктора прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, мочевая кислота, хроническая сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса левого желудочка.

## Prognostic Value of Hyperuricemia in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction

<sup>1</sup>M.S. DZESHKA, <sup>1</sup>V.A. SNEZHITSKIY, <sup>2</sup>G.A. MADEKINA, <sup>2</sup>I.A. DOLNIK, <sup>1</sup>O.V. PANASIUK, <sup>1</sup>Y.M. ZHUK

<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Belarus; <sup>2</sup>Grodno Regional Cardiological Centre, Grodno, Belarus

Contact information: Dzeshka M.S. E-mail: michaildeshko@gmail.com

Patients with permanent atrial fibrillation in comparison with cardiovascular patients without arrhythmia were found to have higher level of serum uric acid irrespectively of background of arterial hypertension and/or ischemic heart disease. Serum uric acid was shown to be an independent predictor of chronic heart failure exacerbation in atrial fibrillation patients.

Key words: atrial fibrillation; uric acid; chronic heart failure with preserved ejection fraction.

Фибрилляция предсердий (ФП) — одна из главных проблем современной кардиологии. Одним из наиболее частых осложнений являются развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с ФП, среди которых доминирует ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [1]. Несмотря на нормальное значение ФВ ЛЖ, очевидно, что симптомы, качество жизни и прогноз пациентов с данным вариантом ХСН не отличаются от таковых при сниженной ФВ ЛЖ [2]. Вместе с тем возможности медикаментозного лечения пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ не продемонстрировали тот же эффект при их использовании у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [3].

ФП имеет место в 40% случаев при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и является независимым предиктором госпитализаций, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциирована с более высоким уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP) [4–7]. Такие гемодинамические изменения, как тахисистолия, нерегулярность сокращений сердца, отсутствие систолы предсердий, способствуют развитию ХСН. Однако исключение пациентов с ФП из клинических исследований по ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ привело к тому, что в настоящее время отсутствуют четкое понимание механизмов развития и прогрессирования ХСН при ФП, а также надежные биомаркеры для прогнозирования течения и развития осложнений при сочетании ФП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [8, 9].

Уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови может служить одним из потенциальных биомаркеров у пациентов с ХСН. У пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ показана связь концентрации МК с функциональным классом (ФК) ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), снижением потребления кислорода при нагрузочном тестировании, неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами и т.д. [10]. Повышению уровня МК при ХСН способствуют увеличение активности ксантинооксидазы, преобразование ксантиндегидрогеназы в ксантинооксидазу (увеличение скорости синтеза), распад аденозинтрифосфата до аденозина и гипоксантина (увеличение количества субстрата), а также конкурентное снижение экскреции МК в проксимальных канальцах почек из-за повышенной выработки молочной кислоты в условиях ишемии [11].

Цель настоящего исследования — выявить изменения обмена МК у пациентов с ФП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и оценить возможность использования уровня МК в сыворотке крови как прогностического маркера у пациентов данной категории.

### Материал и методы

В исследование включены 140 пациентов с сердечно-сосудистой патологией, которые были разделены на следующие группы: 0 — пациенты без анамнеза ФП ( $n=29$ ); 1-я — пациенты с пароксизмальной формой ФП ( $n=37$ ); 2-я — пациенты с персистирующей формой ФП ( $n=28$ ); 3-я — пациенты с постоянной формой ФП ( $n=46$ ).

© Коллектив авторов, 2015

© Кардиология, 2015

Kardiologija 2015; 10: 52–57

У всех пациентов диагноз был установлен или подтвержден на основании результатов клинического, лабораторного и инструментального обследований, включавших анализ жалоб, сбор анамнеза, физическое обследование, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ, тест с 6-минутной ходьбой, общеклинические анализы, биохимическое исследование.

Критериями включения в исследование для 1, 2 и 3-й групп являлись наличие ФП, развившейся на фоне артериальной гипертензии (АГ) и/или ишемической болезни сердца (ИБС). Выделение форм ФП проводилось на основе рекомендаций Европейского общества кардиологов 2012 г. Критериями включения в группу сравнения служили наличие АГ и/или ИБС, а также отсутствие анамнеза ФП и других клинически значимых нарушений ритма.

Критериями исключения из исследования были наличие острой коронарной или цереброваскулярной патологии на момент обследования, инфаркта миокарда либо нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, клинически значимой клапанной патологии ревматической или другой этиологии, ХСН со снижением ФВ ЛЖ, кардиохирургического вмешательства в анамнезе, ФП после употребления алкоголя, мультифокального атеросклероза, сахарного диабета, ожирения, нарушения функции щитовидной железы, бронхолегочной патологии, обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта, почечной недостаточности, нарушения функции печени, активного воспалительного процесса любой локализации.

Во время пребывания в стационаре лечение пациентов 1-й и 2-й групп соответствовало стратегии контроля ритма с назначением антиаритмических препаратов III класса (амиодарон или соталол). Всем пациентам с персистирующей формой ФП (2-я группа), кроме того, восстанавливали синусовый ритм путем электрической кардиоверсии. Лечение пациентов 3-й группы соответствовало стратегии

контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС), который достигался назначением  $\beta$ -адреноблокатора (метопролол, бисопролол или карведилол). Все пациенты получали также один из ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) — рамиприл или лизиноприл.

Всем пациентам с ФП назначали антитромботическую терапию в зависимости от риска развития инсульта согласно шкале CHA2DS2-VASc: варфарин до достижения целевого международного нормализованного отношения (МНО) 2,5 (2,0–3,0) или ацетилсалициловую кислоту 75 мг в сочетании с клопидогрелом 75 мг при отказе пациента принимать варфарин или невозможности контроля МНО.

Характеристика групп пациентов представлена в табл. 1. ФВ ЛЖ определяли с помощью бипланового метода дисков (модифицированный метод Симпсона) при эхокардиографическом исследовании. Сохраненной ФВ ЛЖ считали значение 50% и более.

Сыворотку крови получали из нативной венозной крови, которую забирали утром натощак с помощью одноразовых вакуумных пробирок. Уровень МК определяли ферментативным колориметрическим методом. Нормальный диапазон значений составляет у мужчин от 2,5 до 8,0 мг/дл, у женщин — от 1,9 до 7,5 мг/дл.

В дальнейшем выполняли динамическое наблюдение за пациентами длительностью 11 (8–13) мес путем амбулаторных визитов, телефонных контактов, работы с медицинской документацией по месту жительства больных, при необходимости — повторных госпитализаций, с целью выявления прогрессирования ХСН. Последнее оценивали по изменению ФК ХСН по классификации NYHA, исходя из расстояния, пройденного пациентами при выполнении теста с 6-минутной ходьбой.

Исследование одобрено комиссией по этике УО «Гродненский государственный медицинский университет». Статистический анализ данных проводили с помощью про-

**Таблица 1. Характеристика групп пациентов, включенных в исследование**

Параметр	Группа				p
	0 (n=29)	1-я (n=37)	2-я (n=28)	3-я (n=46)	
Возраст, годы	48 (41–53)	54 (46–60)	55 (49–59,5)	55 (50–59)	<0,01
Пол (мужской)	19 (65,5)	27 (73)	20 (71,4)	39 (84,8)	нд
АГ	27 (93,1)	29 (78,4)	15 (53,6)	37 (80,4)	<0,01
ИБС	5 (17,2)	25 (67,6)	16 (57,1)	22 (47,8)	<0,001
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,7 (25,6–30,8)	28,4 (25,6–30,2)	27,7 (25,0–30,1)	29,5 (26,3–31,7)	нд
САД, мм рт.ст.	124 (116–127)	121 (116–126)	118 (110–129)	124 (115–138)	нд
ДАД, мм рт.ст.	80 (74–84)	78 (75–81)	78 (73–83)	83 (76–92)	нд
ЧСС среднесуточная, уд/мин	70 (64–76)	62 (59–72)	62 (58–69)	89 (71–96)	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 (4,9–6,3)	5,2 (4,5–5,7)	5,3 (4,6–6,3)	5,4 (4,7–6)	нд
Триглицериды, ммоль/л	1,5 (1,4–1,9)	1,5 (1,3–1,9)	1,4 (1,1–1,6)	1,6 (1,3–2)	нд
ЛВП, ммоль/л	1,1 (1,1–1,2)	1,1 (1,0–1,5)	1,6 (1,1–1,6)	1,1 (0,9–1,3)	нд
Глюкоза, ммоль/л	4,5 (4,3–4,9)	4,4 (4,2–4,6)	4,5 (4,2–5)	4,5 (4,1–5,1)	нд
Креатинин, мкмоль/л	87,9 (80,5–92,9)	91,4 (85,0–101,4)	91,0 (81,0–98,6)	95,5 (82–105)	нд
C-реактивный белок, мг/л	2,83 (1,05–3,77)	1,96 (0,9–3,25)	2,8 (1,35–4,15)	2,1 (1,4–4,1)	нд
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,8 (8,6–12,2)	10,4 (9,3–13,6)	10 (8,8–12,1)	11,1 (8,7–13,1)	нд
Левое предсердие, мм	35 (31–38)	37 (34–39)	40 (36–45)	42 (40–46)	<0,001
ФВ ЛЖ, %	64 (60–69)	69 (66–72)	63 (56–72)	57 (52–63)	<0,001
Гипертрофия ЛЖ	8 (27,6)	15 (40,5)	13 (46,4)	33 (71,7)	<0,01

*Примечание.* Здесь и в табл. 2: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или медианы и интерквартильного размаха. АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЛВП — липопротеиды высокой плотности; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; нд — недостоверно.

грамм Statistica 8.0, SPSS Statistics 20.0 и Microsoft Excel 2010. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, категориальные — в виде абсолютной и относительной частоты. Использовали следующие непараметрические тесты: при анализе количественных данных — ранговый анализ Крускала—Уоллиса для проверки равенства медиан нескольких групп, U-тест Манна—Уитни для оценки различий между двумя независимыми группами, при анализе категориальных данных — точный двусторонний тест Фишера и  $\chi^2$  Пирсона. С целью учета внутригрупповой изменчивости, обусловленной различиями в половозрастном составе и нозологической структуре, проводили сравнение выборочных дисперсий посредством многофакторного анализа (MANOVA) с анализом эффектов первого порядка. Предварительно выполняли анализ однородности дисперсий (тест Левена). Выявление предикторов прогрессирования ХСН осуществляли посредством регрессионного анализа Кокса с расчетом относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ). Пороговое прогностическое значение определяли, используя ROC-анализ, с последующим построением кривых Каплана—Мейера и сравнением времени до наступления события (прогрессирования ХСН) с помощью логрангового критерия в зависимости от уровня МК в сыворотке крови.

## Результаты

Уровень МК составил 4,89 (3,82—5,68) мг/дл у пациентов без ФП, 4,96 (3,97—5,88) мг/дл в 1-й группе, 4,71 (4,12—5,40) мг/дл во 2-й группе и 5,23 (4,72—6,64) мг/дл в 3-й группе ( $p=0,044$ ). Различия были значимыми и после стандартизации групп по полу, возрасту, наличию АГ, ИБС, скорости клубочковой фильтрации — СКФ ( $p=0,041$ ). Необходимо отметить, что более высокий уровень МК у пациентов с постоянной ФП все же находился в диапазоне нормальных значений.

За период динамического наблюдения у 23 (25,6%) пациентов отмечено ухудшение клинического течения заболе-

вания в виде увеличения ФК ХСН: у 7 (23,3%) пациентов с пароксизмальной ФП, у 3 (10%) — с персистирующей ФП, у 13 (43,3%) — с постоянной ФП. В табл. 2 представлена характеристика пациентов с ФП в зависимости от прогрессирования ХСН либо стабильного течения ХСН.

По результатам регрессионного анализа оказалось, что уровень МК в сыворотке крови является независимым предиктором прогрессирования ХСН у пациентов с ФП (ОР 2,70 при 95% ДИ от 1,64 до 4,44;  $p<0,001$ ). Данные стандартизованы по возрасту, полу пациентов, наличию АГ, ИБС, форме ФП, величине ФВ ЛЖ.

Необходимо отметить, что пациенты, у которых выявлено прогрессирование ХСН, имели нормальный уровень МК — 6,17 (4,85—7,01) мг/дл, который все же был значительно выше, чем у пациентов со стабильным течением ХСН, — 4,88 (4,25—5,71) мг/дл ( $p<0,001$ ).

При проведении ROC-анализа установлено, что фактором риска прогрессирования ХСН у пациентов с ФП является увеличение уровня МК в сыворотке крови до 6,1 мг/дл и более; площадь под кривой AUC 0,72 при 95% ДИ от 0,59 до 0,84 ( $p=0,001$ ).

Кроме того, выявлены статистически значимые различия по времени прогрессирования ХСН у пациентов с уровнем МК  $>6,1$  мг/дл ( $p<0,001$ ) по сравнению с таковым у пациентов с более низким уровнем МК.

## Обсуждение

Роль МК в патогенезе, диагностике и стратификации риска развития ССЗ остается неопределенной, так как непонятно, служит ли МК «молчаливым наблюдателем» сердечно-сосудистых осложнений либо имеет отношение к механизмам их развития [12].

МК представляет собой конечный продукт метаболизма пуринов. Общее содержание МК складывается из эндогенного компонента (600 мг в результате деградации нуклеиновых кислот) и экзогенного (100 мг из пуринов, поступающих вместе с пищей). При этом 30% МК выводится из организма

**Таблица 2. Характеристика пациентов с ФП в зависимости от варианта течения ХСН**

Параметр	Стабильное течение ХСН (n=88)	Прогрессирование ХСН (n=23)	p
Возраст, годы	55 (48—60)	54 (50—59)	нд
Пол (мужской)	65 (73,9)	21 (91,3)	<0,05
Анамнез ФП, мес	6 (1—22)	13 (3—28)	<0,05
АГ	65 (73,9)	16 (69,6)	нд
ИБС	48 (54,5)	15 (65,2)	нд
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,2 (25,7—30,5)	28,7 (23,6—29,3)	нд
ЧСС среднесуточная, уд/мин	64 (59—72)	76 (69—83)	<0,05
САД, мм рт.ст.	122 (114—129)	120 (110—134)	нд
ДАД, мм рт.ст.	80 (75—85)	82 (73—92)	нд
Левое предсердие, мм	39 (36—44)	43 (40—45)	нд
ФВ ЛЖ, %	65 (57—71)	61 (53—65)	нд
Глюкоза, ммоль/л	4,5 (4,2—5,0)	4,4 (4,0—4,9)	нд
Креатинин, мкмоль/л	94 (81—102)	91 (83—100)	нд
Общий холестерин, ммоль/л	5,3 (4,6—6,1)	5,1 (4,6—5,8)	нд
Триглицериды, ммоль/л	1,5 (1,2—1,7)	1,6 (1,4—2,7)	нд
ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,0—1,4)	1,0 (0,9—1,2)	нд
Гомоцистеин, мкмоль/л	10,3 (8,8—12,6)	10,9 (8,3—13,3)	нд
С-реактивный белок, мг/л	2,12 (1,17—3,76)	2,27 (1,50—4,80)	нд

Примечание. ФП — фибрилляция предсердий; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

через желудочно-кишечный тракт, а 70% должны быть экскретированы почками вместе с мочой [13].

Ключевым ферментом в данном метаболическом каскаде является ксантиноксидаза, которая также связана с наработкой кислородных радикалов и реализуемым таким образом окислительным стрессом.

МК реализует свои эффекты через увеличение экспрессии митогенактивируемых протеинкиназ (MAP-киназы), ядерных факторов транскрипции (NF- $\kappa$ B). Далее увеличивается синтез провоспалительных факторов: тромбксана A<sub>2</sub>, тромбоцитарного фактора роста, интерлейкинов,  $\alpha$ -фактора некроза опухоли, белка — хемоаттрактанта моноцитов 1-го типа. Активируется ренин-ангиотензиновая система. Все это вместе ведет к ремоделированию как сердца, так и сосудистого русла. Следует отметить, что в зависимости от клеточного микроокружения МК может проявлять и противовоспалительные, и антиоксидантные свойства [14]. Один из механизмов реализуется через связывание МК с пероксинитритом, таким образом, достигается стабилизация NO-синтазы, другой — через повышение активности супероксиддисмутазы [15, 16].

Установлено прогностическое значение МК при различных ССЗ (АГ, ИБС, цереброваскулярная патология, ХСН), однако эти данные неоднозначны и противоречивы.

Причиной тому служит зависимость обмена МК от ряда других факторов, которые все вместе сложно учесть при статистическом анализе. Сложность создается еще из-за того, что уровень МК связан с уже установленными факторами риска развития ССЗ, т.е. практически невозможно выделить данный маркер как независимый и оценить его удельный вклад.

Так, повышение риска развития ССЗ у женщин связано с развитием менопаузы, в то же время эстрогены обладают урикозурическим действием, т.е. снижение эстрогенового фона ведет к повышению уровня МК в сыворотке крови. Гиперинсулинемия при ожирении и инсулинорезистентности также ведет к повышению уровня МК, так как инсулин увеличивает реабсорбцию натрия, которая связана с реабсорбцией МК. Заболевания почек связаны со снижением СКФ, что также ведет к повышению концентрации МК. Ремоделирование миокарда, заместительный фиброз ведут к нарушению микроциркуляции и тканевой гипоксии, в условиях которой повышаются синтез МК из аденозина и снижение выведения МК в проксимальных канальцах почек, так как молочная кислота и МК используют один транспортный белок. В то же время попытка модифицировать традиционные факторы риска развития ССЗ будет способствовать и снижению урикемии [17].

Показано, что повышение уровня МК ассоциировано с однонаправленным увеличением риска развития инсульта, однако не связано со смертностью от инсульта [18, 19]. J.G. Wheeler и соавт. представили результаты мета-анализа 16 исследований, включивших 9458 пациентов с ИБС и 155 084 лиц без данного заболевания [20]. Риск развития ИБС при повышении уровня МК составил 1,13 (при 95% ДИ от 1,07 до 1,2). Однако при выделении когорты только из 8 исследований, в которых наиболее полно были учтены все возможные факторы, которые потенциально могли повлиять на изучаемую связь, ОР составил 1,02 (при 95% ДИ от 0,97 до 1,14). Это указывает на отсутствие статистически значимой связи между ИБС и МК и лишает указанный маркер роли фактора, детерминирующего развитие ИБС [20]. Экспери-

ментально установлено, что персистирующая гиперурикемия может приводить к развитию солечувствительной АГ [21].

Ряд исследований выполнен с включением пациентов с ФП. К.Р. Letsas и соавт. выявили у пациентов с ФП и АГ более высокие уровни МК по сравнению со здоровыми лицами ( $5,1 \pm 1,3$  мг/дл): с пароксизмальной ФП —  $5,7 \pm 1,1$  мг/дл, постоянной ФП —  $6,7 \pm 1,4$  мг/дл ( $p < 0,001$ ). При однофакторном анализе уровень МК наряду с возрастом, наличием АГ, приемом  $\beta$ -адреноблокаторов, более низкой ФВ ЛЖ, дилатацией левого предсердия, уровнем С-реактивного белка был ассоциирован с наличием ФП. Однако при многофакторном анализе урикемия была связана с наличием постоянной ФП (отношение шансов — ОШ 2,17 при 95% ДИ от 1,33 до 3,56;  $p = 0,002$ ), тогда как в отношении пароксизмальной формы ФП прогностическое значение было установлено только для концентрации С-реактивного белка (ОШ 1,43 при 95% ДИ от 1,03 до 2,0;  $p = 0,034$ ) [22].

Схожие результаты получены и в другом исследовании, включавшем пациентов с АГ, осложненной ФП (преимущественно пароксизмальной формой). Уровень МК также был связан с наличием аритмии (ОШ 1,018 при 95% ДИ от 1,00 до 1,01;  $p = 0,002$ ). Однако у пациентов с ФП была выявлена более низкая СКФ. Кроме того, не учитывался прием мочегонных средств у небольшого числа пациентов [23].

Одно из наиболее доказательных исследований было выполнено S. Suzuki и соавт. [24]. В него были включены 7155 пациентов с различными ССЗ. Распространенность ФП составила 18,4% среди мужчин и 11,7% среди женщин. Разделив пациентов на подгруппы, исходя из значений терцилей МК, авторы обнаружили, что распространенность ФП увеличивается от 16,4% среди больных с уровнем МК в нижнем терциле до 17,1 и 21,6% в среднем и верхнем терцилях у мужчин и с 6,5 до 9,9 и 19% у женщин соответственно. Таким образом, S. Suzuki и соавт. установили связь между ФП и величиной урикемии (ОШ 1,41 при 95% ДИ от 1,17 до 1,70 и ОШ 3,37 при 95% ДИ от 2,48 до 4,58 для мужчин и женщин соответственно). Причем для женщин данная связь оставалась значимой (ОШ 1,89 при 95% ДИ от 1,28 до 2,79) и после стандартизации по возрасту, СКФ, использованию ингибиторов АПФ и/или диуретиков, АГ, сахарному диабету, органическим ССЗ [24].

Значительный интерес представляет исследование ARIC, включавшее 15 382 пациентов в возрасте от 45 до 64 лет, которые наблюдались с 1987 по 2004 г. За данный период было зарегистрировано 1085 случаев ФП. После стандартизации по полу, возрасту, уровню образования, расовой принадлежности, клинике, в которой обследовался пациент, уровню гликемии, индексу массы тела, уровню липопротеидов низкой плотности, систолического и диастолического артериального давления, креатинина, приему алкоголя, использования диуретиков, длительности зубца Р на ЭКГ МК являлась независимым предиктором развития ФП (ОР 1,16 при 95% ДИ от 1,06 до 1,26) [25].

При анализе когорты пациентов Framingham Offspring Study ( $n = 4912$ , средний возраст 36 лет, 52% женщины) нашли связь уровня МК с развитием ХСН (ОР 2,1 при 95% ДИ от 1,04 до 4,22) при уровне МК больше верхнего квартиля (6,3 мг/дл) в выборке [26]. Схожие результаты получены и в исследовании Cardiovascular Health Study ( $n = 5461$ , возраст пациентов старше 65 лет), где наличие гиперурикемии



(использовали значение более 6 мг/дл для женщин и 7 мг/дл для мужчин) также было связано с развитием ХСН (ОР 1,30 при 95% ДИ от 1,05 до 1,66), однако данная связь оставалась статистически значимой только у лиц с нормальной функцией почек, без АГ, не принимающих тиазидные диуретики и без гиперинсулинемии [27]. В небольшом исследовании Н. Sakai и соавт. установили связь между уровнем МК более 6 мг/дл, BNP более 130 пг/мл и сердечно-сосудистой смертностью пациентов с ХСН (ОР 8,0 при 95% ДИ от 3,0 до 19,9). При этом установлено, что МК частично синтезируется и в миокарде на основании разницы в ее концентрации в крови из коронарного синуса и аорты, а градиент концентраций МК, отражающий синтез МК в сердце, увеличивался при более тяжелой ХСН и был ассоциирован с ФВ ЛЖ и индексом конечного диастолического объема ЛЖ [28]. Кроме того, Q. Zhao и соавт. показали, что уровень МК является клинически значимым предиктором развития ФП у пациентов с ХСН, однако в исследовании были включены только пациенты с ФВ ЛЖ менее 50% [29].

Как следствие, неоднократно предпринимались попытки воздействовать на течение и исходы ССЗ через данный возмозный патогенетический фактор с использованием лекарственных средств, снижающих уровень МК. Так, показано снижение маркеров окислительного стресса, улучшение функции эндотелия: как потокзависимой вазодилатации ( $p < 0,001$ ), так и при выполнении венозной окклюзионной плетизмографии ( $p = 0,006$ ), а также жесткости артериальной стенки (оцененной по индексу аугментации) на фоне высокодозовой терапии аллопуринолом (600 мг/сут) по сравнению только с оптимальной антиангинальной терапией у пациентов с ИБС [30].

В другом исследовании применение аллопуринола привело к статистически значимому по сравнению с плацебо увеличению времени до развития депрессии сегмента ST на ЭКГ на 43 с (при 95% ДИ от 31 до 58 с), времени до появления ангинозных болей на 38 с (при 95% ДИ от 17 до 55 с) и общей длительности нагрузочного теста на 58 с (при 95% ДИ от 45 до 77 с) при проведении велоэргометрии [31].

Показана также возможность регресса гипертрофии миокарда ЛЖ у пациентов с ИБС: масса миокарда ЛЖ уменьшилась на 3,89 г (при 95% ДИ от 1,1 до 6,7 г), индекс массы миокарда ЛЖ — на 1,67 г/м<sup>2</sup> (при 95% ДИ от 0,23 до 3,1 г/м<sup>2</sup>) в течение

9 мес лечения аллопуринолом (600 мг/сут) по сравнению с плацебо [32].

Вместе с тем при ХСН применение аллопуринола в дозе 300 мг/сут в течение 3 мес пациентами с II—III ФК ХСН по классификации NYHA не привело к увеличению толерантности к физическим нагрузкам, однако наблюдалось статистически значимое снижение уровня BNP по сравнению с таковым в группе плацебо [33].

К. Ogino и соавт. показали независимую связь между уровнем BNP и МК. Однако лечение урикозурическим препаратом бензбромароном не привело к снижению уровня BNP, улучшению ФВ ЛЖ, изменению размеров камер сердца. Вместе с тем уровень инсулина в крови, индекс инсулинорезистентности и концентрация  $\alpha$ -фактора некроза опухоли статистически значимо снизились, последнее коррелировало и с уменьшением уровня МК в сыворотке крови. Исследователи пришли к выводу, что одно лишь снижение уровня МК без ингибирования ксантиноксидазы не влияет на гемодинамические нарушения при ХСН, и, скорее, повышенная активность ксантиноксидазы, чем гиперурикемия как таковая, задействована в патогенезе ХСН [34].

## Заключение

При постоянной форме фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка имеется высокий нормальный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови независимо от наличия у пациента артериальной гипертонии и/или ишемической болезни сердца. Повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов с фибрилляцией предсердий ассоциировано с прогрессированием хронической сердечной недостаточности, причем риск значительно возрастает при уровне мочевой кислоты 6,1 мг/дл и более, что может быть использовано в качестве прогностического маркера у пациентов данной категории.

*Исследование выполнено при поддержке гранта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (НИР «Характеристика артериальной жесткости и выявление факторов, на нее влияющих, у пациентов с фибрилляцией предсердий», № госрегистрации в ГУ «БелИСА» 20114187, 2011—2013 гг.).*

### Сведения об авторах:

**УО Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь**

Дешко М.С. — к.м.н., ассистент 1-й кафедры внутренних болезней.

Снежицкий В.А. — д.м.н., проф., член-корр. НАН Беларуси, ректор университета.

Панасюк О.В. — студент университета.

Жук Я.М. — студент университета.

**УЗ Гродненский областной клинический кардиологический центр, Гродно, Беларусь**

Мадекина Г.А. — врач-кардиолог, зав. кардиологическим отделением № 3.

Дольник И.А. — врач лабораторной диагностики, зав. клинко-диагностической лабораторией.

E-mail: michaildeshko@gmail.com

### Information about the author:

**Grodno State Medical University, Grodno, Belarus**

Department of internal medicine 1

Dzeshka M.S. — PhD.

E-mail: michaildeshko@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА

- Nieuwlaat R., Eurlings L.W., Cleland J.G., Cobbe S.M., Vardas P.E., Capucci A., López-Sendón J.L., Meeder J.G., Pinto Y.M., Crijns H.J. Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice: Reciprocal impact and combined management from the perspective of atrial fibrillation: Results of the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1690–1698.
- Fonarow G.C., Stough W.G., Abraham W.T., Albert N.M., Gheorghiu M., Greenberg B.H., O'Connor C.M., Sun J.L., Yancy C.W., Young J.B.; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: A report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768–777.
- Paulus W.J., van Ballegoij J.J. Treatment of heart failure with normal ejection fraction: An inconvenient truth! *J Am Coll Cardiol* 2010;55:526–537.
- Linssen G.C., Rienstra M., Jaarsma T., Voors A.A., van Gelder I.C., Hillege H.L., van Veldhuisen D.J. Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1111–1120.
- Olsson L.G., Swedberg K., Ducharme A., Granger C.B., Michelson E.L., McMurray J.J., Puu M., Yusuf S., Pfeffer M.A.; CHARM Investigators. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: Results from the candesartan in heart failure-assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1997–2004.
- McKelvie R.S., Komajda M., McMurray J., Zile M., Ptaszynska A., Donovan M., Carson P., Massie B.M.; I-Preserve Investigators. Baseline plasma NT-proBNP and clinical characteristics: Results from the irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction trial. *J Card Fail* 2010;16:128–134.
- Fung J.W., Sanderson J.E., Yip G.W., Zhang Q., Yu C.M. Impact of atrial fibrillation in heart failure with normal ejection fraction: A clinical and echocardiographic study. *J Card Fail* 2007;13:649–655.
- Zile M.R., Baicu C.F., Gaasch W.H. Diastolic heart failure — abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004;350:1953–1959.
- Westermann D., Kasner M., Steendijk P., Spillmann F., Riad A., Weitmann K., Hoffmann W., Poller W., Pauschinger M., Schultheiss H.P., Tschöpe C. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation* 2008;117:2051–2060.
- Anker S.D., Doehner W., Rauchhaus M., Sharma R., Francis D., Knosalla C., Davos C.H., Ciccoira M., Shamim W., Kemp M., Segal R., Osterziel K.J., Leyva F., Hetzer R., Ponikowski P., Coats A.J. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;107:1991–1997.
- Kaufman M., Guglin M. Uric acid in heart failure: a biomarker or therapeutic target? *Heart Fail Rev* 2013;18(2):177–186.
- Viazzi F., Leoncini G., Ratto E., Pontremoli R. Serum uric acid as a risk factor for cardiovascular and renal disease: an old controversy revived. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8(7):510–518.
- Edwards N.L. The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease. *Cleve Clin J Med* 2008;75(Suppl 5):S13–S16.
- Watanabe E. Uric acid and atrial fibrillation — cause or other association? *Circ J* 2012;76:584–585.
- Kuzkaya N., Weissmann N., Harrison D.G., Dikalov S. Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. *Biochem Pharmacol* 2005;70:343–354.
- Hink H.U., Santanam N., Dikalov S., McCann L., Nguyen A.D., Parthasarathy S., Harrison D.G., Fukui T. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1402–1408.
- Johnson R.J., Kang D.H., Feig D., Kivlighn S., Kanellis J., Watanabe S., Tuttle K.R., Rodriguez-Iturbe B., Herrera-Acosta J., Mazzali M. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003;41:1183–1190.
- Gagliardi A.C., Miname M.H., Santos R.D. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2009;202:11–17.
- Dimitroula H.V., Hatzitolios A.I., Karvounis H.I. The role of uric acid in stroke: the issue remains unresolved. *Neurologist* 2008;14:238–242.
- Wheeler J.G., Juzwishin K.D., Eiriksdottir G., Gudnason V., Danesh J. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med* 2005;2:e76.
- Rodriguez-Iturbe B., Vaziri N.D. Salt-sensitive hypertension—update on novel findings. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:992–995.
- Letsas K.P., Korantzopoulos P., Filippatos G.S., Mihas C.C., Markou V., Gavrielatos G., Efremidis M., Sideris A., Kardaras F. Uric acid elevation in atrial fibrillation. *Hellenic J Cardiol* 2010;51:209–213.
- Liu T., Zhang X., Korantzopoulos P., Wang S., Li G. Uric acid levels and atrial fibrillation in hypertensive patients. *Intern Med* 2011;50:799–803.
- Suzuki S., Sagara K., Otsuka T., Matsuno S., Funada R., Uejima T., Oikawa Y., Koike A., Nagashima K., Kirigaya H., Yajima J., Sawada H., Aizawa T., Yamashita T. Gender-specific relationship between serum uric acid level and atrial fibrillation prevalence. *Circ J* 2012;76:607–611.
- Tamariz L., Agarwal S., Soliman E.Z., Chamberlain A.M., Prineas R., Folsom A.R., Ambrose M., Alonso A. Association of serum uric acid with incident atrial fibrillation (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2011;108:1272–1276.
- Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure. *Circ Heart Fail* 2009;2(6):556–562.
- Ekundayo O., Dell'Italia L.J., Sanders P.W., Arnett D., Aban I., Love T.E., Filippatos G., Anker S.D., Lloyd-Jones D.M., Bakris G., Mujib M., Ahmed A. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: A propensity-matched study. *Int J Cardiol* 2010;142:279–287.
- Sakai H., Tsutamoto T., Tsutsui T., Tanaka T., Ishikawa C., Horie M. Serum level of uric acid, partly secreted from the failing heart, is a prognostic marker in patients with congestive heart failure. *Circ J* 2006;70:1006–1011.
- Zhao Q.Y., Yu S.B., Huang H., Cui H.Y., Qin M., Huang T., Huang C.X. Serum uric acid levels correlate with atrial fibrillation in patients with chronic systolic heart failure. *Chin Med J* 2012;125:1708–1712.
- Rajendra N.S., Ireland S., George J., Belch J.J., Lang C.C., Struthers A.D. Mechanistic insights into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:820–828.
- Rekhray S., Gandy S.J., Szejewski B.R., Nadir M.A., Noman A., Houston J.G., Lang C.C., George J., Struthers A.D. High-dose allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:926–932.
- Noman A., Ang D.S., Ogston S., Lang C.C., Struthers A.D. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010;375:2161–2167.
- Gavin A.D., Struthers A.D. Allopurinol reduces B-type natriuretic peptide concentrations and haemoglobin but does not alter exercise capacity in chronic heart failure. *Heart* 2005;91:749–753.
- Ogino K., Kato M., Furuse Y., Kinugasa Y., Ishida K., Osaki S., Kinugawa T., Igawa O., Hisatome I., Shigemasa C., Anker S.D., Doehner W. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail* 2010;3:73–81.

Поступила 20.03.14 (Received 20.03.14)