

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПЕРУРИКЕМИИ СО СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ



Т. Л. Борисенко<sup>1</sup>, В. А. Снежницкий<sup>1</sup>, М. Н. Курбат<sup>1</sup>, Г. А. Мадекина<sup>2</sup>, Е. Н. Черная<sup>2</sup>,  
Ж. Г. Епифанова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

<sup>2</sup>Гродненский областной клинический кардиологический центр, Гродно, Беларусь

*Введение.* Болезни сердечно-сосудистой системы занимают ведущее место в общей структуре заболеваемости, инвалидности и смертности населения как в Беларуси, так и во многих других странах. Несомненный интерес вызывает изучение дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе гиперурикемии. Повышение концентрации мочевой кислоты в крови все чаще связывают не только с возможным риском возникновения такого классического заболевания, как подагра, но и с такими патологическими процессами, как артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий.

*Цель исследования.* Изучить состояние пуринового обмена и частоту встречаемости гиперурикемии у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий.

*Материал и методы.* Представлены результаты исследования продуктов пуринового обмена у 104 пациентов с артериальной гипертензией и/или фибрилляцией предсердий моложе 65 лет. Уровень мочевой кислоты определяли ферментативным колориметрическим методом. Определение ксантиноксидазы в сыворотке крови проводилось с помощью набора для иммуноферментного анализа Human XDH (Xanthine dehydrogenase/oxidase) ELISA Kit Cat. методом, основанным на твердофазном «сэндвич»-варианте иммуноферментного анализа. Определение метаболитов пуринового обмена – аденозина, инозина, гипоксантина и ксантина – с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

*Результаты.* Повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови установлен у 22,1% из 154 пациентов, входящих в исследование. У лиц с персистирующей и постоянной формами аритмии величина урикемии была выше, чем у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. У пациентов с гиперурикемией чаще имели место постоянная (33,3%) и персистирующая (39,4%) формы фибрилляции предсердий. Активность ксантиноксидазы у 54% обследуемых с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий выше нормальных значений. Обнаружена достоверная взаимосвязь между повышением уровня мочевой кислоты и дилатацией левого предсердия ( $U=1616,0$ ,  $p=0,002$ ,  $rrb=-0,379$ ). Гиперурикемия может быть ассоциирована с величиной фракции выброса левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий ( $U=831,0$ ,  $p=0,02$ ,  $rrb=0,291$ ).

*Заключение.* У пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий гиперурикемия встречается в 22,1% случаев и ассоциирована с ремоделированием сердца.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, мочевая кислота, гиперурикемия, ксантиноксидаза.

*Для цитирования:* Взаимосвязь гиперурикемии со структурно-функциональными показателями сердца у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий / Т. Л. Борисенко, В. А. Снежницкий, М. Н. Курбат, Г. А. Мадекина, Е. Н. Черная, Ж. Г. Епифанова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 2. С. 187-196. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-2-187-196>.

### Введение

Болезни сердечно-сосудистой системы занимают ведущее место в общей структуре заболеваемости, инвалидности и смертности населения как в Беларуси, так и во многих других странах. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Беларуси последние годы колеблется от 740 до 800 на 100 000 населения [1]. В значительной степени провоцируют развитие сердечно-сосудистых заболеваний такие традиционные факторы риска, как курение и злоупотребление алкоголем, гиподинамия и нерациональное питание, ведущие к ожирению, дислипидемия и гипергликемия [2].

Особое значение имеет артериальная гипертензия (АГ), часто выявляемая у взрослого населения Беларуси. Существенную роль при этом

играет постарение населения и связанное с ним накопление в популяции сердечно-сосудистых заболеваний. В последние годы на фоне успешной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, медикаментозной и немедикаментозной коррекции основных факторов риска развития этих заболеваний достигнуты некоторые успехи по снижению смертности пациентов данной группы, которая, однако, остается еще очень высокой. В связи с этим несомненный интерес вызывает изучение дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе гиперурикемии (ГУ).

Повышение концентрации мочевой кислоты (МК) в крови все чаще связывают не только с возможным риском возникновения такого классического заболевания, как подагра, но и с

такими патологическими процессами, как артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий (ФП), атеросклероз и хроническая болезнь почек [3]. Единой точки зрения, объясняющей взаимосвязь ГУ и сердечно-сосудистых заболеваний, пока не существует. Известны несколько концепций, трактующих возможное влияние МК на возникновение и прогрессирование ряда сердечно-сосудистых заболеваний, что доказывают результаты некоторых клинических и экспериментальных исследований [5].

В большинстве работ продемонстрировано, что избыток МК либо инициирует, либо стимулирует процесс эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудов. МК способна проникать в клетки эндотелия и вызывать вазоконстрикцию и эндотелиальную дисфункцию. Кроме того, повышение концентрации МК в сыворотке крови ассоциируется с увеличением адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов наряду с повышением пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и прогрессированием атеросклеротического процесса [6].

Повышению уровня МК способствует увеличение активности ксантиноксидазы, преобразование ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу (увеличение скорости синтеза), распад аденозинтрифосфата до аденозина и гипоксантина (увеличение количества субстрата), накопление ксантина, особенно в условиях ишемии, а также недостаточная экскреция МК в проксимальных канальцах почек (развитие микрососудистого повреждения почек) [7].

В ряде исследований выявлен также провоспалительный эффект МК. Показано, что уровень МК в сыворотке крови прямо коррелирует с концентрацией таких провоспалительных медиаторов, как С-реактивный белок, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  [8]. Взаимосвязь между повышением уровня МК и увеличением синтеза провоспалительных медиаторов выявлена не только у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и при субклиническом течением атеросклероза [9].

Повышение концентрации МК в сыворотке крови играет важную роль в развитии ряда метаболических нарушений, в частности инсулинорезистентности, ожирения и дислипидемии. В связи с этим некоторые авторы рассматривают ГУ как ключевой компонент метаболического синдрома [10].

Повышение концентрации МК в сыворотке крови напрямую коррелирует с прогрессированием хронической сердечной недостаточности, являясь маркером неблагоприятного исхода [7, 11].

В последнее время, растет число сообщений о связи повышенного уровня МК с нарушениями сердечного ритма [12].

Результаты исследования взаимосвязи между повышением уровня МК и возникновением желудочковой тахикардии у пациентов с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) показали, что уровень МК – независимый фактор, связанный с появлением желудочковой тахикардии (отноше-

ние шансов 1,61 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 1,18 до 2,22;  $p < 0,01$ ) [13].

ГУ в значительной степени связана и с ФП [14]. Представленные результаты исследований по взаимосвязи повышенного уровня МК с риском развития ФП показали, что повышенный уровень МК достоверно увеличивает риск развития ФП [15]. Участвуя в процессе ремоделирования предсердий, ГУ является потенциальным механизмом, лежащим в основе повышенного риска развития аритмии [16].

АГ и ФП – одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма – часто существуют, при этом у пациентов с ФП, у которых отмечается повышенное систолическое артериальное давление (АД), возрастает количество неблагоприятных событий [4].

Следует отметить, что изменение образа жизни населения разных стран за последние десятилетия способствовало значительному повышению концентрации МК в крови и довольно высокой распространенности ГУ в популяции [3], что обуславливает достаточную актуальность изучения ГУ и ее возможных взаимосвязей с кардиальной патологией [17].

Противоречивые данные о роли МК в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний послужили основанием для изучения взаимосвязи ГУ в развитии АГ и ФП у пациентов моложе 65 лет.

**Основная цель** настоящего исследования – изучить состояние пуринового обмена МК и частоту встречаемости ГУ у пациентов с АГ и ФП.

#### **Материал и методы**

Настоящая работа представляет собой одномоментное («поперечное», cross-sectional) исследование. Основная часть исследования выполнена на базе УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр». Дополнительное исследование ГУ и метаболитов пуринового обмена при АГ и ФП у здоровых пациентов (группа контроля) осуществлялось на базе УЗ «Медицинская служба ДФиТ МВД по Гродненской области» и УЗ «Гродненская областная станция переливания крови».

В исследование включены 154 пациента, которые были разделены на следующие группы: 0 – пациенты без анамнеза АГ и ФП ( $n=50$ ); 1 – пациенты с ФП ( $n=13$ ); 2 – пациенты с ФП и АГ ( $n=68$ ); 3 – пациенты с АГ ( $n=23$ ).

Далее для последующего анализа пациентов группы 1, 2 и 3 были разделены на подгруппы в зависимости от формы ФП: пациенты с пароксизмальной формой ФП ( $n=25$ ), пациенты с персистирующей формой ФП ( $n=35$ ), пациенты с постоянной формой ФП ( $n=21$ ).

У всех пациентов диагноз установлен или подтвержден на основании результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования, включавших анализ жалоб, сбор анамнеза, физическое обследование, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ, общеклинические анализы, биохимическое исследование.

Критерии включения в исследование для 1 группы: наличие идиопатической формы ФП либо ФП, развившейся на фоне ишемической болезни сердца (ИБС). Критерии включения в исследование для 2 группы: наличие ФП, развившейся на фоне АГ и/или ИБС. Выделение форм ФП проводилось на основе рекомендаций Европейского общества кардиологов 2012 г. Критериями включения в 3 группу служило наличие АГ, а также отсутствие анамнеза ФП и других клинически значимых нарушений ритма.

Критерии исключения из исследования: острая коронарная или цереброваскулярная патология на момент обследования, инфаркт миокарда либо нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, клинически значимая клапанная патология ревматической или другой этиологии, недостаточность кровообращения IIА и выше, кардиохирургические вмешательства в анамнезе, ФП после употребления алкоголя, мультифокальный атеросклероз, подагра, клинически значимая хроническая болезнь почек (IV-V стадии), сахарный диабет, ожирение, нарушения функции щитовидной железы, бронхолёгочная патология, обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта, нарушения функции печени, активный воспалительный процесс любой локализации.

Во время пребывания в стационаре лечение пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП соответствовало стратегии контроля ритма с назначением антиаритмических препаратов III класса (амиодарон или соталол). Всем пациентам с персистирующей формой ФП, кроме того, проводили электрическую кардиоверсию с целью восстановления синусового ритма. Лечение пациентов с постоянной формой ФП соответствовало стратегии контроля частоты сердечных сокращений, который достигался назначением  $\beta$ -адреноблокатора (метопролол, бисопролол или карведилол). Лечение пациентов 3 группы соответствовало алгоритмам ведения пациентов с АГ, цель которых – достижение целевого уровня артериального давления (АД). Все пациенты получали также один из ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – периндоприл, рамиприл, лизиноприл или комбинированную терапию в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2018 г. (2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension).

Всем пациентам с ФП назначали антитромботическую терапию с учетом риска развития инсульта согласно шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: варфарин до достижения целевого международного нормализованного отношения (МНО) 2,5 (2,0-3,0).

Характеристика групп пациентов представлена в таблице 1.

В качестве характеристики структурных изменений левого предсердия (ЛП) рассчитывали индекс объема ЛП как объем, полученный биплановым методом дисков в В-режиме в апикальной двухкамерной и четырехкамерной по-

зициях в конце систолы желудочков при выполнении трансторакальной эхокардиографии.

Фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) определяли с помощью бипланового метода дисков (модифицированный метод Симпсона) при эхокардиографическом исследовании. Сохраненной ФВ ЛЖ считали значение 55% и более.

Относительная толщина стенок ЛЖ рассчитывалась по формуле:

$$ОТС = (2 \times ЗСЛЖ) / КДР,$$

где ЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (мм), КДР – конечный диастолический размер ЛЖ, ОТС – относительная толщина стенок ЛЖ. За увеличение ОТС принимались значения  $\geq 0,43$ .

Сыворотку крови получали из нативной венозной крови, которую забирали утром натощак с помощью одноразовых вакуумных пробирок. Уровень МК определяли ферментативным колориметрическим методом. Наличие ГУ считали при повышении уровня МК в сыворотке крови выше 360 мкмоль/л у женщин и 400 мкмоль/л у мужчин.

Определение уровня ксантиноксидазы в сыворотке крови проводилось с помощью набора для иммуноферментного анализа Human XDH (Xanthine dehydrogenase/oxidase) ELISA Kit Cat. № EH1036 методом, основанным на твердофазном «сэндвич»-варианте иммуноферментного анализа. Определение метаболитов пуринового обмена – аденозина, инозина, гипоксантина и ксантина – с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В дальнейшем выполняли динамическое наблюдение за пациентами длительностью 36 месяцев путем амбулаторных визитов, телефонных контактов, работы с медицинской документацией по месту жительства пациентов, при необходимости – повторных госпитализаций с целью выявления прогрессирования заболевания.

Исследование одобрено комиссией по этике УО «Гродненский государственный медицинский университет». Статистический анализ данных проводили с помощью программ Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы и 1-го и 3-го квартилей, категориальные – в виде абсолютной и относительной частот. Использовали следующие непараметрические критерии: при сравнении количественных переменных между более чем двумя независимыми группами – критерий Краскела-Уоллиса, U-критерий Манна-Уитни – при сравнении двух независимых групп; при сравнении категориальных переменных между группами – точный двусторонний критерий Фишера и  $\chi^2$ -критерий однородности Пирсона (в случае сравнения дихотомических признаков между двумя группами для последнего использовалась поправка Йетса). Связь между количественной и дихотомической переменными описывалась при помощи рангово-бисериального коэффициента  $r_{rb}$ .

**Таблица 1.** – Характеристика групп пациентов, включенных в исследование  
**Table 1.** – Characteristics of the patient groups included in the study

Показатель	Группа 0 (n=50)	Группа 1 (n=13)	Группа 2 (n=68)	Группа 3 (n=23)	p
Возраст, годы	50 [45; 53]	47 [42; 58]	57 [51; 62]	45 [38; 50]	< 0,001
Пол (мужской)	22 (44%)	11 (85%)	63 (93%)	20 (87%)	< 0,001
САД, мм рт. ст.	120 [110; 120]	110 [110; 120]	140 [135; 155]	150 [140; 160]	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	80 [70; 80]	70 [70; 80]	90 [87,5; 100]	90 [90; 100]	< 0,001
Стаж ФП, месяцы	-	16 [5; 36]	22 [3; 96]	-	< 0,001
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,15 [24,8; 27,4]	26,8 [25,7; 28,6]	26,75 [25,7; 28,35]	26,8 [25,6; 27,5]	нд
Мочевая кислота, мкмоль/л	196 [161; 229]	310 [273; 370]	330 [284; 412]	330 [281; 390]	< 0,001
Ксантинооксидаза, пг/мл	0.66 [0.26; 1.33]	0.66 [0.17; 0.71]	0.51 [0.17; 0.92]	0.58 [0.25; 0.76]	нд
Гипоксантин, мкмоль/л	11.33 [6.53; 32.97]	6.47 [3.98; 10.05]	4.94 [2.38; 8.23]	3.96 [1.77; 8.5]	< 0,001
Ксантин, мкмоль/л	2.07 [1.3; 3]	0.73 [0.39; 0.83]	0.7 [0.52; 1.04]	0.69 [0.44; 0.99]	< 0,001
Аденозин, мкмоль/л	0.07 [0.04; 0.17]	0.12 [0.08; 0.17]	0.12 [0.08; 0.17]	0.13 [0.09; 0.17]	0,01

Примечание – Здесь и в таблице 2: данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (%) или медианы и 1-го и 3-го квартилей. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ФП – фибрилляция предсердий; нд – недостоверно

### Результаты и обсуждение

Уровень МК составил 196 (161; 229) мкмоль/л у пациентов без АГ и ФП (группа 0), 310 (273; 370) в 1 группе, 330 (284; 412) во 2 группе и 330 (281; 390) в 3 группе ( $p < 0,001$ ), (табл. 1). Пациенты исследуемых групп были сопоставимы между собой по возрасту и полу. Повышенный уровень МК в сыворотке крови обнаружен у 34 (22,1%), из которых 1 пациент состоит в группе контроля, нормальный уровень МК – у 120 (77,9%) пациентов. Уровень МК значительно различался у пациентов с разными формами ФП. У лиц с персистирующей (330 [265; 414] мкмоль/л) и постоянной (400 [341; 420] мкмоль/л) формами аритмии величина урикемии была выше, чем у пациентов с пароксизмальной формой ФП (307 [270; 330] мкмоль/л). Достоверные различия по уровню МК получены у пациентов с пароксизмальной и постоянной ФП ( $p = 0,003$ ). У пациентов с ГУ чаще имела место постоянная ФП – 11 (33,3%) случаев и персистирующая ФП – 13 (39,4%) случаев. Наоборот, пароксизмальная ФП диагностировалась чаще у лиц без повышения МК – 21 (29,6%) по сравнению с 4 (12,1%) случаями у лиц с ГУ. У пациентов с АГ (3 группа) уровень МК составил 330 (281; 390) мкмоль/л, что является высоким нормальным уровнем МК в сыворотке крови, ГУ в данной группе имела место у 5 пациентов (21,7%) относительно 18 (78,3%) пациентов с нормальным уровнем МК. Далее для последующего анализа пациентов группы 1, 2 и 3 были объединены, из них выделены подгруппы с гиперурикемией (ГУ «+») и без гиперурикемии (ГУ «-»), (табл. 2).

Статистически значимых различий показателя активности ксантинооксидазы не найдено, однако этот показатель был повышен у 54% испытуемых.

Особый интерес представляют полученные нами данные о безусловно значимой взаимосвя-

зи ГУ с дилатацией ЛП ( $U = 1616,0$ ,  $p = 0,002$ ,  $r_{rb} = -0,379$ ). При сравнении групп пациентов с ГУ и без таковой имеются достоверные различия по индексу объема ЛП. Эти данные согласуются с результатами нескольких исследований последних лет, в которых показано, что риск ФП и дилатации ЛП у пациентов с повышенным уровнем МК существенно возрастает [6, 18]. Дилатации ЛП достоверно чаще – 18 (54,5%) случаев – встречалась у пациентов с ГУ, чем у пациентов с нормальным уровнем МК. У пациентов с ГУ индекс объема ЛП был значительно выше по сравнению с таковыми с нормальным уровнем МК – 42 [39; 44] мл/м<sup>2</sup> и 38 [36; 42] мл/м<sup>2</sup>, соответственно ( $p = 0,002$ ).

У пациентов с ГУ величина ФВ ЛЖ значительно ниже по сравнению с таковой с нормальным уровнем МК – 60 [57; 65]% и 64 [61; 67]%, соответственно ( $U = 831,0$ ,  $p = 0,02$ ,  $r_{rb} = 0,291$ ). Доля пациентов с ГУ и ФВ менее 55% – 4 (12,1%) случая.

Гипертрофия миокарда ЛЖ диагностирована у 22 (66,7%) пациентов с ГУ и у 41 (57,8%) пациента с нормальным уровнем МК, однако по удельному весу данный показатель достоверно не различался ( $p > 0,05$ ), (табл. 2).

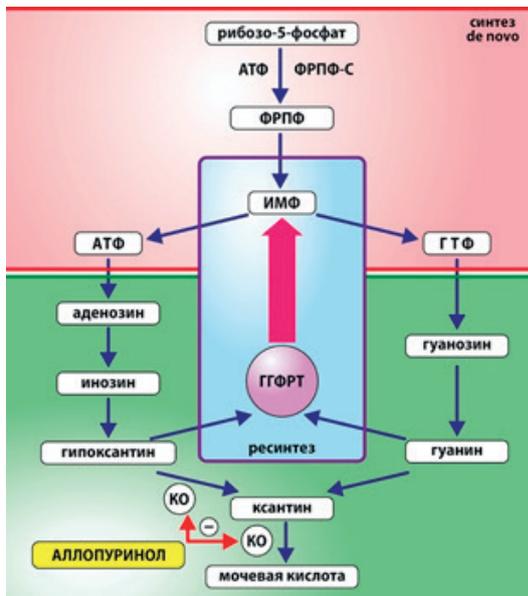
Взаимосвязь повышенного уровня МК в патогенезе, диагностике и стратификации риска развития АГ и/или ФП не исследована должным образом, а механизмы развития данных состояний полностью не изучены [19].

МК – слабая органическая кислота, образующаяся в процессе утилизации отходов 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 через желудочно-кишечный тракт, а 70% экскретируется почками вместе с мочой [20].

**Таблица 2.** – Характеристика групп пациентов с гиперурикемией, включенных в исследование  
**Table 2.** – Characteristics of the patients with hyperuricemia included in the study

Показатель	ГУ «+» (n=33)	ГУ «-» (n=71)	p
Возраст, годы	54 [43; 57]	55 [45; 62]	нд
Пол (мужской)	30 (90,9%)	63 (88,7%)	нд
САД, мм рт. ст.	150 [140; 160]	140 [130; 150]	нд
ДАД, мм рт. ст.	90 [90; 100]	90 [80; 100]	нд
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,8 [26,5; 28,2]	26,7 [25,6; 28,3]	нд
Пароксизмальная форма ФП	4 (12,1%)	21 (29,6%)	0,04
Персистирующая форма ФП	13 (39,4%)	22 (30,9%)	нд
Постоянная форма ФП	11 (33,3%)	10 (14,1%)	0,004
Креатинин, мкмоль/л	99,5 [89,6; 108]	98,2 [89; 106]	нд
Глюкоза, мкмоль/л	5,6 [5,3; 6,1]	5,5 [5,2; 5,9]	нд
С-реактивный белок, мг/л	3,7 [0,7; 4,6]	2 [0,3; 4]	нд
Мочевая кислота, мкмоль/л	420 [412; 423]	310 [267; 330]	< 0,001
Ксантиноксидаза, пг/мл	0,51 [0,17; 0,89]	0,65 [0,23; 0,9]	нд
Гипоксантин, мкмоль/л	5,57 [2,38; 7,9]	4,85 [2,16; 8,59]	нд
Ксантин, мкмоль/л	0,73 [0,52; 1,05]	0,71 [0,49; 1]	нд
Аденозин, мкмоль/л	0,13 [0,09; 0,16]	0,12 [0,08; 0,17]	нд
Переднезадний размер левого предсердия, мм	42 [39; 44]	38 [36; 42]	0,002
ФВ ЛЖ, %	60 [57; 65]	64 [61; 67]	0,02
Гипертрофия ЛЖ	22 (66,7%)	41 (57,8%)	нд
МЖП в диастолу, мм	13 [12; 13]	13 [11; 14]	нд
ЗС ЛЖ в диастолу, мм	12 [11; 13]	12 [11; 13]	нд
ОТС ЛЖ	0,45 [0,42; 0,49]	0,45 [0,42; 0,50]	нд

Примечание – САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ФП – фибрилляция предсердий; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка в диастолу; ОТС ЛЖ – относительная толщина стенок левого желудочка; нд – недостоверно



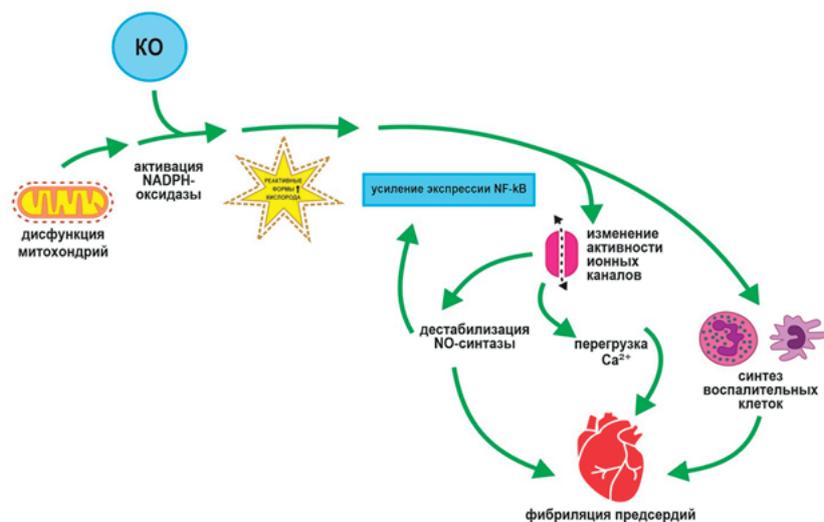
**Рисунок 1.** – Синтез пуринов de novo. Фосфорибозил-пирофосфат синтаза (ФРПФ-С), аденозинтрифосфат (АТФ), фосфорибозилпирофосфат (ФРПФ), инозинмонофосфата (ИМФ), гуанозинтрифосфат (ГТФ), гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза (ГГФРТ), ксантиноксидаза (КО)

**Figure 1.** – De novo purine synthesis

Под действием фермента фосфорибозилпирофосфат синтаза (ФРПФ-С) через ряд стадий из инозинмонофосфата (ИМФ) образуются аденозинтрифосфат (АТФ) и гуанозинтрифосфат (ГТФ). По мере выполнения своей функции АТФ и ГТФ подвергаются разрушению, при этом из АТФ образуется гипоксантин, из ГТФ – гуанин, именно они выступают в роли метаболитических предшественников МК. Эти азотистые основания окисляются до ксантина, который в дальнейшем подвергается окислительной трансформации в МК. Ключевым ферментом на этой стадии служит фермент ксантиноксидаза (рис. 1) [21].

Ксантиноксидаза присутствует в пероксисомах большинства клеток организма, являясь источником супероксидных радикалов и индуктором окислительного стресса [22]. В нашем исследовании достоверных различий показателя активности ксантиноксидазы не получено, однако у 54% испытуемых данный показатель был выше нормальных значений.

Активация NADPH-оксидазы и/или дисфункция митохондрий могут привести к увеличению продукции реактивных форм кислорода с последующим усилением экспрессии ядерных факторов транскрипции (NF-κB), изменению активности ионных каналов с последующей перегрузкой Ca<sup>2+</sup> и дестабилизации NO-синтазы (рис. 2). МК реализует также свои эффекты через увеличение экспрессии митогенактивируемых протеинкиназ (MAP-киназы), активации инфламмосомы NLRP3. Далее увеличивается синтез провоспалительных факторов: тромбоспандина А2, тромбоцитарного фактора роста, интерлейкинов, С-реактивного белка, α-фактора некроза опухоли, белка – хемоаттрактанта моноцитов 1-го типа. Известна роль нейрогуморальных систем, в частности, ренин-ангиотензиновой системы, воспаления, фиброза в развитии данного процесса. Все это вместе ведет к ремоделированию как сердца, так и сосудистого русла и последующей ФП [23–24].



**Рисунок 2. – Механизм развития фибрилляции предсердий. Ксантиноксидаза (КО), дисфункция митохондрий, активация NADPH-оксидазы, увеличение продукции реактивных форм кислорода, усиление экспрессии ядерных факторов транскрипции NF-κB, изменение активности ионных каналов, дестабилизация NO-синтазы, перегрузка Ca<sup>2+</sup>, синтез воспалительных клеток**

**Figure 2. – The mechanism of atrial fibrillation**

Роль МК как предиктора сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности изучалась практически во всех крупных популяционных исследованиях, причем получены разные результаты [25]. Данные многочисленных наблюдений и исследований поддерживают гипотезу по поводу того, что повышенный уровень МК предшествует развитию АГ и может иметь прямую патогенетическую связь в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, вызывая сосудистые изменения, приводящие к ухудшению контроля АД [22].

Сопоставление двух наиболее крупных исследований – NHANES и Framingham Heart Study – позволило выявить важную закономерность, подтвердившуюся и в других исследованиях. Оказалось, что в целом в популяциях с более высоким кардиоваскулярным риском возрастает роль МК как независимого фактора риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (кардиоваскулярная смертность была почти в 2 раза выше у лиц, включенных в исследование NHANES, в сравнении с Framingham Heart Study) [26].

Концепция того, что ГУ – важное звено в патогенезе в развитии АГ, не нова. Так, например, результаты исследования 250 пациентов, опубликованные в 1975 г., показали, что повышенный уровень МК в сыворотке крови наблюдается у 60% пациентов с АГ и у 65% пациентов, страдающих подагрой, имеют АГ [27].

Результаты проспективного 5-летнего наблюдения 2170 человек г. Витебска в 2007/2008 гг. – 2012/2013 гг. с нормальным уровнем АД и 1257 человек, страдающих АГ, продемонстрировали значимую положительную связь между уровнем МК и частотой новых случаев АГ с поправкой на возраст и пол. Высокий уровень МК так же, как

и систолическое АД и высокий индекс массы тела, были наиболее значимыми факторами, влияющими на частоту новых случаев АГ [28].

16-летний опыт исследования Pressioni Arteriose Montorate E Loro Associazioni (PAMELA) 2045 пациентов продемонстрировал значимую взаимосвязь уровня МК и АД. МК была независимым предиктором впервые выявленной гипертензии при домашнем и офисном измерении АД с постепенным прогрессированием АГ с каждым увеличением уровня МК на 1 мг/дл в сыворотке крови [29].

Результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований продемонстрировали взаимосвязь повышения

уровня МК относительно развития ФП и ее осложнений [14].

Ретроспективный анализ 49 292 медицинских карт, выполненный японскими учеными М. Kuwabara и соавт. в 2016 г., показал, что у практически здоровых людей ГУ выступает значимым независимым и конкурирующим фактором риска ФП наравне с пожилым возрастом, мужским полом, высоким индексом массы тела, низкими ОФВ1/ФЖЭЛ и высоким уровнем гемоглобина [18].

Во многих исследованиях установлена положительная корреляция между концентрацией МК и ФП. Проспективное когортное исследование 123 238 китайских пациентов, включенных в исследование с 2006 по 2014 гг., показало, что высокая концентрация МК и ее увеличение с течением времени были связаны с повышенным риском ФП. Более того, в другом когортном исследовании подагра как следствие ГУ была связана с умеренно повышенным риском ФП [30].

Результаты исследования 140 пациентов, проведенного М. С. Дешко и соавт. в 2015 г., продемонстрировали взаимосвязь более высокого уровня МК в сыворотке крови у пациентов с постоянной формой ФП независимо от наличия у них АГ и/или ИБС по сравнению с таковыми без аритмии [7].

Высокий уровень МК может быть предиктором возникновения ФП в будущем, что подтверждает масштабное когортное исследование 6308 чел. в общей популяции Норвегии (Nygnes A. и соавт., 2014) [31].

В некоторых клинических испытаниях исследована эффективность медикаментозного снижения уровня МК с целью предупреждения и лучшего контроля за АГ. Открытое пилотное исследование D. I. Feig et al. в 2004 г., в ходе ко-

того 5 пациентов с впервые выявленной АГ получали ингибитор ксантиноксидазы – аллопуринол в течение 1 месяца без перерыва – продемонстрировало снижение уровня МК, которое было связано со снижением АД (со 140 на 131 мм рт. ст.,  $p < 0,017$ ). Четверо из пяти пациентов отмечали нормализацию АД [32].

Использование аллопуринола в низкой дозе (<300 мг/сут) ассоциировалось со снижением риска развития ФП у пациентов с АГ (отношение риска 0,73; при 95% ДИ от 0,69 до 1,12) по данным исследования медицинских карт 44 031 пациентов Великобритании [33].

Как следствие, неоднократно предпринимались попытки воздействовать на течение и исходы сердечно-сосудистых заболеваний через данный возможный 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 [34].

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 месяцев лечения аллопуринолом (600 мг/сут) по сравнению с плацебо [35].

В настоящем исследовании (по данным эхокардиографии) гипертрофия миокарда ЛЖ встречалась в 62-64% случаев при сочетании АГ с ФП.

### Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о значительной распространенности гиперурикемии у пациентов моложе 65 лет, страдающих артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. Гиперурикемия чаще встречалась у пациентов с постоянной и персистирующей формами фибрилляции предсердий (что, по-видимому, связано со стажем заболевания). У лиц с персистирующей и постоянной формами фибрилляции предсердий величина урикемии выше, чем у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. У 54% пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий (группа 2) показатель активности ксантиноксидазы был выше нормальных значений. Установлена достоверная взаимосвязь между повышением уровня мочевой кислоты и дилатацией левого предсердия – одним из факторов развития фибрилляции предсердий. Гиперурикемия ассоциируется с ремоделированием миокарда, в частности с увеличением индекса объема левого предсердия и меньшим значением фракции выброса левого желудочка.

### Литература

1. Демографический ежегодник Республики Беларусь [Электронный ресурс] : статистический сборник / предс. ред. кол. И. В. Медведева. – Минск, 2019. – 429 с. – Режим доступа: <https://www.belstat.gov.by/upload/iblock/145/145cac172f7bf1a9801c64e20888661f.pdf>. – Дата доступа: 22.03.2022.
2. Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания в старческом возрасте / С. В. Тополянская [и др.] // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 457-464. – doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-5-457-464.
3. Uric acid and coronary artery disease: An elusive link deserving further attention / S. Biscaglia [et al.] // Int J Cardiol. – 2016. – Vol. 213. – P. 28-32. – doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.086.
4. Does Serum Uric Acid Status Influence the Association Between Left Atrium Diameter and Atrial Fibrillation in Hypertension Patients? / Т. Н. Hidru [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2020. – Vol. 7 – P. 594788. – doi: 10.3389/fcvm.2020.594788.
5. Gustafsson, D. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality / D. Gustafsson, R. Unwin // BMC Nephrol. – 2013. – Vol. 14. – P. 164. – doi: 10.1186/1471-2369-14-164.
6. Liu, Y. Hyperuricemia and Risk of Atrial Fibrillation / Y. Liu // J Atr Fibrillation. – 2014. – Vol. 6, № 5. – P. 967. – doi: 10.4022/jafb.967.
7. Прогностическое значение гиперурикемии у пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса /
8. M. С. Дешко [и др.] // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 10. – С. 52-57.
8. Prognostic Value of Uric acid Levels in Elderly Chronic Heart Failure Patients / Y. Mitsuke [et al.] // J. Cardiac Fail. – 2013. – Vol. 19, № 10 (suppl). – P. 138. – doi: 10.1016/j.cardfail.2013.08.166.
9. Elevated serum uric acid is associated with vascular inflammation but not coronary artery calcification in the healthy octogenarians: the Brazilian study on healthy aging R. Malik [et al.] // Aging Clin Exp Res. – 2016. – Vol. 28, № 2. – P. 359-362. – doi: 10.1007/s40520-015-0395-3.
10. Serum uric acid as a prognostic marker in the setting of advanced vascular disease: a prospective study in the elderly / G. Di Stolfo [et al.] // J Geriatr Cardiol. – 2015. – Vol. 12, № 5. – P. 515-520. – doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.05.008.
11. Елисеева М. Е. Значение гиперурикемии в развитии заболеваний человека и методы ее коррекции / М. Е. Елисеева, М. С. Елисеев // Доктор. Ру. – 2019. – № 2(157). – С. 47-54. – doi: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-47-54.
12. Giannopoulos, G. Gout and arrhythmias: In search for causation beyond association / G. Giannopoulos, C. Angelidis, S. Deftereos // Trends Cardiovasc Med. – 2019. – Vol. 29, № 1. – P. 41-47. – doi: 10.1016/j.tcm.2018.06.004.
13. Uric acid increases the incidence of ventricular arrhythmia in patients with left ventricular hypertrophy / S. Yamada [et al.] // Fukushima J Med Sci. – 2012. – Vol. 58, № 2. – P. 101-106. – doi: 10.5387/fms.58.101.

14. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: a cross-sectional community-based study in China / Y. Chen [et al.] // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7, № 12. – e019037. – doi: 10.1136/bmjopen-2017-019037.
15. Молчанова, О. В. Значение повышенного уровня мочевой кислоты в развитии и профилактике хронических неинфекционных заболеваний / О. В. Молчанова, А. Н. Бритов, Е. В. Платонова // *Профилактическая медицина*. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 102-108. – doi: 10.17116/profmed202023021102.
16. Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-h Holter monitoring / A. Mantovani [et al.] // *J Endocrinol Invest*. – 2018. – Vol. 41, № 2. – P. 223-231. – doi: 10.1007/s40618-017-0729-4.
17. Abdel Rahman, T. Prevalence of Hyperuricemia among Hospitalized Elderly Patients and Its Association with Metabolic Syndrome / T. Abdel Rahman // *Adv. Aging Res.* – 2014. – Vol. 3, № 4. – P. 329-337. – doi: 10.4236/aar.2014.34043.
18. Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation / M. Kuwabara [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2017. – Vol. 231. – P. 137-142. – doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.268.
19. Serum uric acid as a risk factor for cardiovascular and renal disease: an old controversy revived / F. Viazzi [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2006. – Vol. 8, № 7. – P. 510-518. – doi: 10.1111/j.1524-6175.2006.04755.x.
20. Edwards, N. L. The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease / N. L. Edwards // *Cleve Clin J Med*. – 2008. – Vol. 75, suppl. 5. – P. 13-16. – doi: 10.3949/ccjm.75.suppl\_5.s13.
21. Жернакова, Ю. В. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний – что нового? / Ю. В. Жернакова // *Медицинский алфавит*. – 2020. – № 13. – С. 5-11. – doi: 10.33667/2078-5631-2020-13-5-11.
22. Кепурко, Т. Л. Прогностическое значение нарушений обмена мочевой кислоты и полиморфизм генов у пациентов с артериальной гипертензией / Т. Л. Кепурко, В. А. Снежицкий // *Кардиология в Беларуси*. – 2018. – Т. 10, № 5. – С. 718-728.
23. Watanabe, E. Uric acid and atrial fibrillation – cause or other association? / E. Watanabe // *Circ J*. – 2012. – Vol. 76, № 3 – P. 584-585. – doi: 10.1253/circj.cj-12-0057.
24. Жолбаева, А. З. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске «идеального» маркера / А. З. Жолбаева, А. Е. Табина, Е. З. Голухова // *Креативная кардиология*. – 2015. – № 2. – С. 40-53. – doi: 10.15275/kreatkard.2015.02.04.
25. Распространенность бессимптомной гиперурикемии среди больных ишемической болезнью сердца / Ф. Кадырова [и др.] // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. – 2017. – № 2. – С. 53-56. – doi: 10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7727.
26. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study / L. Niskanen [et al.] // *Arch Intern Med*. – 2004. – Vol. 164, № 14. – P. 1546-1551. – doi: 10.1001/archinte.164.14.1546.
27. Bulpitt, C. J. Serum uric acid in hypertensive patients / C. J. Bulpitt // *Br Heart J*. – 1975. – Vol. 37, № 12. – P. 1210-1205. – doi: 10.1136/hrt.37.12.1210.
28. Подпалова, О. В. Роль мочевой кислоты в развитии артериальной гипертензии в белорусской городской неорганизованной популяции / О. В. Подпалова, О. Н. Журова, Н. С. Балашенко // *Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 72-й науч. сессии сотр. ун-та, Витебск, 25-26 янв. 2017 г.* – Витебск : ВГМУ, 2017. – С. 222-224.
29. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality / M. Bombelli [et al.] // *J Hypertens*. – 2014. – Vol. 32, № 6. – P. 1237-44. – doi: 10.1097/HJH.0000000000000161.
30. Hyperuricemia as a Risk Factor for Atrial Fibrillation Due to Soluble and Crystallized Uric Acid / F. Taufiq [et al.] // *Circ Rep*. – 2019. – Vol. 1, № 11. – P. 469-473. – doi: 10.1253/circrep.CR-19-0088.
31. Uric acid is associated with future atrial fibrillation: an 11-year follow-up of 6308 men and women – the Tromso Study / A. Nyrnes [et al.] // *Europace*. – 2014. – Vol. 16, № 3. – P. 320-326. – doi: 10.1093/europace/eut260.
32. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension / D. I. Feig [et al.] // *Kidney Int*. – 2004. – Vol. 66, № 1. – P. 281-287. – doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00729.x.
33. Allopurinol Use and Risk of Atrial Fibrillation : International Stroke Conference Poster Abstracts, Los Angeles, 17-19 Feb. 2016 / Boyle S. [et al.] // *Stroke*. – Vol. 47, suppl. 1. – AWP184. – doi: 10.1161/str.47.suppl\_1.wp184.
34. Mechanistic insights into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris / N. S. Rajendra [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2011. – Vol. 58, № 8. – P. 820-828. – doi: 10.1016/j.jacc.2010.12.052.
35. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial / A. Noman [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375, № 9732. – P. 2161-7. – doi: 10.1016/S0140-6736(10)60391-1.

### References

1. Medvedeva I, chair ed. Demograficheskij ezhegodnik Respubliki Belarus [Demographic yearbook of the republic of Belarus] [Internet]. Minsk; 2019. 429 p. Available from: <https://www.belstat.gov.by/upload/iblock/145/145cac172f7bf1a9801c64e20888661f.pdf> (Russian).
2. Topolyanskaya SV, Vakulenko ON, Semashkova AE, Kupina LM, Strizhova NV. Giperurikemija i serdechno-sosudistye zabojevanija v starcheskom vozraste [Hyperuricemia and cardiovascular diseases in elderly patients]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical Medicine (Russian Journal)]. 2017;95(5):457-464. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-5-457-464 (Russian).
3. Biscaglia S, Ceconi C, Malagu M, Pavasini R, Ferrari R. Uric acid and coronary artery disease: An elusive link deserving further attention. *Int J Cardiol*. 2016;213:28-32. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.086.
4. Hidru TH, Tang Y, Liu F, Hui S, Gao R, Li D, Yang X, Xia Y. Does Serum Uric Acid Status Influence the Association Between Left Atrium Diameter and Atrial Fibrillation in Hypertension Patients? *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:594788. doi: 10.3389/fcvm.2020.594788.
5. Gustafsson D, Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. *BMC Nephrol*. 2013;14:164. doi: 10.1186/1471-2369-14-164.
6. Liu Y. Hyperuricemia and Risk of Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2014;6(5):967. doi: 10.4022/jafb.967.
7. Dzeshka MS, Snezhitskiy VA, Madekina GA, Dolnik IA, Panasiuk OV, Zhuk YM. Prognosticheskoje znachenije giperurikemii u pacijentov s fibrillacijej predserdij i ser-

- dechnoj nedostatochnostju s sohranenoj frakcijej vybrosa [Prognostic value of hyperuricemia in patients with atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction]. *Kardiologija*. 2015;55(10):52-57. (Russian).
8. Mitsuke Y, Nakaya R, Kiriba C, Tsutani H. Prognostic Value of Uric acid Levels in Elderly Chronic Heart Failure Patients. *J Cardiac Fail*. 2013;19(10 Suppl):138. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.08.166.
  9. Malik R, Aneni EC, Shahrayer S, Freitas WM, Ali SS, Veledar E, Latif MA, Aziz M, Ahmed R, Khan SA, Joseph J, Feiz H, Sposito A, Nasir K. Elevated serum uric acid is associated with vascular inflammation but not coronary artery calcification in the healthy octogenarians: the Brazilian study on healthy aging. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(2):359-62. doi: 10.1007/s40520-015-0395-3.
  10. Di Stolfo G, Mastroianno S, Potenza DR, De Luca G, d'Arienzo C, Pacilli MA, Fanelli M, Russo A, Fanelli R. Serum uric acid as a prognostic marker in the setting of advanced vascular disease: a prospective study in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12(5):515-20. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.05.008.
  11. Eliseeva ME, Eliseev MS. Znachenie giperurikemii v razvitiu zabolovanij cheloveka i metody ee korrekcii [The role of hyperuricemia in human morbidity, and treatment options]. *Doktor.Ru*. 2019;(2(157)):47-54. doi: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-47-54. (Russian).
  12. Giannopoulos G, Angelidis C, Deftereos S. Gout and arrhythmias: In search for causation beyond association. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(1):41-47. doi: 10.1016/j.tcm.2018.06.004.
  13. Yamada S, Suzuki H, Kamioka M, Kamiyama Y, Saitoh S, Takeishi Y. Uric acid increases the incidence of ventricular arrhythmia in patients with left ventricular hypertrophy. *Fukushima J Med Sci*. 2012;58(2):101-6. doi: 10.5387/fms.58.101.
  14. Chen Y, Xia Y, Han X, Yang Y, Yin X, Qiu J, Liu H, Zhou Y, Liu Y. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: a cross-sectional community-based study in China. *BMJ Open*. 2017;7(12):e019037. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019037.
  15. Molchanova OV, Britov AN, Platonova EV. Znachenie povyshennogo urovnja mochevoj kisloty v razvitiu i profilaktike hronicheskikh neinfekcionnyh zabolovanij [Importance of elevated uric acid levels in the development and prevention of chronic non-communicable diseases]. *Profilakticheskaya Meditsina* [The Russian journal of preventive medicine]. 2020;23(2):102-108. doi: 10.17116/profmed202023021102. (Russian).
  16. Mantovani A, Rigolon R, Civettini A, Bolzan B, Morani G, Bonapace S, Dugo C, Zoppini G, Bonora E, Targher G. Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-h Holter monitoring. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(2):223-231. doi: 10.1007/s40618-017-0729-4.
  17. Abdel Rahman T. Prevalence of Hyperuricemia among Hospitalized Elderly Patients and Its Association with Metabolic Syndrome. *Adv. Aging Res*. 2014;3(4):329-337. doi: 10.4236/aar.2014.34043.
  18. Kuwabara M, Niwa K, Nishihara S, Nishi Y, Takahashi O, Kario K, Yamamoto K, Yamashita T, Hisatome I. Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2017;231:137-142. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.268.
  19. 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):510-8. doi: 10.1111/j.1524-6175.2006.04755.x.
  20. Edwards NL. The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease. *Cleve Clin J Med*. 2008;75 (Suppl 5):13-6. doi: 10.3949/ccjm.75.suppl\_5.s13.
  21. Zhernakova YuV. Giperurikemija kak faktor riska serdechno-sosudistyh zabolovanii – chto novogo? [Hyperuricemia as risk factor for cardiovascular disease - what's new?]. *Medicinskij alfavit* [Medical alphabet]. 2020;(13):5-11. doi: 10.33667/2078-5631-2020-13-5-11.
  22. Kepurko TL, Snezhitskiy VA. Prognosticheskoe znachenije narushenij obmena mochevoj kisloty i polimorfizm genov u pacientov s arterialnoj gipertenziej [Prognostic significance of disorders of uric acid metabolism and polymorphism of the genes in hypertensive patients]. *Kardiologija v Belarusi* [Cardiology in Belarus]. 2018;10(5):718-728. (Russian).
  23. Watanabe E. Uric acid and atrial fibrillation – cause or other association? *Circ J*. 2012;76(3):584-5. doi: 10.1253/circj.cj-12-0057.
  24. Zholbaeva AZ, Tabina AE, Golukhova EZ. Molekuljarnyje mehanizmy fibrilljacji predserdij: v poiske “idealnogo” markera [Molecular mechanisms of atrial fibrillation: “ideal” marker searching]. *Kreativnaya kardiologiya* [Creative cardiology]. 2015;(2):40-53. doi: 10.15275/kreatkard.2015.02.04. (Russian).
  25. Kadyrova F, Nasyrova Z, Tashkenbaeva E, Togaev D. Rasprostranennost bessimptomnoj giperurikemii sredi bolnyh ishemicheskoj boleznju serdca [Prevalence of asymptomatic hyperuricemia among patients with ischemic heart disease] *Zdobutky klinichnoi' i eksperimental'noi' medycyny* [Achievements of Clinical and Experimental Medicine]. 2017;(2):53-56. doi: 10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7727. (Russian).
  26. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyssönen K, Alftan G, Lakka HM, Lakka TA, Salonen JT. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med*. 2004;164(14):1546-51. doi: 10.1001/archinte.164.14.1546.
  27. Bulpitt CJ. Serum uric acid in hypertensive patients. *Br Heart J*. 1975;37(12):1210-5. doi: 10.1136/hrt.37.12.1210.
  28. Podpalova OV, Zhurova ON, Balashenko NS. Rol mochevoj kisloty v razvitiu arterialnoj gipertenzii v belorusskoj gorodskoj neorganizovannoj populjácii // In: *Dostizhenija fundamentalnoj, klinicheskoi meditsiny i farmacii*. Materialy 72-uj nauchnoj sessii sotrudnikov universiteta; 2017 Jan. 25-26; Vitebsk. Vitebsk: VGMU; 2017. p. 222-224.
  29. Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, Facchetti R, Carugo S, Dell'oro R, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens*. 2014;32(6):1237-44. doi: 10.1097/HJH.0000000000000161.
  30. Taufiq F, Li P, Miake J, Hisatome I. Hyperuricemia as a Risk Factor for Atrial Fibrillation Due to Soluble and Crystallized Uric Acid. *Circ Rep*. 2019;1(11):469-473. doi: 10.1253/circrep.CR-19-0088.
  31. Nyrnes A, Toft I, Njølstad I, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Hansen JB, Løchen ML. Uric acid is associated with future atrial fibrillation: an 11-year follow-up of 6308 men and women – the Tromsø Study. *Europace*. 2014;16(3):320-6. doi: 10.1093/europace/eut260.
  32. Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, Oliver WJ, Kang DH, Finch J, Johnson RJ. Hypothesis: Uric acid, nephron

- number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int.* 2004;66(1):281-7. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00729.x.
33. Boyle S, MacIsaac RL, Padmanabhan S, Walters M, Touyz R, Dominiczak A, Dawson J. Allopurinol Use and Risk of Atrial Fibrillation. In: International Stroke Conference Poster Abstracts; 2016 Feb 17-19; Los Angeles, California. Baltimore (MD): American Heart Association; 2016. AWP184. (Stroke; vol. 47, suppl. 1). doi: 10.1161/str.47.suppl\_1.wp184.
34. Rajendra NS, Ireland S, George J, Belch JJ, Lang CC, Struthers AD. Mechanistic insights into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(8):820-8. doi: 10.1016/j.jacc.2010.12.052.
35. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet.* 2010;375(9732):2161-7. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60391-1.

## CORRELATION BETWEEN HYPERURICEMIA AND STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CARDIAC PARAMETERS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND ATRIAL FIBRILLATION

T. L. Barysenka<sup>1</sup>, V. A. Snezhitskiy<sup>1</sup>, M. N. Kurbat<sup>1</sup>, G. A. Madekina<sup>2</sup>, E. N. Chernaja<sup>2</sup>, Zh. G. Epifanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

<sup>2</sup>Grodno Regional Clinical Cardiology Center, Grodno, Belarus

*Background.* Cardiovascular diseases predominate in overall morbidity, disability and mortality of the population both in Belarus and in many other countries. The study of additional risk factors for the development of cardiovascular diseases including hyperuricemia is of undoubted interest. A rise in serum uric acid level is increasingly associated not only with the possible risk of such a classic disease as gout, but also with such pathological processes as hypertension and atrial fibrillation.

*The aim of the study is to study purine metabolism and the frequency of hyperuricemia in patients with hypertension and atrial fibrillation.*

*Material and methods.* The study results of products of purine metabolism in 104 patients with hypertension and/or atrial fibrillation under the age of 65 are presented. The serum uric acid level was determined by an enzymatic colorimetric method. The activity of the xanthine oxidase enzyme was measured via solid phase "sandwich" method using ELISA Kit Cat. for enzyme immunoassay. Xanthine, hypoxanthine, adenosine, inosine was measured by a high-performance liquid chromatography.

*Results.* High serum uric acid level was revealed in 22.1% of 154 patients in the study. The patients with persistent and permanent atrial fibrillation had higher uricemia than the ones with paroxysmal atrial fibrillation. The patients with hyperuricemia were more likely to have permanent (33.3%) and persistent (39.4%) atrial fibrillation. Xanthine oxidase activity in 54% of subjects with hypertension and atrial fibrillation exceeded normal values. A significant correlation was found between elevated uric acid levels and left atrial dilatation ( $U=1616.0$ ,  $p=0.002$ ,  $rrb=-0.379$ ). Hyperuricemia may be associated with the value of the left ventricular ejection fraction in patients with hypertension and atrial fibrillation ( $U=831.0$ ,  $p=0.017$ ,  $rrb=0.291$ ).

*Conclusion:* Hyperuricemia occurs in 22.1% of patients with hypertension and atrial fibrillation and is associated with cardiac remodeling.

**Keywords:** hypertension, atrial fibrillation, uric acid, hyperuricemia, xanthine oxidase.

**For citation:** Barysenka TL, Snezhitskiy VA, Kurbat MN, Madekina GA, Chernaja EN, Epifanova ZhG. The correlation between hyperuricemia and structural and functional cardiac parameters in patients with hypertension and atrial fibrillation. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2022;20(2):187-196. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-2-187-196>.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторах / About the authors**

\*Борисенко Татьяна Леоновна / Barysenka Tatyana, e-mail: t.kepourko@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7117-2182

Снежицкий Виктор Александрович / Snezhitskiy Viktor, e-mail: snezh@grsmu.by, ORCID: 0000-0002-1706-1243

Курбат Михаил Николаевич / Kurbat Mikhail, e-mail: vvmisha@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9939-8749

Мадкина Галина Александровна / Madekina Galina, e-mail: cardio@mail.grodno.by

Черная Елена Николаевна / Chernaya Elena, e-mail: elenablack1973@gmail.com

Эпифанова Жанна Георгиевна / Epifanova Zhanna, e-mail: cardio@mail.grodno.by

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 21.02.2022

Принята к публикации / Accepted for publication: 22.03.2022