

56. Hill M. G., ed. Microbial metabolism in the digestive tract. New York; 1983.
57. Thornton G., O'Sullivan M., O'Sullivan D. et al. Human intestinal probiotic bacteria — production of antimicrobial factors. Ir. J. Med. Sci. 1993; 162 (9): 366—369.
58. Tannock G. W. Molecular assessment of intestinal microflora. Am. J. Clin. Nutr. 2001; 73 (Suppl.): 410—414.
59. Ильина Н. О., Мазанкова Л. И., Кондракова О. А., Затева-лов А. М. Метаболические критерии дисбактериоза кишечника при острых кишечных инфекциях у детей. Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология 2005; 1: 32—38.
60. Червинец В. М., Бондаренко В. М., Базлов С. Н. Микрофлора слизистой оболочки ulcerогенной зоны больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Журн. микробиол. 2001; 5: 12—15.
61. Bic E. M., Eckfurg P. B., Gill S. R. et al. Molecular analysis of the bacterial microflora in the human stomach. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006; 103: 732—737.
62. Tan M. P., Kaparacis M., Galic M. et al. Chronic Helicobacter pylori infection does not significantly alter the microbiota of the murine of the stomach. Appl. Environ. Microbiol. 2007; 73: 1010—1013.
63. Roos S., Engstrand L., Jonsson H. Lactobacillus gastricus, Lactobacillus antri, Lactobacillus kalixensis, and Lactobacillus ultenensis isolated from human stomach mucosa. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2005; 55: 77—82.
64. Уголев А. М. Физиология и патология пристеночного (контактного) пищеварения. Л.; 1967.
65. Яхонтова О. И., Рутгайзер Я. М., Валенкевич Л. И. Хронические болезни кишечника. СПб.; 2002.
66. Бальмер С. В., Гаслина Т. В. Рациональная терапия дисбактериоза кишечника у детей. Клини. мед. 1998; 10: 35—38.
67. Парфенов А. И. Микробная флора кишечника и дисбактериоз. Русск. мед. журн. 1998; 6 (18): 1170—1173.
68. Шульпекова Ю. О. Кишечные бактерии, пробиотики и перспективы их применения для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта. Фарматека 2008; 2: 46—51.
69. Ходосевич Е. Г. Коррекция изменений микрофлоры толстой кишки у больных с хроническими заболеваниями печени. Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 1997; 2: 78—80.
70. Положенкова Л. А., Бурков С. Т., Бокерия О. А., Новиков С. В. Значение флоривина-БС в лечении дисбактериоза кишечника. Клини. мед. 1999; 3: 61—63.
71. Митрохин С. Д. Дисбактериоз: современный взгляд на проблему. Инфекции и антимикроб. тер. 2000; 5: 15—17.
72. Talley N. J. Irritable bowel syndrome: Physiology and management. Digest. Dis. Week 2002.
73. Буторова Л. И., Калинин А. В. Возможности коррекции нарушений микробиоценоза лактулозой. Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2001; 1: 79—83.
74. Бондаренко В. М., Чупринина Р. П., Аладышева Ж. И., Мацулевич Т. В. Пробиотики и механизм их лечебного действия. Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2004; 3: 83—87.
75. Малов В. А. Антибиотико-ассоциированная диарея. Клини. микробиол. и антимикробн. химиотер. 2002; 1: 22—32.
76. Barlett J. G. Antibiotic-associated diarrhea. N. Engl. J. Med. 2002; 346 (5): 334—339.
77. Циммерман Я. С. Синдром раздраженной кишки: современное состояние проблемы и перспективы. Клини. мед. 2007; 10: 14—21.

Поступила 14.02.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.633.857.5-008.61:616.12-008.46-036.12

## ГИПЕРУРИКЕМИЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ КОНТИНУУМ

**В. Н. Ларина<sup>1</sup>, Б. Я. Барт<sup>1</sup>, В. Г. Ларин<sup>2</sup>, А. С. Донсков<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва; <sup>2</sup>Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

*В последние годы появилось достаточно большое количество сообщений о связи повышенного уровня мочевой кислоты в сыворотке крови с риском развития и прогрессирования артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца и прогнозом у больных с этими заболеваниями. В то же время имеется небольшое количество работ, посвященных клиническому и прогностическому значению гиперурикемии при хронической сердечной недостаточности, хотя эта патология остается одной из неблагоприятных в плане прогноза в ряду сердечно-сосудистых заболеваний. Гиперурикемия рассматривается как часть сердечно-сосудистого континуума, как фактор риска развития хронической сердечной недостаточности и маркер ее неблагоприятного течения. Описано прогностическое значение гиперурикемии у больных с хронической сердечной недостаточностью.*

*Ключевые слова:* хроническая сердечная недостаточность, мочевая кислота, гиперурикемия, прогноз

### HYPERURICEMIA AND CARDIOVASCULAR CONTINUUM

**V.N. Larina, B.Ya. Bart, V.G. Larin, A.S. Donskov**

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University; Central Medical Division; General Management Department of Presidential Administration

*Many recent reports suggest the relationship between hyperuricemia, risk and prognosis of arterial hypertension and coronary heart disease. The works on the clinical and prognostic significance in chronic heart failure are few even if this pathology deteriorates prognosis of some cardiovascular diseases. Hyperuricemia is considered to be a component of cardiovascular continuum, risk factor of chronic heart failure and marker of its unfavourable outcome. Prognostic significance of hyperuricemia in patients with chronic heart failure is discussed.*

*Key words:* chronic heart failure, uric acid, hyperuricemia, prognosis

Поиск новых факторов риска не только развития, но и неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности (ХСН), особенно у больных на догоспитальном этапе, в настоящее время является весьма ак-

туальной проблемой, так как распространенность и летальность от этого заболевания продолжают оставаться на высоком уровне. При ХСН формируется комплекс взаимосвязанных нейрогуморальных, гемодинамиче-

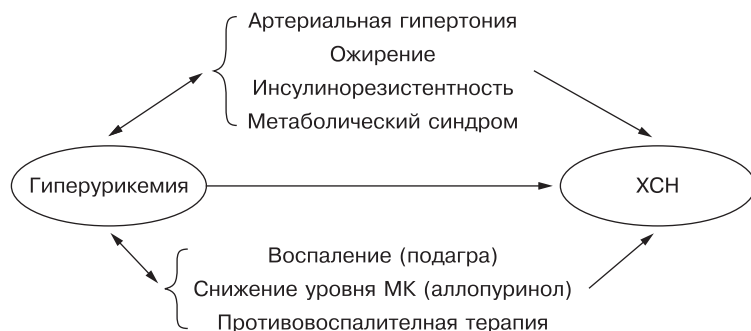


Рис. 1. Взаимосвязь гиперурикемии и факторов риска развития (E. Krishnan, 2009).

ских и метаболических расстройств. Проблема взаимосвязи ХСН и гиперурикемии становится все более актуальной благодаря сообщениям о роли последней как в возникновении, так и в неблагоприятном течении ХСН. Увеличение числа больных с ХСН, нарастание с возрастом факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), их сочетание, общность патофизиологических и клинических особенностей повышают внимание к изучению роли собственно бессимптомной гиперурикемии в сердечно-сосудистом континууме. Бессимптомная (асимптоматическая) гиперурикемия представляет собой состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты (МК) в крови при отсутствии симптомов организации кристаллов в каком-либо органе (без клинических признаков подагры). Гиперурикемия определяется при уровне МК 420 мкмоль/л и более у мужчин и 360 мкмоль/л и более у женщин [1]. Важность изучения гиперурикемии при ХСН заключается не только в том, что она является нередкой находкой и встречается у 54—60% больных как со сниженной, так и с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) [2, 3], но и в простоте ее определения в рутинной клинической практике.

### Метаболизм мочевой кислоты и причины гиперурикемии

МК представляет собой конечный продукт метаболизма пуриновых нуклеотидов у человека, являющихся как основными составными частями клеточных энергетических запасов, таких как АТФ, так и компонентами ДНК и РНК. У здоровых людей трансформация гипоксантина в ксантин, а последнего — в МК катализируется ферментом ксантиноксидазой (КСО), который образуется из ксантиндегидрогеназы в условиях гипоксии и при активном влиянии провоспалительных цитокинов [4].

Образование МК происходит в печени и эндотелии сосудов, но в крупных сосудах КСО отсутствует и процессы пуринового обмена приостанавливаются на уровне гипоксантина. В сердце КСО локализуется преимущественно в эндотелии капилляров, где и происходит повышенная генерация МК в условиях гипоксии. Вопрос об активности КСО в кардиомиоцитах до сих пор остается дискуссионным. Существуют данные [1], свидетельствующие о ее как высокой, так и низкой активности или же полном отсутствии в кардиомиоцитах. В то же время не исключена возможность экспрессии КСО в кардиомиоцитах человека, но, вероятно, этот эффект является строго локальным, и на сегодняшний день имеется мало исследований, показавших системное действие миокардиальной КСО [6]. МК фильтруется в почечных клубочках, реабсорбируется в проксимальных канальцах и в дальнейшем почти половина ее секретируется в дистальных отделах нефронов, причем степень секреции зависит от уровня МК в крови. Из организма МК в основном выделяется почками, а меньшая ее часть (одна треть) — через желудочно-кишечный тракт [7].

Причины развития гиперурикемии разнообразны и в большинстве случаев (при артериальной гипертонии, хронической почечной недостаточности, ожирении, нарушении функции щитовидной железы, злоупотреблении алкоголем, применении низких доз ацетилсалициловой кислоты, тиазидных и петлевых диуретиков, циклоспорина, леводопы и никотиновой кислоты) обусловлены снижением урикозурической функции почек. Повышенный синтез МК наблюдается у лиц с врожденными ферментопатиями, онкологическими заболеваниями, врожденными пороками сердца, эритроцитозом, при лучевой болезни, чрезмерном употреблении пищи, богатой пуринами, и некоторых заболеваниях печени [8—11].

### Гиперурикемия как часть сердечно-сосудистого континуума

Выявлена выраженная взаимосвязь гиперурикемии и факторов риска развития ССЗ, в частности ХСН, так как изменения, происходящие в организме человека от этапа выявления факторов риска до развития клинически выраженных заболеваний, могут быть, с одной стороны, причиной развития гиперурикемии, а с другой — ее последствием (см. рисунок).

При ХСН происходит нарушение синтеза и активности КСО. Биохимические процессы, осуществляемые этим ферментом, включают участие воды, кислорода и приводят к повышенному образованию МК, а также свободных радикалов и супероксидных анионов, которые стимулируют оксидативный стресс и ослабляют синтез оксида азота, что оказывает негативное воздействие на функцию эндотелиальной системы. Дисфункция эндотелия является одним из важнейших путей реализации взаимосвязи ХСН и гиперурикемии, при которой наряду с нарушением продукции оксида азота и образования брадикинина происходит экспрессия молекул клеточной адгезии, играющих не последнюю роль в поддержании сосудистой функции, что в дальнейшем приводит к структурно-функциональным изменениям в органах и тканях [12]. При ХСН высокая концентрация МК также ассоциируется с более высокой активностью супероксиддисмутазы и эндотелийзависимой вазодилатацией [13].

Одной из негативных сторон дисфункции эндотелия и повышенной активности симпатико-адренальной системы является снижение чувствительности ткани к инсулину и развитие инсулинорезистентности, представляющей собой нарушенный метаболический ответ на экзо- и эндогенный инсулин. Концепция инсулинорезистентности применима к другим биологическим эффектам инсулина, включая его влияние на функцию эндотелия сосудов, обмен белков, липидов и пуринов. Повышение уровня МК у пациентов с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией обусловлено способностью инсулина замедлять клиренс МК в проксимальных канальцах почек [14]. Взаимосвязь гиперурикемии и ХСН может реализоваться и через воспалительные реакции, поскольку гиперурикемия ассоциируется с повышением в сыворотке крови уровня С-реактивного белка, фибриногена, фактора некроза опухолей  $\alpha$ , интерлейкинов 1 $\alpha$ , 6 и 18, лейкоцитов и нейтрофилов [15—17].

Существующая связь между гиперурикемией, повреждением эндотелия, гипоксией тканей, инсулинорезистентностью, повышенной продукцией цитокинов и свободных радикалов при ХСН представлена следующим образом. Инсулинорезистентность при апоптозе клеток способствует накоплению пуринов и может приводить к развитию гиперурикемии. Гипоксия тканей как результат существующей дисфункции сердечно-сосудистой системы повышает активность КСО, что способствует развитию гиперурикемии. КСО стимулирует

выработку свободных радикалов, которые сами по себе усугубляют существующую микрососудистую дисфункцию, включая эндотелий, повреждают мембрану клеток и способствуют высвобождению провоспалительных цитокинов. Последние также воздействуют на сердечно-сосудистую систему, приводя к процессам апоптоза или/и фиброза тканей с последующим развитием ремоделирования миокарда ЛЖ. Другие потенциальные механизмы включают в себя адгезию тромбоцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов.

При ХСН гиперурикемия обусловлена не только повышением активности КСО, но и сниженной функцией почек, которая встречается у большинства больных с ХСН, особенно в пожилом возрасте. Согласно данным D. Weiner и соавт. [18], при повышении уровня МК в сыворотке крови вероятность развития хронической болезни почек (ХБП) возрастает на 7—11%. При анализе данных 2554 участников эпидемиологического популяционного исследования при применении логистической регрессионной модели было обнаружено, что гиперурикемия наряду с возрастом, центральным ожирением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, анемией и нефролитиазом способствует развитию ХБП [19]. У больных с ХСН необходимо принимать во внимание тот факт, что петлевые, тиазидные диуретики, а также антагонисты альдостерона и их комбинация даже при приеме низких доз увеличивают реабсорбцию МК в проксимальных канальцах нефрона, что способствует повышению концентрации МК в сыворотке крови [20, 21]. Эпидемиологически подтвержденная роль гиперурикемии как фактора риска развития ХБП объяснена с патогенетических позиций. Перегрузка уратами почечного тубулоинтерстиция приводит к усилению миграции и активации макрофагов, активации экспрессии ими медиаторов воспаления (в том числе моноцитарного хемотаксического протеина типа 1) и вазоконстрикции (эндотелина-1) и в итоге — к нарастающему тубулоинтерстициальному фиброзу, проявляющемуся снижением концентрации и в дальнейшем фибриллированной функции почек [22]. Кроме того, избыток МК индуцирует расстройство функции эндотелиоцитов почечного клубочка, вызывает афферентную артериолопатию с последующей внутриклубочковой гипертензией [23]. Установлено изолированное возрастание уровня МК в сыворотке крови у больных с ХСН при соблюдении ими гипонатриевой диеты, лечении диуретиками, которые получают большинство больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. Наличие нарушения функционального состояния почек и выраженного натрийуреза увеличивает реабсорбцию МК в проксимальных канальцах нефрона, что может быть одним из механизмов формирования гиперурикемии при прогрессировании сердечной недостаточности [24, 25].

### **Связь между гиперурикемией и возникновением хронической сердечной недостаточности**

О взаимосвязи между гиперурикемией и возникновением ХСН сообщается в единичных работах. I. Holmer и соавт. [26], наблюдая на протяжении 11,8 года за здоровыми лицами среднего возраста без ССЗ в анамнезе, обнаружили, что повышенный уровень МК связан с возникновением ХСН. Авторы другой работы [27] регистрировали новые случаи развития ХСН у 5461 пожилого пациента, наблюдавшегося в течение 8 лет. Оказалось, что при увеличении содержания МК на 59,7 мкмоль/л (1 мг/дл) риск развития ХСН у них возрастал на 12%. Согласно полученным данным, ХСН возникла у 21% пожилых людей с повышенным уровнем МК и у 18% — без гиперурикемии. Несмотря на практически одинаковую частоту развития ХСН, эта небольшая разница оказалась статистически значимой ( $p = 0,015$ ). Следует

отметить тот немаловажный факт, что выявленная связь между гиперурикемией и развитием ХСН отмечалась в подгруппе больных с нормальной функцией почек, не имевших артериальной гипертензии, гиперинсулинемии и не получавших тиазидных диуретиков. Полученные авторами данные позволили предположить, что достоверная связь гиперурикемии с возникновением ХСН имеется тогда, когда в основе гиперурикемии лежит повышенная активность КСО, которая возрастает в условиях гипоксии и при участии провоспалительных цитокинов. В обсервационном популяционном исследовании 4912 жителей Фрамингема (медиана наблюдения 29 лет, отсутствие почечной дисфункции исходно) было показано, что гиперурикемия является независимым фактором риска развития ХСН, вероятность формирования которой наиболее очевидна при концентрации МК более 6 мг/дл [28]. Участники исследования, у которых в процессе наблюдения сформировалась ХСН, были старше, имели больше факторов риска развития ССЗ и более высокий уровень МК в сыворотке крови, чем те, у которых ХСН не развилась. Тесная связь между гиперурикемией и возникновением ХСН была выявлена и подтверждена с помощью различных статистических анализов в разных подгруппах участников исследования, в том числе и у тех, кто не принимал диуретики и гипотензивные препараты; у которых в процессе наблюдения не развилась почечная дисфункция и метаболический синдром. В упомянутом выше крупном проспективном исследовании была подтверждена связь между гиперурикемией и возникновением ХСН. На сегодняшний день стало очевидным, что созрела необходимость в проведении клинических исследований, посвященных выработке стратегии, направленной на снижение повышенного уровня МК, с целью предупреждения возникновения ХСН.

### **Гиперурикемия при хронической сердечной недостаточности как маркер неблагоприятного течения заболевания и прогноза**

Количество исследований, посвященных оценке влияния гиперурикемии на течение заболевания и прогноз у больных с ХСН, в настоящее время ограничено малой популяцией больных, коротким периодом их наблюдения за ними, недостаточностью унифицирования конечных событий. Также недостаточно ясно, как опосредуется связь между гиперурикемией и неблагоприятным прогнозом при ХСН — прямым действием МК или непосредственно повышенной активностью КСО. Поскольку МК выводится почками, гиперурикемия у больных с ХСН без ХБП может быть обусловлена повышенной продукцией МК и рассматриваться в качестве маркера высокой активности КСО. С другой стороны, гиперурикемия у больных ХБП в большинстве случаев может быть обусловлена сниженной экскрецией МК почками и, следовательно, не связана с высокой активностью КСО.

В ретроспективном анализе исследования BEST оценивали прогноз у 2645 больных с гиперурикемией и без нее при ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ в зависимости от наличия или отсутствия ХБП [29]. В целом по группе у 32% больных диагностирована ХБП. Уровень МК у больных ХБП составил 8 (2) мг/дл, без ХБП — 7,7 (2) мг/дл ( $p = 0,005$ ). В группе больных без ХБП общая смертность составила 30% при наличии гиперурикемии и 23% без нее (отношение шансов (ОШ) для гиперурикемии 1,4; 95% достоверный интервал 1,08—1,82,  $p = 0,011$ ). Среди больных ХБП общая смертность составила 41% при наличии гиперурикемии и 40% при ее отсутствии (ОШ для гиперурикемии 0,96; 95% доверительный интервал 0,7—1,31,  $p = 0,792$ ). Аналогичные результаты были получены при анализе случаев сердечно-сосудистой смертности. В исследовании

BEST показано, что гиперурикемия распространена среди больных с ХСН с систолической дисфункцией (54%) и сопряжена с повышенной смертностью именно у тех больных, у которых нет поражения почек, несмотря на более высокий уровень МК среди больных, имеющих почечную дисфункцию. Поскольку больные без ХБП имеют нормальный почечный клиренс МК, гиперурикемия у них, вероятно, первично обусловлена повышенной продукцией КСО и является маркером ее высокой активности. В то же время у больных ХБП гиперурикемия может быть обусловлена ослабленным почечным клиренсом и повышенной продукцией МК. Тесная связь гиперурикемии с неблагоприятным прогнозом, когда гиперурикемия первично обусловлена повышенной продукцией КСО, предполагает, что гиперурикемия может выступать в роли предиктора плохого прогноза только в том случае, когда она является маркером повышенной активности КСО.

В последнее десятилетие в литературе стали появляться сообщения, в которых предлагается использовать уровень МК в крови в качестве маркера неблагоприятного прогноза у больных с ХСН. Одним из таких сообщений является работа Н. Alcaïno и соавт. [30], в которой авторы предложили использовать повышенный уровень МК (435 мкмоль/л и более) как маркер неблагоприятного прогноза у больных с ХСН на ранних стадиях заболевания, так как именно на этом этапе высокий уровень МК служит индикатором повышенной продукции и активации КСО. Высокое прогностическое значение гиперурикемии как фактора неблагоприятного прогноза было продемонстрировано у больных с острой сердечной недостаточностью [31]. L. Manzano и соавт. [32] в ретроспективном анализе данных исследования SENIORS (2128 больных в возрасте 70 лет и старше) показали, что наряду с функциональным классом по NYHA, инфарктом миокарда, увеличенным размером левого предсердия, низким индексом массы тела предиктором летального исхода (общая смертность) также является повышенный уровень МК [31]. Исследование P. Bettencourt и соавт. [33], однако, не подтвердило роль гиперурикемии как предиктора неблагоприятного прогноза больных не только при тяжелой, но и при среднетяжелой и легкой ХСН. Вероятно, противоречивые данные связаны с разной популяцией больных (возраст, пол, сопутствующая патология), степенью тяжести сердечной недостаточности и значением уровня МК, при которой гиперурикемия рассматривается как предиктор неблагоприятного прогноза.

В настоящее время вопрос о том, какой уровень МК у больных с ХСН считать гиперурикемией, а также при какой ее величине возрастает риск летального исхода у этих больных, остается открытым. S. Anker и соавт. [34] показали, что уровень МК 565 мкмоль/л (9,5 мг/дл) или более тесно связан с повышенной смертностью больных с ХСН и является отчетливым предиктором выживаемости в течение 12 или 18 мес. С повышением уровня МК на 100 мкмоль/л (1,7 мг/дл) риск летального исхода у этих больных возрастал на 53%. Аналогичные данные представлены в других работах, показавших, что уровень МК 477,6 мкмоль/л (8 мг/дл) или более является предиктором плохой выживаемости больных ХСН наряду с повышенным уровнем натрийуретического пеп-

тида, наличием сахарного диабета и высоким функциональным классом ХСН [35—38].

В литературе представлены отдельные работы [39], в которых сообщается о том, что параллельно с нарастанием тяжести ХСН происходит не только увеличение частоты гиперурикемии, но и повышение уровня МК в сыворотке крови, который сопряжен с неблагоприятным гемодинамическим профилем, а именно с повышенным давлением в легочной артерии, низким сердечным индексом, ударным объемом ЛЖ [4] и сниженным коронарным кровотоком [4]. В других работах представлены данные о более высокой частоте (до 60%) гиперурикемии у больных с ХСН, госпитализируемых по поводу ее декомпенсации, по сравнению с показателями у больных со стабильным течением ХСН [42, 43].

Существующие данные позволяют рассматривать повышенный уровень МК как один из факторов риска возникновения ХСН, ее неблагоприятного течения и прогноза. Очевидна необходимость определения МК у всех больных с ХСН, особенно на начальных этапах ее развития, для своевременной выработки тактики ведения и лечения таких больных. В связи с этим важное значение приобретает метаболическая безопасность медикаментозной терапии ХСН у больных с гиперурикемией. Метаболически нейтральные препараты должны не оказывать негативного влияния не только на липидный и углеводный, но и на пуриновый обмен и, желательнее, улучшать эндотелиальную функцию как один из компонентов сердечно-сосудистого континуума. На основании имеющихся на сегодняшний день исследований было показано, что антагонист рецепторов ангиотензина II лозартан дает небольшой урикозурический эффект и в дозе 50 мг/сут снижает на 20—25% уровень МК как у здоровых лиц, так и у больных с ХСН [24, 25], в связи с чем может рассматриваться как препарат первого выбора у больных с ХСН и гиперурикемией. Больным с гиперурикемией также целесообразно не только воздерживаться от приема пищи, богатой пуринами, алкоголя, в частности пива, но и придерживаться гипокалорийной диеты. Показано, что ограничение энергетической ценности продуктов до 1600 ккал в день на протяжении 16 нед способствовало снижению уровня МК на 100 мкмоль/л (1,7 мг/дл) [46]. Частое употребление (более двух порций в день) сладких газированных напитков и продуктов, содержащих большое количество кукурузного сиропа и фруктозы (рафинированный и тростниковый сахар, мед, патока, сушеные инжир и финики, абрикосы, сладкие фруктовые соки), является фактором риска развития подагры независимо от возраста, индекса массы тела, наличия артериальной гипертензии, хронической болезни почек, приема диуретиков и алкоголя, что также необходимо обсуждать с больным, имеющим гиперурикемию или повышенный риск ее развития [47].

Таким образом, имеющиеся данные позволяют рассматривать бессимптомную гиперурикемию в качестве компонента патофизиологических процессов сердечно-сосудистого континуума — оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, воспаления, внутриклубочковой и артериальной гипертензии, а также хронической сердечной недостаточности. Гиперурикемия является не только фактором риска развития ХСН, но и маркером неблагоприятного прогноза у больных.

#### Сведения об авторах:

*ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России*

*Кафедра поликлинической терапии № 1 лечебного факультета.*

Ларина Вера Николаевна — д-р мед. наук, доцент кафедры; [larinav@mail.ru](mailto:larinav@mail.ru)

Барт Борис Яковлевич — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой.

*Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации*

Ларин Владимир Геннадьевич — канд. мед. наук, главный консультант.

Донсков Александр Сергеевич — канд. мед. наук, главный советник.

1. **Насонов Е. Л.** Ревматология: Нац. руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 372—380.
2. **Ogino K., Kato M., Furuse Y., Kinugasa Y.** Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ. Heart Fail.* 2010; 3 (1): 73—81.
3. **Hediger M., Johnson R., Miyazaki H.** Molecular physiology of urate transport. *Physiology* 2005; 20: 125—133.
4. **Berry C., Hare J.** Xantine oxidoreductase and cardiovascular disease — molecular mechanisms and pathophysiologic implications. *J. Physiol. (Lond.)*. 2004; 555: 589—606.
5. **Coppola T., Kass D., Nelson G.** et al. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 2407—2411.
6. **Anker S., Coats A.** Metabolic? Functional and hemodynamic staging for CHF? *Lancet* 1996; 348: 1530—1531.
7. **Hare J., Johnson R.** Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure. Insights regarding the role of xantine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. Editorial. *Circulation* 2003; 107: 1951—1953.
8. **Johnson R., Kang D., Feig D.** et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41: 1183—1190.
9. **Савельева О. А., Балкаров И. М., Сметник В. П.** и др. Особенности обмена мочевой кислоты у женщин в климактерии. *Клин. мед.* 2005; 5: 42—45.
10. **Zoccali C., Maio R., Mallamaci F.** et al. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 1466—1471.
11. **See L., Kuo C., Chuang F.** et al. Serum uric acid is independently associated with metabolic syndrome in subjects with and without a low estimated glomerular filtration rate. *J. Rheumatol.* 2009; 36 (8): 1691—1698.
12. **Leyva F., Anker S., Godsland I.** et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1814—1822.
13. **Kang D., Park S., Lee I., Johnson R.** Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 3553—3562.
14. **Puig J., Martine M.** Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2008; 20 (2): 187—191.
15. **Baker J., Krishnan E., Chen L., Schumacher H.** Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am. J. Med.* 2005; 118: 816—826.
16. **Duan X., Ling F.** Is uric acid itself a player or a bystander in the pathophysiology of chronic heart failure? *Med. Hypotheses* 2008; 70 (3): 578—581.
17. **Doehner W., Springer J., Anker S.** Uric acid in chronic heart failure — current pathophysiological concepts. Letter to the Editor. *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10: 1269—1270.
18. **Weiner D., Tighiouart H., Elsayed E.** Uric acid and incident kidney disease in the community. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19 (6): 1204—1211.
19. **Chen N., Wang W., Huang Y.** et al. Community-based study on CKD subjects and the associated risk factors. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24 (7): 2117—2123.
20. **Reungjui S., Roncal C., Mu W.** et al. Thiazide diuretics exacerbate fructose-induced metabolic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18 (10): 2724—2731.
21. **Ochiai M., Baretto A., Oliveira M.** et al. Uric acid renal excretion and renal insufficiency in decompensated severe heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2005; 7: 468—474.
22. **Kang D., Nakagawa T., Feng L.** et al. A role of uric acid in the progression of renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2888—2897.
23. **Sanchez-Lozada L., Tapia E., Santamaria J.** et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int.* 2005; 67 (1): 237—247.
24. **Ochiai M., Baretto A., Oliveira M.** et al. Uric acid renal excretion and renal insufficiency in decompensated severe heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2005; 7: 468—474.
25. **Leyva F., Chua T., Anker S., Coats A.** Uric Acid in chronic heart failure: a measure of the anaerobic threshold. *Metabolism* 1998; 47: 1156—1159.
26. **Holmer I., Aastveit A., Hammar N.** et al. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417734 men and women in the Apolipoprotein Mortality RISK study (AMORIS). *J. Intern. Med.* 2009; 266 (6): 558—570.
27. **Ekundayo O., Dell'Italia L., Sanders P.** et al. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: a propensity-matched study. *Int. J. Cardiol.* 2010; 142 (3): 279—287.
28. **Krishnan E.** Hyperuricemia and incident heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2009; 2: 556—562.
29. **Filippatos G., Ahmed M., Gladden J.** et al. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 712—720.
30. **Alcaino H., Greig D., Chiong M.** et al. Serum acid correlates with extracellular superoxide dismutase activity in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10: 646—651.
31. **Pascual-Figal D., Hurtado-Martinez J., Redondo B.** et al. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *Eur. J. Heart Fail.* 2007; 9: 518—524.
32. **Manzano L., Babalis D., Roughton M.** et al. Predictors of clinical outcomes in elderly patients with heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2011; 13: 528—536.
33. **Bettencourt P., Ferreira A., Dias P.** et al. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. *J. Card. Fail.* 2000; 6: 306—313.
34. **Anker S., Doehner N., Raucchaus M.** et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107: 1991—1997.
35. **De Groote P., Mouquet F., Lamblin N.** et al. Serum uric acid is a powerful predictor of survival in patients with stable chronic heart failure receiving beta-blocker therapy. *Circulation* 2007; 116: 11650.
36. **Wasserman A., Shnell M., Boursi B., Guzman-Gur H.** Prognostic significance of serum uric acid in patients admitted to the department of medicine. *Am. J. Med. Sci.* 2010; 339 (1): 15—21.
37. **Jankowska E., Ponikowska B., Majda J.** et al. Hyperuricaemia predicts poor outcome in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2007; 115 (2): 151—155.
38. **Ларина В. Н., Барг Б. Я., Бродский М. С.** Клиническое и прогностическое значение гиперурикемии при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста. *Серд. недостат.* 2011; 5 (67): 277—281.
39. **Ruggiero C., Cherubini A., Ble A.** et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur. J. Heart Fail.* 2006; 27: 1174—1181.
40. **Frans L., Pahor M., Di B.** et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J. Hypertens.* 2000; 18: 1149—1154.
41. **Gullu H., Erdogan D., Caliskan M.** et al. Elevated serum acid level impair coronary microvascular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.* 2007; 9: 466—468.
42. **Гладких А. С., Савина Н. М., Кудинова С. П.** и др. Повторные госпитализации больных с хронической сердечной недостаточностью по данным одногодичного наблюдения. *Кардиология* 2009; 6: 31—35.
43. **Kittleson M., John M., Bead V.** et al. Increased levels of uric acid predict haemodynamic compromise in patients with heart failure independently of B-type natriuretic peptide levels. *Heart* 2007; 93: 365—367.
44. **Alderman M., Aiyer K.** Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20 (3): 369—379.
45. **Wurzner G., Gerster J., Chioloro A.** et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1855—1860.
46. **Dessein P., Shipton E., Stanwix A.** et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann. Rheum. Dis.* 2000; 59: 539—543.
47. **Choi H., Curhan G.** Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *Brit. Med. J.* 2008; 336 (7639): 309—312.

Поступила 11.03.12