

ГІПЕРУРИКЕМІЯ: ВПЛИВ НА ПАТОГЕНЕЗ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

В.К. Тащук¹, Г.І. Хребтій¹, Т.С. Вовчок², М.О. Вінтоняк², В.В. Анфілофієва²¹ – Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна² – Обласний клінічний кардіологічний центр, м.Чернівці, Україна**Ключові слова:***сечова кислота, гіперурикемія, хронічна серцева недостатність.*

Клінічна та експериментальна патологія 2021. Т.20, № 4 (78). С. 122-128.

DOI:10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.17

E-mail:
vtashchuk@ukr.net**Мета роботи** – здійснити літературний огляд опублікованих клінічних досліджень впливу гіперурикемії на перебіг хронічної серцевої недостатності.**Висновки.** Аналіз літературних даних демонструє, що збільшений рівень сечової кислоти пов'язаний із серцево-судинними захворюваннями, а гіперурикемія часто трапляється у пацієнтів із ХСН. Гіперурикемія пов'язана з порушенням периферичного кровотоку та зменшенням дилатаційної здатності судин, яка щільно корелює з клінічним статусом та зниженою фізичною здатністю пацієнтів. Новітні дослідження також засвідчують про наявність тісного кореляційного зв'язку між рівнем сечової кислоти та діастолічною функцією міокарда та, що більш важливо, сечова кислота є вагомим, незалежним прогностичним предиктором у пацієнтів із ХСН. Сучасні експериментальні та клінічні дослідження засвідчують що інгібування ксантиноксидази істотно зменшує патофізіологічні порушення. Докази цього впливу засвідчують, що енергетичний обмін міокарда, ендотеліальна дисфункція та толерантність до фізичного навантаження покращуються за рахунок зменшення проявів окисного стресу, тому зниження сироваткових рівнів сечової кислоти є перспективною терапевтичною мішенню для покращення лікування хворих із ХСН.**Ключевые слова:***мочевая кислота, гиперурикемия, хроническая сердечная недостаточность.*

Клиническая и экспериментальная патология 2021. Т.20, № 4 (78). С. 122 - 128.

ГИПЕРУРИКЕМИЯ: ВЛИЯНИЕ НА ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**В.К. Тащук, Г.И. Хребтий, Т.С. Вовчок, М.О. Винтоняк, В.В. Анфилофиева****Цель работы** – осуществить литературный обзор опубликованных клинических исследований относительно влияния гиперурикемии на течение хронической сердечной недостаточности (ХСН).**Выводы.** Анализ литературных данных демонстрирует, что повышенный уровень мочевой кислоты связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а гиперурикемия часто встречается у пациентов с ХСН. Гиперурикемия связана с нарушением периферического кровотока и уменьшением дилатационной способности сосудов, тесно коррелирует с клиническим статусом и пониженной физической способностью пациентов. Новейшие исследования также свидетельствуют о наличии тесной корреляционной связи между уровнем мочевой кислоты и диастолической функцией миокарда и, что более важно, мочевая кислота является весомым, независимым прогностическим предиктором у пациентов с ХСН. Современные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют, что ингибирование ксантиноксидазы существенно уменьшает патофизиологические изменения. Доказательства этого влияния свидетельствуют о том, что энергетический обмен миокарда, эндотелиальная дисфункция и толерантность к физической нагрузке улучшаются за счет уменьшения проявлений окислительного стресса, поэтому снижение сывороточных уровней мочевой кислоты является перспективной терапевтической мишенью для улучшения лечения больных с ХСН.**Key words:***uric acid, hyperuricemia, chronic heart failure.*

Clinical and experimental pathology 2021. Vol.20, № 4 (78). P. 122 - 128 .

HYPERURICEMY: EFFECT ON THE CHRONIC HEART FAILURE PATHOGENESIS**V.K. Tashchuk, H.I. Hrebtii, T.S. Vovchok, M.O. Vintoniak, V.V. Anfilofieva****Purpose** - a literature review of the published clinical studies on the effects of hyperuricemia on the chronic heart failure course(CHF).**Conclusions.** Studies show that uric acid is associated with cardiovascular disease,

and hyperuricemia is common in patients with CHF. Hyperuricemia is associated with impaired peripheral blood flow and decreased vascular dilatation, which is closely correlated with clinical status and reduced physical ability. Recent studies also suggest a close correlation between uric acid levels and myocardial diastolic function and, more importantly, uric acid is determined by a strong, independent prognostic predictor in CHF patients. Current experimental and clinical studies have shown that inhibition of xanthine oxidase causes significant beneficial pathophysiological changes. Evidence of this effect suggests that myocardial energy metabolism, endothelial dysfunction, and exercise tolerance are improved at the expense of the decrease of oxidative stress manifestations, therefore, lowering of the serum levels of the uric acid is a promising therapeutic target for improving the treatment of CHF patients.

Вступ

Гіперурикемія (ГУ) є поширеним патологічним порушенням обміну речовин серед пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) і значним незалежним предиктором смертності та повторних госпіталізацій через погіршення перебігу захворювання [1, 2, 3, 4]. Дослідження Q. Sanikidze et al. 2021 року продемонструвало, що підвищення рівнів сечової кислоти (СК) у пацієнтів із ХСН корелює з більш вираженою систолічною та діастолічною дисфункцією міокарда, нижчими показниками 6-хвилинного тесту та гіршим прогнозом [5].

Підвищений рівень СК у сироватці крові трапляється у 2–18% населення, коливаючись залежно від віку, статі та багатьох інших факторів [7, 8]. Високий рівень СК у сироватці крові визначається при гіпоксичних станах, наприклад, при обструктивному захворюванні легень [9], гіпоксії новонароджених [10], гострій або ХСН [11].

Мета роботи

Здійснити літературний огляд опублікованих клінічних досліджень впливу гіперурикемії на перебіг хронічної серцевої недостатності.

Основна частина

Гіпоксія і порушення окисного метаболізму сприяють зростанню рівнів СК. Гіпоксія призводить до накопичення її попередників, гіпоксантину та ксантину, активації ксантиндегідрогенази (КДГ) та ксантиноксидази (КО) [12].

СК може збільшуватися у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) через зростання синтезу, зменшення виведення або поєднання двох вищезазначених механізмів [13-15]. Є кілька можливих механізмів збільшення синтезу СК при ХСН, включаючи зростання рівнів і активності КО, підсиленої конверсії КДГ у КО або підвищення рівнів КО в результаті посиленого розпаду аденозинтрифосфату (АТФ) до аденозину та гіпоксантину [15, 16, 17]. Зниження ниркової перфузії також призводить до підвищення рівня СК. Оскільки прогресування ХСН призводить до тканинної гіпоксії та підвищення рівня лактату в сироватці крові, виведення СК нирками погіршується, оскільки лактат конкурує з уратами в проксимальних каналцях нефронів [18].

Хоч печінка є основним джерелом СК, ендотелій

також сприяє її синтезу. У серці КО локалізована виключно в ендотелії капілярів [19]. Тому СК, що генерується при гіпоксичних станах, походить, швидше, з клітин ендотелію капілярів, ніж із міокарда, а ГУ при ХСН є відображенням метаболічного впливу гіпоксії на мікросудинну систему [20]. Клінічне дослідження показало, що існує зворотна залежність між концентрацією СК у сироватці крові та показниками функціональних проб у пацієнтів із ХСН [21]. Встановлено, що ХСН пов'язана з хронічним запаленням, про що засвідчує підвищений рівень циркулюючих цитокінів, їх розчинних рецепторів та розчинних молекул адгезії [22, 23]. ГУ корелює з рівнем циркулюючих маркерів запалення у пацієнтів із ХСН [24] та вільними радикалами, що походять від КО, їх синтез пов'язаний із підвищеною експресією лейкоцитами молекул адгезії [25].

S.D. Anker et al. продемонстрували, що існує також сильна зворотна залежність між концентрацією СК у сироватці крові та піковою швидкістю периферичного кровотоку у пацієнтів із ХСН [26]. Цю зворотну кореляцію між рівнем СК та периферичним кровотоком можна пояснити згубним впливом похідних КО – вільних радикалів на функцію судин [26]. ГУ, особливо в кахектичних пацієнтів, у яких деградація білка призводить до збільшеного синтезу СК, корелює з підвищеним постішемичним судинним опором [27].

На сьогоднішній день виділяють кілька основних предикторів кардіоваскулярної смертності при ХСН – це гемодинамічні розлади та нейроендокринний дисбаланс, включаючи нейроендокринні та імунологічні порушення [28, 29, 30]. S.D. Anker and A.J. Coats запропонували метаболічну функціональну та гемодинамічну стадіюючу систему для оцінки прогнозу при ХСН [29]. Згодом S.D. Anker et al. припустили, що метаболічним маркером можуть бути рівні СК у сироватці крові [30]. Дослідники оцінили співвідношення між сироватковою концентрацією СК та виживаністю. Предиктором смертності при ХСН визначилась межа СК понад 565 ммоль/л (9,50 мг/дл) (незалежно від віку, дози діуретику, рівнів натрію, креатиніну та сечовини крові; $P = 0,0001$) [30].

Проведені дослідження продемонстрували роль метаболічного шляху КО в патофізіології ХСН та інших ССЗ [28, 30]. Блокування накопичення КО-генерованих радикалів є перспективною новою

терапевтичною моделлю корекції накопичення кисневих радикалів та їх патологічного впливу на організм людини. Низка досліджень продемонструвала позитивні ефекти зниження рівнів СК на перебіг кардіоваскулярних захворювань [31, 32, 33].

У дослідженні N. Engberding et al. встановлено, що експресія та активність КО, визначена за допомогою електронно-спінової резонансної спектроскопії, істотно зростає при гострій ішемічній події [34]. Утворення активних форм кисню (АФК) збільшувалось після інфаркту міокарда (ІМ), але помітно зменшувалось після лікування алопуринолом [34]. Лікування алопуринолом суттєво зменшувало дилатацію порожнини лівого шлуночка і міокардіальну дисфункцію після ІМ, оцінену за допомогою ехокардіографії, і помітно знижувало гіпертрофію міокарда та інтерстиційний фіброз. Результати цього дослідження продемонстрували позитивний вплив алопуринолу на процеси ремоделювання лівого шлуночка та функціональну здатність міокарда, що, ймовірно, принаймні частково можна пояснити пригніченням КО міокарда та зменшенням продукування АФК [34].

Подібним чином V. Mellin et al. порівняли ефекти лікування алопуринолом щодо гемодинаміки, функції та структури лівого шлуночка у щурів із встановленою ХСН [35]. Вони визначили, що введення алопуринолу покращувало гемодинаміку та функцію міокарда та запобігало ремоделюванню лівого шлуночка. Такий позитивний вплив дослідники пояснюють зменшенням утворення АФК та покращенням окисно-відновних механізмів [35].

Припускаючи, що дилатаційна кардіоміопатія характеризується дисбалансом між функціональною здатністю лівого шлуночка та споживанням міокардом енергії, T.P. Cappola et al. використовували інтракоронарний алопуринол для аналізу ефектів інгібування КО на функцію лівого шлуночка у дев'яти пацієнтів із цим захворюванням [36]. Результати дослідження продемонстрували, що підвищення активності КО може сприяти порушенням енергетичного обміну при кардіоміопатії. Низка дослідників [37, 38] оцінювали ефекти інгібування КО алопуринолом на функцію ендотелію та периферичну швидкість кровоплину та показали покращення периферичної вазодилатаційної здатності й кровотоку як місцево, так і системно. W. Doehner et al. досліджували ендотелій-залежну (ЕЗВД) та ендотелій-незалежну вазодилатацію (ЕНВД) у 10 хворих на ХСН із нормальним вмістом СК у крові (315±42 ммоль/л) та 9 пацієнтів із підвищеним рівнем СК (535±54 ммоль/л) [39]. Інфузія алопуринолу (600 мг/хв) покращувала ЕЗВД ($p=0,05$), але не впливала на ЕНВД у пацієнтів з ГУ [39].

У подвійному сліпому перехресному дослідженні, 14 пацієнтам із ГУ (558±21 ммоль/л) на тлі ХСН рандомно розподіляли алопуринол у дозі 300 мг/добу або плацебо протягом 1 тижня [40]. Лікування знизило рівень СК на 120 ммоль/л у всіх пацієнтів (середнє зниження 217 ± 15 ммоль/л, $p=0,0001$).

Порівняно з плацебо, алопуринол покращив пікову швидкість кровотоку, визначену за допомогою венотної оклюзійної плетизмографії. Ендотелій-залежний потік покращився на 58% ($p=0,011$) і мав пряму залежність зі зменшенням рівнів СК [40].

У ретроспективному когортному дослідженні A.D. Struthers et al. [41] визначали, чи не пов'язане лікування алопуринолом зі зміною смертності або госпіталізації у пацієнтів із ХСН, припускаючи, що висока концентрація уратів пов'язана з чотириразовим збільшенням ризику смерті [41]. Результати дослідження продемонстрували, що довготривалі високі дози (300 мг/добу) алопуринолу були пов'язані зі значно кращою виживаністю, ніж довготривалі низькі дози алопуринолу (відносний ризик 0,59, 95% ДІ 0,37-0,95). Учені дійшли висновку, що високий ризик, пов'язаний із тривалою ГУ, адекватно знижується лише тривалим застосуванням високих доз алопуринолу [41]. Це може означати, що високі дози алопуринолу можуть повністю усунути негативний вплив уратів та покращити виживання [41].

Скринінг ССЗ у пацієнтів із підвищеним рівнем СК і лікування ГУ у пацієнтів із серцево-судинним ризиком детально розглянуті в «Консенсусі багатопрофільних експертів з діагностики та лікування пацієнтів з гіперурикемією і високим серцево-судинним ризиком» [42]. На думку експертів, цільовий рівень СК повинен бути нижчим за 360 мкмоль/л (6 мг/дл) у пацієнтів з ГУ або нижчим за 300 мкмоль/л (5 мг/дл) у пацієнтів з ГУ та високою ймовірністю кардіоваскулярних ускладнень (як мінімум з двома факторами ризику з шести: гіпертензією, дисліпідемією, цукровим діабетом, хронічним захворюванням нирок, інфарктом міокарда або інсультом в анамнезі) [42].

Висновки

Аналіз літературних даних демонструє, що збільшений рівень сечової кислоти пов'язаний із серцево-судинними захворюваннями, а гіперурикемія часто трапляється у пацієнтів із ХСН. Гіперурикемія пов'язана з порушенням периферичного кровотоку та зменшенням дилатаційної здатності судин, яка щільно корелює з клінічним статусом та зниженою фізичною здатністю пацієнтів. Новітні дослідження також засвідчують про наявність тісного кореляційного зв'язку між рівнем сечової кислоти та діастолічною функцією міокарда та, що більш важливо, сечова кислота є вагомим, незалежним прогностичним предиктором у пацієнтів із ХСН. Сучасні експериментальні та клінічні дослідження засвідчують, що інгібування ксантиноксидази істотно зменшує патофізіологічні порушення. Докази цього впливу засвідчують, що енергетичний обмін міокарда, ендотеліальна дисфункція та толерантність до фізичного навантаження покращуються за рахунок зменшення проявів окисного стресу, тому зниження сироваткових рівнів сечової кислоти є перспективною терапевтичною мішенню для покращення лікування хворих із ХСН.

Список літератури

1. Huang G, Qin J, Deng X, Luo G, Yu D, Zhang M, et al. Prognostic value of serum uric acid in patients with acute heart failure: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019[cited 2021 Nov 22];98(8):e14525. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6408052/pdf/medi-98-e14525.pdf> doi: 10.1097/MD.00000000000014525
2. Nakano H, Shiina K, Takahashi T, Kumai K, Fujii M, Iwasaki Y, et al. Mediation of Arterial Stiffness for Hyperuricemia-Related Decline of Cardiac Systolic Function in Healthy Men. *Circ Rep*. 2021;3(4):227-33. doi: 10.1253/circrep.CR-21-0013
3. Kumrić M, Borovac JA, Kurir TT, Božić J. Clinical Implications of Uric Acid in Heart Failure: A Comprehensive Review. *Life (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2021 Dec 01];11(1):53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7828696/pdf/life-11-00053.pdf> doi: 10.3390/life11010053
4. Tedeschi A, Agostoni P, Pezzuto B, Corra U, Scrutinio D, La Gioia R, et al. Role of comorbidities in heart failure prognosis Part 2: Chronic kidney disease, elevated serum uric acid. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(2 Suppl):35-45. doi: 10.1177/20474873200957793
5. Sanikidze Q, Mamacashvili I, Petriashvili Sh. Prevalence of hyperuricemia in patients with chronic heart failure. *Georgian Med News*. 2021;(311):85-8.
6. Liu N, Xu H, Sun Q, Yu X, Chen W, Wei H, et al. The Role of Oxidative Stress in Hyperuricemia and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2021[cited 2021 Nov 23];2021:1470380. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8019370/pdf/OMCL2021-1470380.pdf> doi: 10.1155/2021/1470380
7. Benn CL, Dua P, Gurrell R, Loudon P, Pike A, Storer RI, et al. Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2018[cited 2021 Nov 19];5:160. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5990632/pdf/fmed-05-00160.pdf> doi: 10.3389/fmed.2018.00160
8. Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Bardin T. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout. *Adv Ther*. 2015;32(1):31-41. doi: 10.1007/s12325-014-0175-z
9. Elsayed NM, Nakashima JM, Postlethwait EM. Measurement of uric acid as a marker of oxygen tension in the lung. *Arch Biochem Biophys*. 1993;302(1):228-32. doi: 10.1006/abbi.1993.1204
10. Porter KB, O'Brien WF, Benoit R. Comparison of cord purine metabolites to maternal and neonatal variables of hypoxia. *Obstet Gynecol*. 1992;79(3):394-7. doi: 10.1097/00006250-199203000-00014
11. Woolliscroft JO, Colfer H, Fox IH. Hyperuricaemia in acute illness: a poor prognostic sign. *Am J Med*. 1982;72(1):58-62. doi: 10.1016/0002-9343(82)90578-2
12. Hassoun PM, Shedd AL, Lanzillo JJ, Thappa V, Landman MJ, Fanburg BL. Inhibition of pulmonary artery smooth muscle cell growth by hypoxanthine, xanthine and uric acid. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1992;6(6):617-24. doi: 10.1165/ajrcmb/6.6.617
13. Alderman MH. Uric acid and cardiovascular risk. *Curr Opin Pharmacol*. 2002;2(2):126-30. doi: 10.1016/S1471-4892(02)00143-1
14. Niskamen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K, Alftan G, Lakka HM, Lakka TA, et al. 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
15. Wheeler JG, Juzwishin KDM, 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* [Internet]. 2005[cited 2021 Dec 02];2(3):e76. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1069667/pdf/pmed.0020076.pdf> doi: 10.1371/journal.pmed.0020076
16. Nakanishi K, Daimon M, Yoshida Y, Ishiwata J, Sawada N, Hirokawa M, et al. Serum uric acid level and subclinical left ventricular dysfunction: a community-based cohort study. *ESC Heart Fail*. 2020;7(3):1031-8. doi: 10.1002/ehf2.12691
17. Barteková M, Adameová A, Görbe A, Ferenczyová K, Pecháňová O, Antigone L, et al. Natural and synthetic antioxidants targeting cardiac oxidative stress and redox signaling in cardiometabolic diseases. *Free Radic Biol Med*. 2021;169:446-77. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.045
18. Roch-Ramel F, Guisan B, Diezi J. Effects of uricosuric and antiuricosuric agents on urate transport in human brush-border membrane vesicles. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;280(2):839-45.
19. Jarasch E, Grund C, Bruder G, Heid HW, Keenan TW, Franke WW. Localization of xanthine oxidase in mammary gland epithelium and capillary endothelium. *Cell*. 1981;25(1):67-82. doi: 10.1016/0092-8674(81)90232-4
20. Nees S, Gerbes AL, Gerlach E, Staubesand J. Isolation, identification, and continuous culture of coronary endothelial cells from guinea-pig hearts. *Eur J Cell Biol*. 1981;24(2):287-97.
21. Leyva F, Anker S, Swan JW, Godsland IF, Wingrove CS, Chua TP, et al. Serum uric acid as an impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1997;18(5):858-65. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015352
22. Parish RC, Evans JD. Inflammation in chronic heart failure. *Ann Pharmacother*. 2008;42(7):1002-16. doi: 10.1345/aph.1K272
23. Anker SD, Egerer KR, Volk HD, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1997;79(10):1426-30. doi: 10.1016/S0002-9149(97)00159-8
24. Leyva F, Anker SD, Godsland IF, Teixeira M, Hellewell PG, Kox WJ, et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J*. 1998;19(12):1814-22. doi: 10.1053/ehj.1998.1188
25. Sluiter W, Pietersma A, Lamers JM, Koster JF. Leukocyte adhesion molecules on the vascular endothelium: their role in the pathogenesis of cardiovascular disease and the mechanisms underlying their expression. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;22(Suppl 4):S37-S44.
26. Anker SD, Leyva F, Poole-Wilson PA, Kox WJ, Stevenson JC, Coats AJ. Relation between serum uric acid and lower limb blood flow in patients with chronic heart failure. *Heart*. 1997;78(1):39-43. doi: 10.1136/hrt.78.1.39
27. Doehner W, Rauchhaus M, Florea VG, Sharma R, Bolger AP, Davos CH, et al. Uric acid in cachectic and noncachectic patients with chronic heart failure: relationship to leg vascular resistance. *Am Heart J*. 2001;141(5):792-9. doi: 10.1067/mhj.2001.114367
28. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation*. 1996;93(11):1963-9. doi: 10.1161/01.cir.93.11.1963
29. Anker SD, Coats AJ. Metabolic, functional, and haemodynamic staging for CHF? *Lancet*. 1996;348(9041):1530-1. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66163-6
30. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure. Validation and application in metabolic, functional and hemodynamic staging. *Circulation*. 2003;107(15):1991-7. doi: 10.1161/01.cir.0000065637.10517.a0

31. Yamamoto H, Nagatomo Y, Mahara K, Yoshikawa T. In-hospital serum uric acid change predicts adverse outcome in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2020;26(11):968-76. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.07.002
32. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabo C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev.* 2006;58(1):87-114. doi: 10.1124/pr.58.1.6
33. Ellestad MH. Xanthine oxidase inhibitors the unappreciated treatment for heart failure. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2007;7(4):291-4. doi: 10.2174/187152907782793563
34. Engberding N, Spiekermann S, Schaefer A, Heineke A, Wiencke A, Muller M, et al. Allopurinol attenuates left ventricular remodeling and dysfunction after experimental myocardial infarction. A new action for an old drug? *Circulation.* 2004;110(15):2175-9. doi: 10.1161/01.cir.0000144303.24894.1c
35. Mellin V, Isabelle M, Oudot A, Vergely-Vandriessse C, Monteil C, Di Meglio B, et al. Transient reduction in myocardial free oxygen radical levels is involved in the improved cardiac function and structure after long-term allopurinol treatment initiated in established chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2005;26(15):1544-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehi305
36. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS, Berger RD, Rosas GO, Kobeissi ZA, et al. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2001;104(20):2407-11. doi: 10.1161/hc4501.098928
37. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation.* 2002;106(2):221-6. doi: 10.1161/01.cir.0000022140.61460.1d
38. Butler R, Morris AD, Belch JJ, Hill A, Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension.* 2000;35(3):746-51. doi: 10.1161/01.hyp.35.3.746
39. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebocontrolled studies. *Circulation.* 2002;105(22):2619-24. doi: 10.1161/01.cir.0000017502.58595.ed
40. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation.* 2006;114(23):2508-16. doi: 10.1161/circulationaha.106.651117
41. Struthers AD, Donnan PT, Lindsay P, McNaughton D, Broomhall J, MacDonald TM. Effect of allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure: a retrospective cohort study. *Heart.* 2002;87(3):229-34. doi: 10.1136/heart.87.3.229
42. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ, Domienik-Karłowicz J, Kostka-Jeziorny K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J.* 2018;25(5):545-64. doi: 10.5603/cj.2018.0116
- 2021;3(4):227-33. doi: 10.1253/circrep.CR-21-0013
3. Kumrić M, Borovac JA, Kurir TT, Božić J. Clinical Implications of Uric Acid in Heart Failure: A Comprehensive Review. *Life (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2021 Dec 01];11(1):53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7828696/pdf/life-11-00053.pdf> doi: 10.3390/life11010053
4. Tedeschi A, Agostoni P, Pezzuto B, Corra U, Scrutinio D, La Gioia R, et al. Role of comorbidities in heart failure prognosis Part 2: Chronic kidney disease, elevated serum uric acid. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(2 Suppl):35-45. doi: 10.1177/2047487320957793
5. Sanikidze Q, Mamacashvili I, Petriashvili Sh. Prevalence of hyperuricemia in patients with chronic heart failure. *Georgian Med News.* 2021;(311):85-8.
6. Liu N, Xu H, Sun Q, Yu X, Chen W, Wei H, et al. The Role of Oxidative Stress in Hyperuricemia and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2021[cited 2021 Nov 23];2021:1470380. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8019370/pdf/OMCL2021-1470380.pdf> doi: 10.1155/2021/1470380
7. Benn CL, Dua P, Gurrell R, Loudon P, Pike A, Storer RI, et al. Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2018[cited 2021 Nov 19];5:160. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5990632/pdf/fmed-05-00160.pdf> doi: 10.3389/fmed.2018.00160
8. Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Bardin T. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout. *Adv Ther.* 2015;32(1):31-41. doi: 10.1007/s12325-014-0175-z
9. Elsayed NM, Nakashima JM, Postlethwait EM. Measurement of uric acid as a marker of oxygen tension in the lung. *Arch Biochem Biophys.* 1993;302(1):228-32. doi: 10.1006/abbi.1993.1204
10. Porter KB, O'Brien WF, Benoit R. Comparison of cord purine metabolites to maternal and neonatal variables of hypoxia. *Obstet Gynecol.* 1992;79(3):394-7. doi: 10.1097/00006250-199203000-00014
11. Woolliscroft JO, Colfer H, Fox IH. Hyperuricaemia in acute illness: a poor prognostic sign. *Am J Med.* 1982;72(1):58-62. doi: 10.1016/0002-9343(82)90578-2
12. Hassoun PM, Shedd AL, Lanzillo JJ, Thappa V, Landman MJ, Fanburg BL. Inhibition of pulmonary artery smooth muscle cell growth by hypoxanthine, xanthine and uric acid. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1992;6(6):617-24. doi: 10.1165/ajrcmb/6.6.617
13. Alderman MH. Uric acid and cardiovascular risk. *Curr Opin Pharmacol.* 2002;2(2):126-30. doi: 10.1016/S1471-4892(02)00143-1
14. Niskamen LK, Laaksonen DE, Nyysönen K, Alftan G, Lakka HM, Lakka TA, et al. 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
15. Wheeler JG, Juzwishin KDM, 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* [Internet]. 2005[cited 2021 Dec 02];2(3):e76. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1069667/pdf/pmed.0020076.pdf> doi: 10.1371/journal.pmed.0020076
16. Nakanishi K, Daimon M, Yoshida Y, Ishiwata J, Sawada N, Hirokawa M, et al. Serum uric acid level and subclinical left ventricular dysfunction: a community-based cohort study. *ESC Heart Fail.* 2020;7(3):1031-8. doi: 10.1002/ehf2.12691
17. Barteková M, Adameová A, Görbe A, Ferenczyová K, Pecháňová O, Antigone L, et al. Natural and synthetic antioxidants targeting cardiac oxidative stress and redox signaling in cardiometabolic

References

1. Huang G, Qin J, Deng X, Luo G, Yu D, Zhang M, et al. Prognostic value of serum uric acid in patients with acute heart failure: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019[cited 2021 Nov 22];98(8):e14525. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6408052/pdf/medi-98-e14525.pdf> doi: 10.1097/MD.00000000000014525
2. Nakano H, Shiina K, Takahashi T, Kumai K, Fujii M, Iwasaki Y, et al. Mediation of Arterial Stiffness for Hyperuricemia-Related Decline of Cardiac Systolic Function in Healthy Men. *Circ Rep.*

- diseases. *Free Radic Biol Med.* 2021;169:446-77. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.045
18. Roch-Ramel F, Guisan B, Diezi J. Effects of uricosuric and antiuricosuric agents on urate transport in human brush-border membrane vesicles. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;280(2):839-45.
 19. Jarasch E, Grund C, Bruder G, Heid HW, Keenan TW, Franke WW. Localization of xanthine oxidase in mammary gland epithelium and capillary endothelium. *Cell.* 1981;25(1):67-82. doi: 10.1016/0092-8674(81)90232-4
 20. Nees S, Gerbes AL, Gerlach E, Staubesand J. Isolation, identification, and continuous culture of coronary endothelial cells from guinea-pig hearts. *Eur J Cell Biol.* 1981;24(2):287-97.
 21. Leyva F, Anker S, Swan JW, Godsland IF, Wingrove CS, Chua TP, et al. Serum uric acid as an impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1997;18(5):858-65. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015352
 22. Parish RC, Evans JD. Inflammation in chronic heart failure. *Ann Pharmacother.* 2008;42(7):1002-16. doi: 10.1345/aph.1K272
 23. Anker SD, Egerer KR, Volk HD, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 1997;79(10):1426-30. doi: 10.1016/S0002-9149(97)00159-8
 24. Leyva F, Anker SD, Godsland IF, Teixeira M, Hellewell PG, Kox WJ, et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J.* 1998;19(12):1814-22. doi: 10.1053/ehj.1998.1188
 25. Sluiter W, Pietersma A, Lamers JM, Koster JF. Leukocyte adhesion molecules on the vascular endothelium: their role in the pathogenesis of cardiovascular disease and the mechanisms underlying their expression. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;22(Suppl 4):S37-S44.
 26. Anker SD, Leyva F, Poole-Wilson PA, Kox WJ, Stevenson JC, Coats AJ. Relation between serum uric acid and lower limb blood flow in patients with chronic heart failure. *Heart.* 1997;78(1):39-43. doi: 10.1136/hrt.78.1.39
 27. Doehner W, Rauchhaus M, Florea VG, Sharma R, Bolger AP, Davos CH, et al. Uric acid in cachectic and noncachectic patients with chronic heart failure: relationship to leg vascular resistance. *Am Heart J.* 2001;141(5):792-9. doi: 10.1067/mhj.2001.114367
 28. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation.* 1996;93(11):1963-9. doi: 10.1161/01.cir.93.11.1963
 29. Anker SD, Coats AJ. Metabolic, functional, and haemodynamic staging for CHF? *Lancet.* 1996;348(9041):1530-1. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66163-6
 30. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure. Validation and application in metabolic, functional and hemodynamic staging. *Circulation.* 2003;107(15):1991-7. doi: 10.1161/01.cir.0000065637.10517.a0
 31. Yamamoto H, Nagatomo Y, Mahara K, Yoshikawa T. In-hospital serum uric acid change predicts adverse outcome in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2020;26(11):968-76. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.07.002
 32. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabo C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev.* 2006;58(1):87-114. doi: 10.1124/pr.58.1.6
 33. Ellestad MH. Xanthine oxidase inhibitors the unappreciated treatment for heart failure. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2007;7(4):291-4. doi: 10.2174/187152907782793563
 34. Engberding N, Spiekermann S, Schaefer A, Heineke A, Wiencke A, Muller M, et al. Allopurinol attenuates left ventricular remodeling and dysfunction after experimental myocardial infarction. A new action for an old drug? *Circulation.* 2004;110(15):2175-9. doi: 10.1161/01.cir.0000144303.24894.1c
 35. Mellin V, Isabelle M, Oudot A, Vergely-Vandriessie C, Monteil C, Di Meglio B, et al. Transient reduction in myocardial free oxygen radical levels is involved in the improved cardiac function and structure after long-term allopurinol treatment initiated in established chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2005;26(15):1544-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehi305
 36. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS, Berger RD, Rosas GO, Kobeissi ZA, et al. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2001;104(20):2407-11. doi: 10.1161/hc4501.098928
 37. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation.* 2002;106(2):221-6. doi: 10.1161/01.cir.0000022140.61460.1d
 38. Butler R, Morris AD, Belch JJ, Hill A, Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension.* 2000;35(3):746-51. doi: 10.1161/01.hyp.35.3.746
 39. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebocontrolled studies. *Circulation.* 2002;105(22):2619-24. doi: 10.1161/01.cir.0000017502.58595.ed
 40. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation.* 2006;114(23):2508-16. doi: 10.1161/circulationaha.106.651117
 41. Struthers AD, Donnan PT, Lindsay P, McNaughton D, Broomhall J, MacDonald TM. Effect of allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure: a retrospective cohort study. *Heart.* 2002;87(3):229-34. doi: 10.1136/heart.87.3.229
 42. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ, Domienik-Karłowicz J, Kostka-Jeziorny K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J.* 2018;25(5):545-64. doi: 10.5603/cj.2018.0116

Інформація про авторів:

Ташук В.К. – професор, д.мед.н., зав. кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Хребтій Г.І. – к.мед.н., доц. кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Вовчок Т.С. – лікар-кардіолог обласного клінічного кардіологічного центру, м. Чернівці, Україна.

Вінтоняк М.О. – лікар-кардіолог обласного клінічного кардіологічного центру, м. Чернівці, Україна.

Анфілофієва В.В. – лікар-кардіолог обласного клінічного кардіологічного центру, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Ташук В.К. – профессор, д.мед.н., зав. каф. внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Хребтий Г.И. – к.мед.н., доц. кафедры внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

Вовчок Т.С. – врач-кардиолог областного клинического кардиологического центра, г. Черновцы, Украина.

Винтоняк М.О. – врач-кардиолог областного клинического кардиологического центра, г. Черновцы, Украина.

Анфилофиева В.В. – врач-кардиолог областного клинического кардиологического центра, г. Черновцы, Украина.

Information about the authors:

Tashchuk V.K. – Professor, Doctor of Medicine, Head of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Khrebtii H.I. – Doctor of Philosophy, associate professor of Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Vovchok T.S. – cardiologist of Chernivtsi regional clinical cardiology center, Chernivtsi, Ukraine.

Vintoniak M.O. – cardiologist of Chernivtsi regional clinical cardiology center, Chernivtsi, Ukraine.

Anfilofieva V.V. – cardiologist of Chernivtsi regional clinical cardiology center, Chernivtsi, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 21.10.2021 р.

Рецензент – проф. Зуб Л.О.

© В.К. Ташук, Г.І. Хребтій, Т.С. Вовчок, М.О. Вінтоняк, В.В. Анфілофієва, 2021

