

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ**

Кафедра внутрішньої медицини

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю **222 Медицина**
спеціалізація 14.01.02 Внутрішні хвороби

на тему:

**ГІПЕРУРИКЕМІЯ У ХВОРИХ НА ІХС
(ДИФУЗНИЙ КАРДІОСКЛЕРОЗ, ХСН): ВПЛИВ НА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ,
ПЕРЕБІГ ТА РЕЗУЛЬТАТИ СТАНДАРТНОЇ ТЕРАПІЇ**

Виконала: студентка 6 курсу, групи 22
Медичного факультету №2
Спеціальності «Медицина»

Горнініч Анна Віталіївна

Керівник: д.мед.н., професор, професор кафедри
внутрішньої медицини Буковинського державного
медичного університету

Волошина Лариса Олександрівна

Рецензент: д.мед.н., професор, професор кафедри
внутрішньої медицини Буковинського державного
медичного університету

Зуб Лілія Олексіївна

д.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини
Буковинського державного медичного університету

Присяжнюк Ірина Василівна

Чернівці – 2025

Зміст

Вступ	4
Розділ 1. Аналітичний огляд літератури	8
1.1 ІХС: поширення, основні клініко-патогенетичні, прогностичні і лікувально-профілактичні особливості	8
1.2 Фізіологічна роль сечової кислоти, особливості метаболізму у здорової людини	10
1.3 Патофізіологія гіперурикемії у пацієнтів з ІХС, асоціація з її тяжкістю та клінічне значення при різних захворюваннях.....	14
1.3.1. Патофізіологія гіперурикемії та її клінічне значення при подагрі	14
1.3.2. Роль сечової кислоти при хронічні хвороби нирок	16
1.3.3. Клініко-патогенетичні особливості захворювань нирок безпосередньо пов'язаних із сечової кислотою та відкладанням кристалів уратів	17
1.4 Роль гіперурикемії у пацієнтів із ІХС та її асоціація із тяжкістю хвороби..	19
1.5 Сучасні наукові погляди на лікувально-профілактичні підходи в комплексній терапії хворих на ІХС із гіперурикемією	23
Розділ 2. Матеріал і методи дослідження	27
2.1 Дизайн дослідження	27
2.2 Статистичні методи дослідження	29
Розділ 3. Основна частина	30
3.1 Результати аналізу історії хвороби пацієнтів із ІХС та явищами гіперурикемії	30
3.1.1 Вікові і гендерні особливості гіперурикемії у хворих на ІХС	33
3.1.2 Особливості клінічної картини, перебігу та результатів стандартного лікування у хворих на ІХС з явищами гіперурикемії	35
Розділ 4. Аналіз і обговорення результатів дослідження	38
Висновки	45
Практичні рекомендації	47
Список використаних наукових джерел	48

Перелік умовних скорочень:

АТФ – аденозинтрифосфат

ГУ – гіперурикемія

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ЕКГ – електрокардіограма

ЕхоКГ – ехокардіограма

ІМ – інфаркт міокарда

ІХС – ішемічна хвороба серця

КВЗ – кардіоваскулярні захворювання

КО – ксантиноксидаза

НАД-Н -нікотинамідаденіндинуклеотид

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

РЕЛ – реабілітаційно-етапне лікування

РНК – рибонуклеїнова кислота

ССЗ – серцево-судинні захворювання

СК – сечова кислота

СН – серцева недостатність

УЗД – ультразвукова діагностика

УЗТ – уратзнижуюча терапія

ХХН – хронічна хвороба нирок

цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат

ACR - Американського коледжу ревматологів (

GEUT9 - глюкозотранспортера глюкози 9

URAT 1 - транспортера уратів 1

Вступ

Актуальність проблеми

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – є одним з найбільш поширених захворювань сучасного населення, а це значно знижує функціональний потенціал людини, вимагає значних економічних затрат на медичне обслуговування такого контингенту хворих, впливає на погіршення якості їх життя і є однією із провідних причин підвищення інвалідності та смертності [5]. «ІХС може розвиватися в гострій формі, наприклад, як інфаркт міокарда (ІМ), так і в хронічній формі у вигляді стенокардії, атеросклеротичного кардіосклерозу, серцевої недостатності, різноманітних порушень серцевого ритму» [2, 3, 84]. «Патофізіологічною основою різних форм ІХС є універсальний процес – атеросклероз і ураження ним судин серця, але згодом, з віком воно поширюється й на інші артерії людського організму. Тому у людей старших вікових груп ІХС розвивається на тлі інших, зазвичай коморбідних захворювань пацієнта атеросклеротичного характеру, наприклад як ураження головного мозку, нирок, нижніх кінцівок тощо» [5, 14]. «Все це ускладнює реалізацію загальприйнятих методів лікування ІХС, в т.ч і через побічні ефекти призначених ліків на системні судинні ураження цих органів» [81].

Проте за останні роки різні форми ІХС у світі діагностують у осіб молодше 35 років [7], а це викликає особливу стурбованість спільноти медиків різних країн.

За останні десятиліття зростають можливості діагностики різних захворювань, зокрема біохімічних лабораторних досліджень. Так виявлено, що у великої частини хворих на ІХС в сироватці крові, окрім порушень ліпідного обміну та коагуляційних властивостей крові, виявляють феномен гіперурикемії [4, 7, 12]. «Це явище підвищення рівня сечової кислоти на тлі картини ІХС не проявлялося клінічно, тому означалося як безсимптомна гіперурикемія, яку

довгий час лікарі-науковці не знали як інтерпретувати в патофізіологічному і лікувально-профілактичному аспектах» [12, 16, 23].

Але ця закономірність викликала відповідну наукову увагу навіть при профілактичному обстеженні великої когорти практично здорових осіб. Виявлено, що гіперурикемія це досить поширена проблема в повсякденній клінічній практиці і зустрічається в залежності від віку обстежених на різних континентах світу близько у 8,9-24,4% населення [25, 75, 47]. Цей лабораторний феномен зазвичай відзначають тоді, коли рівень сечової кислоти (СК) в сироватці крові становить перевищення 7 мг/дл (410 мкмоль/л) [76, 82, 85, 105].

«Нині в медичних колах існує багато дискусії щодо причин і підходів до корекції ГУ у практично здорових осіб, особливо за наявності будь-яких захворювань, зокрема, різних проявів ІХС» [79, 99, 102]. «Оскільки ІХС а також її різноманітні клінічні прояви мають досить важливе соціально-економічне значення для різних країн світу, то науково-практична медична спільнота цих країн наразі приділяє особливу увагу до визначення патогенетичної додаткової ролі ГУ по відношенню до клініки та перебігу ІХС на фоні ГУ, в т.ч розробці ефективних лікувально-профілактичних підходів» [59, 100, 107]. Саме ця проблематика теж привернула нашу увагу в аспекті аналізу вже існуючих наукових даних.

Мета дослідження — вивчити та проаналізувати сучасну наукову літературу щодо ролі гіперурикемії у хворих на різні форми ІХС в контексті перебігу, результатів загальноприйнятих методів лікування та особливостей лікувально-профілактичних заходів відносно гіперурикемії.

Завдання дослідження

1. Оцінити сучасні тенденції щодо ІХС, її поширення, основні клініко-патогенетичні, прогностичні і лікувально-профілактичні особливості.
2. Висвітлити згідно наукової літератури роль сечової кислоти, особливості метаболізму у здорової людини.
3. Висвітлити патофізіологічну роль гіперурикемії та її клінічне значення при різних захворюваннях.

4. Проаналізувати наукові дані про роль гіперурикемії у пацієнтів із ІХС та їх асоціації з тяжкістю цієї недуги.

5. Здійснити аналіз сучасних наукових поглядів на лікувально-профілактичні підходи в комплексній терапії хворих на ІХС з явищами гіперурикемії.

Об'єкт дослідження — хворі на ІХС з явищами гіперурикемії, особливості клініки і перебігу; наукова література з проблеми гіперурикемії та ІХС.

Предмет дослідження — ймовірні патогенетичні механізми розвитку гіперурикемії і прогнозування перебігу ІХС на тлі гіперурикемії, особливості лікувально-профілактичних заходів щодо гіперурикемії.

Наукова новизна отриманих результатів. Проведено порівняльний аналіз і співставлення наукових даних про особливості клініки, перебігу і результатів загальноприйнятих методів лікування ІХС без та на тлі гіперурикемії. Встановлено, що хоча гіперурикемія на тлі клінічної картини ІХС не проявляється симптоматично, але її наявність погіршує перебіг ІХС та результати загальноприйнятих методів лікування, а в тяжких випадках ІХС (як стентування) сприяє виникненню різних ускладнень. Ступінь гіперурикемії при різних формах ІХС є значно меншим, ніж при симптоматичних гіперурикемічних захворюваннях таких як подагра, сечокам'яна хвороба, хронічна хвороба нирок в термінальних стадіях, реанімаційних хворих та пацієнтів із синдромом лізису пухлин. Проте, гіперурикемія у хворих із ІХС слід вважати додатковим патогенетичним фактором. Тому, як вважають більшість кардіологів світу, треба розробляти, вдосконалювати і впроваджувати в комплексне лікування таких хворих додатково заходи уратзнижуючої терапії.

Аналіз 100 історій хвороби хворих із різними формами ІХС на базі кардіологічного відділення ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» показав, що у всіх пацієнтів здійснювалося дослідження рівня сечової кислоти у крові, але явище гіперурикемії виявлені лише у 35 пацієнтів (35,0 %).

Це були пацієнти переважно старше 60 років, з них 17 чоловіків із значними клінічними проявами ІХС, порушенням серцевого ритму по типу фібриляції передсердь та явищами серцевої недостатності. Оскільки прояви гіперурикемії були незначними або помірними (рівень СК був у межах 430 — 460 мкмоль/л) уратзнижуючу терапію їм проводити в стаціонарі було недоцільно, але додому їм були надані дієтичні рекомендації та рослинні гіпоурикемічні засоби.

Практичне значення роботи. На підставі аналізу сучасних наукових даних про патогенетичну роль гіперурикемії у хворих на ІХС та матеріалів власного дослідження всім пацієнтам із явищами будь-якої форми ІХС, а також особам із підвищеними факторами ризику ІХС необхідно здійснювати щорічно дослідження рівня сечової кислоти в сироватці крові.

В разі виявлення лабораторного феномену гіперурикемії слід додатково здійснити дослідження функції нирок, оцінити особливості харчового раціону та можливості негативних впливів професійного характеру.

За виключенням останніх чинників таким особам слід призначати гіпоурикемічну дієту, а при значних рівнях гіперурикемії — повторну консультацію кардіолога щодо можливого додаткового застосування сучасних гіпоурикемічних засобів.

Особистий внесок магістранта. Тема і програма дослідження розроблені разом із науковим керівником. Магістрант самостійно здійснила підбір і аналіз наукової літератури, аналіз історії хвороби стаціонарних хворих із ІХС, написала всі розділи магістерської роботи. Висновки і практичні рекомендації узгоджені з науковим керівником.

Обсяг і структура магістерської роботи. Робота викладена на 60 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, розділів огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних наукових джерел. Список складається із 108 джерел, із них, 6 кирилицею і 102 латиницею. Робота ілюстрована 2 таблицями і 7 рисунками.

Розділ 1

Аналітичний огляд літератури

1.1. ІХС: поширення, основні клініко-патогенетичні, прогностичні і лікувально-профілактичні особливості

Ішемічна хвороба серця є однією з найбільш розповсюджених хвороб сучасного людства і має прогресуючий характер, супроводжуючись значною втратою працездатності людини, потребує досить значних економічних затрат на їх медичне обслуговування, може значно погіршувати якість життя пацієнта і, особливо в Україні, є однією з провідних причин смертності [11, 42, 50, 58]. «Клінічно ІХС може проявлятися в гострій формі, наприклад, інфаркт міокарда, а також в хронічній формі [44, 46, 49, 54]. «Остання може мати різні варіанти: стенокардія, дифузний атеросклеротичний кардіосклероз, серцева недостатність, в т.ч. різноманітні порушення серцевого ритму» [41, 45, 51, 52, 94]. «Патофізіологічною основою цих патологічних станів є атеросклероз коронарних артерій, який проявляється формуванням та ростом атеросклеротичних бляшок, прогресуванням звуження судинного просвіту і тривожною загрозою їхньої дестабілізації, тромбозу з переходом в гостру форму» [8, 48, 60]. «Саме так виникає та прогресує невідповідність кровотоку коронарних артерій потребам постійно працюючого міокарду, особливо за умов зростання фізичних навантажень» [101, 103, 108].

«Атеросклероз тільки починається з коронарних артерій, проте з роками він поступово розповсюджується на інші судини, в т.ч. шії, головного мозку, органів черевної порожнини, нижніх кінцівок» [57, 80, 89, 104]. «Саме тому існує закономірність: чим старіший пацієнт, тим частіше ІХС може проявляється на такому підґрунті у більш складніших формах, вимагатиме складніших комплексних програм лікування, застосування більшої кількості та вищих доз медикаментів» [90, 95, 97]. «Все це сприяє виникненню загрози побічних ефектів і ускладнень медикаментозного характеру» [86, 87, 96].

«Досить часто ІХС може перебігати на тлі інших супутніх захворювань метаболічного характеру, наприклад, ожирінні, цукрового діабету, гіпотиреозу, які безпосередньо прискорюють атерогенез і сприяють прогресуванню проявів ІХС» [20]. «Саме тому їх часто називають коморбідними хворобами» [1, 6, 74, 92]. «Спільними патогенетичними ланками для всіх вказаних хвороб є порушення ліпідного обміну, а саме - гіпер- та дисліпідемії» [4, 5], «але при ІХС вони є провідними; при ожирінні і цукровому діабеті ведучими є інсулінорезистентність та порушення вуглеводного обміну» [5, 91]. «Наявність таких коморбідних захворювань безумовно погіршують прогноз при ІХС і знижують загальні клінічні результати лікування» [39, 66]. «Однак найчасіше різні форми ІХС супроводжуються артеріальною гіпертензією, що визнається як найвагоміший патологічний стан, який сприяє розвитку та прогресуванню ІХС» [78, 83].

«Ще однією особливістю ІХС теперішньої епохи є ріст її частоти в осіб молодше 35 років» [48]. «Якщо ще 30-40 років тому різні форми, особливо хронічні, були притаманні людям віком за 45-60 років, то впродовж останніх десятиліть інфаркт міокарда діагностують у осіб 20-25 річного, іноді навіть 18-річного віку» [5, 49].

«Медицина світу посилено працює над вивченням ролі різних факторів ризику ІХС (вік, стать, аліментарні фактори, стреси, ожиріння, шкідливі звички, професійні шкідливості тощо) і складні патогенетичні механізми ІХС з метою ранньої профілактики та покращення прогностичних тенденцій» [5, 61, 72].

«Вдосконалене вивчення різноманітних метаболічних порушень при ІХС впродовж останнього десятиріччя дозволило діагностувати у значної кількості таких хворих підвищення показника сечової кислоти у сироватці крові» [9, 27, 37]. «На перших етапах однозначного трактування цьому феномену не було, оскільки жодних клінічних ознак гіперурикемії, окрім клінічних проявів ІХС, не відмічалось» [33, 38]. «Це, звичайно, викликало достатню наукову зацікавленість, на підставі чого були проведені суттєві дослідження рівня СК у хворих різного контингенту, таких, як хвороби нирок (сечокам'яна хвороба,

судинні ураження нирок, хронічна хвороба нирок), подагра, злоякісні пухлинні процеси різних стадій, реанімаційних хворих» [15, 75]. «За встановлення порушень рівня СК при вказаних захворюваннях та при ІХС з'явився ряд важливих гіпотез щодо походження цих порушень, їх патогенетичної ролі і лікувально-профілактичного лікування» [88, 93, 98].

«Такі дослідження і дискусії наразі продовжується і до сьогоднішнього дня. Розглядаються напрямки вивчення цих порушень відносно форм, стадій хвороб, вікового, гендерного розподілу; здійснюється апробація різноманітних профілактичних підходів ефективної корекції гіперурикемії тощо» [9, 10, 22]. Для подальшого розуміння складної ролі гіперурикемії при різних захворюваннях слід розглянути наукові дані про фізіологічну роль СК та її метаболізм у здорової людини.

1.2. Фізіологічна роль сечової кислоти та особливості метаболізму у здорової людини

«Загальновідомо, що сечова кислота є слабкою органічною кислотою, яка утворюється в організмі людини в результаті кінцевого продукту метаболізму пуринів» [75]. «Основна кількість сечової кислоти в сироватці крові надходить із внутрішніх джерел. Це може відбуватися під час руйнації нуклеїнових кислот і з біосинтезу пуринів. Кожних 24 години в організмі людини в результаті обміну речовин утворюється приблизно 500-600 мг СК» [30]. «Проте з продуктами харчування екзогенних пуринів надходить значно менше - лише 100-200 мг упродовж дня» [75].

«Багатими на вміст пуринів з харчових продуктів вважають печінку, нирки, бобові, червоне м'ясо та м'ясо молодих тварин, м'ясні бульйони, холодці» [9]. «Але, важливо, що ті продукти, які містять фруктозу, але не пурини, також можуть збільшувати продукцію СК за рахунок посилення руйнації АТФ» [10].

«В залежності від віку і статі показники СК у сироватці крові здорових можуть мати коливання в межах 3,5-7,0 мг/дл (208-416 мкмоль/л). Проте, у

чоловіків і у жінок, особливо в постменопаузальному періоді, показники СК в сироватці є помірно підвищеними (300,0-410,0 мкмоль/л). При досягненні концентрації СК рівня 6,8 мг/дл, ризик їхньої кристалізації в тканинах значно зростає» [10, 75]. Саме це явище лягло в основу для вчених вважати його верхнім пороговим значенням норми.

«Коливання рівня показника СК в сироватці крові у здорових може бути зумовлено різноманітними причинами, серед яких важливими вважаються особливості харчового раціону людини, включаючи баланс та якість його рідинного компоненту, а також вагоме значення має функція нирок» [75]. «Відмінності між статями пояснюються стимулюючим впливом естрогенів на ниркову екскрецію СК» [95].

«Ключовим ферментом, який каталізує складний метаболізм пуринів у людини є ксантиноксидаза (КО). Саме вона одночасно є мішенню для певних лікарських засобів, зокрема НПЗП. Доведено, що найбільша концентрація КО визначається у печінці, але вона може виявлятися і в нирках, серці, легенях, кишківнику, мозку, судинах, м'язах» [15, 75, 76].

«Найважливішою функцією СК на теперішній час вважають її антиоксидантну здатність» [9, 75]. «СК, як потужний антиоксидант, володіє нейропротекторними властивостями, саме тому вважають, що вона грає вагому роль в інтелектуальному розвитку людини. Є гіпотеза, що саме завдяки антиоксидантним властивостям СК людина має можливість продовжувати тривалість свого життя і знижувати ризик розвитку ракових хвороб людини» [95].

«Найважливішою універсальною мішенню антиоксидантного впливу СК є форменні елементи - еритроцити крові, як ведуча мобільна тканина людини, що постачає киснем всі органи і тканини організму» [75]. «Саме досліджуючи вплив СК на ці делікатні структури крові китайські вчені So A. et al [76] довели захисний вплив СК на еритроцити на великій когорті людей (10 759 осіб)».

«Подібні результати захисної дії СК, але на опорно-руховий апарат (кісткову тканину), отримали у жінок австралійські вчені Wu A.H. et al» [91].

«Ними висунута гіпотеза можливої ролі СК (низькі рівні) в розвитку «тихої пандемії» - остеопорозу. Відомим є факт, що у вегетаріанців та веганів раніше і вираженіше клінічно проявлялися ознаки остеопорозу. Цій категорії особливих прихильників до такого типу харчування є притаманними низькі рівні СК в крові (200,0-280,0 мкмоль/л)» [75].

Таким чином, в біохімії та клініці науковцями висунуто ряд гіпотез щодо фізіологічної ролі СК в організмі людини, досліджено непрямі докази щодо цього, але донині точна роль СК в організмі людини залишається неясною. Зокрема, вченими виявлені парадоксальні явища щодо властивостей СК. Вона може володіти як антиоксидантними, так і прооксидантними впливами на оточуючі тканини [9, 75]. «Вважається, що СК виявляє антиоксидантну дію переважно позаклітинно (захищає мембрани еритроцитів від травматичної дії вільних радикалів та нейрони мозкової тканини від демієлінізації), проте діє як прооксидант внутрішньоклітинно» [15, 19, 24, 75].

«За даними науковців вважається, що прооксидантна властивість СК може сприяти пошкодженню ендотеліальної стінки судин, а це в свою чергу може спричинити виникнення артеріальної гіпертензії, атеросклеротичних уражень та спровокувати розвиток серцево-судинних захворювань» [68]. «Також автори допускають можливість виникнення оксидативного дисбалансу в жировій тканині, що може сприяти розвитку смертельного квартету - метаболічного синдрому та інсулінорезистентності» [9, 32, 69], «ішемії нирок внаслідок зниження рівня оксиду азоту та посилення локальної вазоконстрикції».

«Відомим є факт, що нирки грають ведучу роль у підтримці метаболічного балансу СК в організмі людини» [67]. «Гіперурикемія, яку діагностують у сироватці крові в 90% випадків спричинена нирковою дисфункцією - недостатньою нирковою екскрецією СК. Але надмірне її виробленням виявляється лише в 10% випадків» [75].

«У здорових людей нирки впродовж доби виводять з організму приблизно дві третини виробленої СК, а її інша третина виводиться органами травлення.

Майже 90% профільтрованої клубочками нирок СК назад всмоктується у проксимальних каналцях нефрона у здорової людини» [9, 22].

«Реабсорбція СК нирками за даними науковців відбувається завдяки дії декількох транспортерів: транспортера уратів 1 (URAT 1) та глюкозотранспортера глюкози 9 (GEUT9)» [18]. «Але на їх функцію можуть впливати окремі гени, деякі лікарські препарати, підвищена концентрація лактату або кетонів у крові і підвищення у крові таких важких металів, як свинець, кадмій, ртуть та ін.» [9, 18].

В разі виникнення дисбалансу між продукцією і виведенням СК, головним чином нирковою системою, може виникати явище гіперурикемії. Схематично причини гіперурикемії наведені на рис. 1.

Причини гіперурикемії (цитовано за Scorzhynska M e.a, 2020).



Рис. 1

Резюме до підрозділу. В наведеному матеріалі показано, що СК у здорової людини відіграє переважно антиоксидантну роль на еритроцити і навколишні

тканини, на нервову тканину — нейропротекторну роль, на кісткову - антиостеопоротичну. Не дивлячись на результати численних досліджень, точна роль СК в організмі ще недостатньо досліджена, багато положень є гіпотетичними. Потребують уточнення дія СК позаклітинна як оксидантна, та внутрішньоклітинно — як прооксидантна.

Висвітлено, що переважна кількість СК в організмі людини синтезується ендогенно ($\approx 90\%$) і лише 10% поступає в організм з їжею, особливо багатою на пурини таких, як печінка, нирки, бобові, екстрактивні страви, навари, що має значення для подальшого розуміння ролі дієтичних і медикаментозних рекомендацій хворим з гіперурикемією.

Дуже важливою є інформація щодо ролі нирок в метаболізмі СК, її екскреції в нормі та різних факторів несприятливого впливу на функцію нирок, сприяючих формування гіперурикемії.

Варта уваги гіпотеза щодо несприятливого впливу СК на ендотеліюцити та розвитку артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, серцево-судинних захворювань, прооксидантного впливу на жирову тканину з подальшим формування метаболічного синдрому та інсулінорезистентності, ішемії нирок тощо.

Ці дані допоможуть зрозуміти роль порушень метаболізму СК в патогенезі ряду захворювань, при яких такі порушення можуть відігравати ключову чи допоміжну патогенетичну роль.

1.3. Патофізіологія гіперурикемії у пацієнтів з ІХС, асоціація з її тяжкістю та клінічне значення при різних захворюваннях

В заключній частині підрозділу 1.2 рисунком 1 наведено основні причини феномену гіперурикемії. В підрозділі 1.3 ми висвітлимо особливості порушень метаболізму СК та їх роль при найбільш важливих захворюваннях.

1.3.1. Патофізіологія гіперурикемії та її клінічне значення при подагрі

Подагра за останні десятиліття стала досить поширеною недугою, особливо в країнах з високим рівнем життя та неправильним харчовим режимом, що сприяє розвитку різних «хвороб цивілізації», зумовлених порушенням обміну речовин, таких як ожиріння, цукровий діабет, подагра, атеросклеротичні недуги тощо.

«За даними епідеміологічних досліджень Національного інституту контролю за здоров'ям США останніх років у 30 відсотків осіб з явищами гіперурикемії діагностована подагра. Проте, науковці США наголошують, що подагрична артропатія своєчасно діагностується лише біля 70 відсотків пацієнтів, а значить запізнюється процес лікування» [74].

«Патофізіологічні механізми подагри полягають в кристалізації СК в різних тканинах, переважно в суглобах, з подальшим механічним і хімічним подразненням всіх суглобових структур, що у свою чергу супроводжується запаленням, утворенням депозитів СК (тофусів), деструктивними процесами» [74]. «Явища кристалізації мають властивість виникати в тканинах нирок, серця, в т.ч. клапанах, вушних раковин, шкірі, в хребті, статевих органах тощо» [9]. Однак, таке формується упродовж досить тривалого часу, років і десятиліть, залежить від дотримання пацієнтом сучасних рекомендацій лікування, правильного дієтичного і медикаментозного лікування. На формування таких депозитів зазвичай необхідно не менше чотирьох-п'яти років з моменту стабільного підвищення рівня сечової кислоти в плазмі крові.

«При подагрі ключовою ланкою патогенезу є тривале надмірне утворення СК з подальшим пошкодженням стабільно високими концентраціями тканин, особливо значущими є нирки («подагрична нирка»), порушення виділення ними СК, що спричиняє хронізацію перебігу подагри, збільшення частоти рецидивів, появи затяжного характеру таких проявів, суттєве зниження ефективності найсучасніших протиподагричних засобів» [15].

«Окрім гіперпродукції СК в організмі подагричного пацієнта надзвичайно важливу роль грає підвищена активність ферменту ксантиноксидаза, яка сприяє ГУ. Тому ключовими лікувальними засобами загострень та їх профілактики нині

є застосування інгібіторів ксантиноксидази» [61]. «До таких відносять найбільш доступні молекули алопуринол та фебуксостат. Проте на стадії «подагричної нирки» окрім зазначених засобів необхідно додатково призначати урикозуричні ліки, до них відносять урікази - пеглотіказ та расбуріказ» [56]. «Можливе додаткове призначення інгібіторів URAT1 - пробенецид, бензбромарон, лезинурад (урикозурики). Найбільш новими урикозуричними препаратами на сьогодні є група інгібіторів транспортерів органічних аніонів 4 та 10: архалофенат, лезинурад» [75].

«Оскільки на початку подагричного процесу і в подальшому в основі лежить порушення метаболізму СК у прояві гіперурикемії за умови тривалих дієтичних огріхів та дії нефротоксичних факторів, наприклад алкоголь, пиво, деякі ліки (петльові діуретики, саліцилати, НПЗП тощо) з часом нашаровуються хвороби серцево-судинної системи, в т.ч. за шкідливого впливу ГУ на ендотелій, переважно атеросклеротичного характеру, ураження печінки. Це у свою чергу призводить до досить складної програми діагностики та лікування пацієнтів на подагру, які викладені в оновлених рекомендаціях Американського коледжу ревматологів (ACR) у 2020р.» [62].

Резюме до підрозділу. На прикладі захворювання на подагру показана патогенетична роль високих концентрацій СК в крові та її поетапної хронічної дії на різні органи і структури організму з формуванням системної дії, системної патології та особливої ролі ураження нирок в проявах ГУ, а також які медикаментозні підходи розробило світове медичне товариство у зв'язку із розвитком таких подій.

1.3.2. Роль сечової кислоти при хронічні хвороби нирок

«Тривала ГУ при хронічній хворобі нирок (ХХН) виникає досить часто. Високий рівень СК у сироватці крові пацієнта із ХХН може бути біохімічним маркером даного патологічного стану, який зумовленим зниженням виділення

СК нирками» [75]. Однак на теперішній час між клініцистами є неоднозначні погляди щодо патогенетичних підходів в аспекті корекції такої ГУ.

«Схожі явища виявляють і у хворих на цукровий діабет першого та другого типу, які мають діабетичні ураженням нирок» [9].

«Розширені дослідження підвищеного рівня СК у різноманітних континентів при різних хворобах вказує, що помірне підвищення ГУ спостерігається при артеріальній гіпертензії, а ступінь ГУ корелює зі ступенями гіпертензії, навіть без ознак ХХН» [40].

«Гіперурикемію наразі розцінюють як найбільш перспективний маркер саме раннього виявлення гострого ураження нирок за умови різних причин, навіть кращим, ніж рівень креатиніну» [75].

«Є гіпотеза, що СК разом з підвищеним рівнем ГУ можуть вважатися маркером прогресування ХХН і бути предиктором її розвитку в майбутньому. Проте й донині не розроблені чіткі рекомендації щодо лікування безсимптомної ГУ в напрямку профілактики захворювань нирок» [25]. Але спроби застосування алопуринолу саме в таких випадках були з отриманням позитивних результатів» [22].

«Ряд оглядових досліджень показав, що урикознижуюча терапія (УЗТ) у хворих, які мають різні стадії ХХН, протектує розвитку ускладнень серцево-судинного характеру» [80]. В таких випадках використовували переважно сучасний препарат фебуксостат, рідше - алопуринол, з урахуванням, що останній виводиться з організму виключно через нирки і за виникнення ниркової недостатності у пацієнта не є рекомендованим. Але, в узагальнених рекомендаціях провідних нефрологічних асоціації світу нині немає чіткої інформації, яка стосується необхідності використання цих молекул при ХХН» [10].

«Однак і в інших численних дослідженнях немає ні рекомендацій застосування УЗТ при ХХН, ні заперечень їх використання. Автори вважають, що УЗТ якщо і не профілакує прогресування ХХН, то все одно позитивно впливає на наявні у пацієнта супутні ураження серцево-судинної системи, таким

чином забезпечуючи покращення загальних результатів складного комплексного лікування і впливає на тривалість життя хворих» [22].

Резюме до підрозділу. Висвітлені матеріали показують, що дослідження рівня СК (ГУ) у сироватці крові у хворих на ХХН можуть слугувати раннім маркером діагностики цього патологічного стану, дискутується питання доцільності використання сучасних уратзнижуючих засобів типу алопуринолу хоча б з точки зору позитивного впливу на наявні у таких пацієнтів серцево-судинних захворювань.

1.1.3. Клініко-патогенетичні особливості захворювань нирок безпосередньо пов'язаних із сечовою кислотою та відкладанням кристалів уратів

До таких захворювань відносять сечокам'яну хворобу, а також гостру і хронічну уратну нефропатію. Відкладання кришталіків уратів є причиною, а не наслідком патології та потребують окремого терапевтичного підходу.

Гостра уратна нефропатія, яка в основі має випадіння уратних кристалів СК в ниркових канальцях, найчастіше виникає в результаті синдрому лізису пухлин, що зумовлений хіміо- або радіотерапією, зазвичай спостерігається при мієло- або лімфопроліферативних пухлинах. Підвищена концентрація СК у сироватці крові вказаних пацієнтів сягає 900 мкмоль/л. «Необхідність профілактики і лікування цього синдрому на сьогодні визнана золотим стандартом» [75]. «З цією метою лікарі проводять агресивне наводнення організму довенно і призначають алопуринол або фебуксостат, а у важких випадках застосовують гемодіаліз» [15].

За умови хронічної уратної нефропатії відкладання кристалів натрію моноурату локалізується в медулярному інтерстиції нирки. «Підвищена концентрація СК разом з кислим рН сечі грають визначну роль у виникненні

нефролітіазу» [17]. «Саме тому в терапії цього патологічного стану велику увагу надають засобам олужнення сечі, зокрема, призначенню цитрату калію, бікарбонату калію та рекомендують підвищене рідинне навантаження на організм (30 мл/кг маси тіла)» [71, 75]. «Але у випадку недостатньої ефективності вказаного підходу, особливо коли поєднується із сечокам'яною хворобою, додатково рекомендують застосовувати інгібітори ксантиноксидази - алопуринол або фебуксостат» [21, 26, 64].

Але нефролітіаз і хронічна уратна нефропатія можуть мати й інші причини, що їх зумовлюють, зокрема, хронічне отруєння свинцем, ртуттю, кадмієм, іншими важкими металами, або такими причинами, які спричиняють тривале значне закислення сечі. Саме тому необхідно проводити детальне опитування пацієнта стосовно можливих професійних шкідливостей (таких як зварювальники, ремонтники техніки тощо).

Нефролітіаз, гостра і хронічна уратна нефропатія - не такі часті патологічні стани, як ІХС, при якій також можлива ГУ. Зазначені стани зустрічається у практиці урологів, ревматологів, нефрологів, онкологів і мають свої конкретні симптоми. Але про ці стани повинні знати лікарі загальної практики, щоб у разі випадкового контакту з такими пацієнтами своєчасно скерувати до відповідного спеціаліста.

1.4. Роль гіперурикемії у пацієнтів із ІХС та її асоціація із тяжкістю цієї недуги

Як раніше вже зазначалося, «гіперурикемія в загальній популяції серед різних народів і континентів спостерігається у 8,9-24,4 % випадків» [Benn 2018]. Вона є досить поширеною у практично здорових осіб і може не проявлятися будь-якими симптомами. Тому її прийнято називати безсимптомною. Але ГУ може виникати і у хворих з іншими захворюваннями, зокрема, ІХС, і також бути безсимптомною. Проте, чи не виявляє цей біохімічний феномен приховану патогенетичну (допоміжну) дію — це питання досі є відкритим.

Розглянемо існуючі наукові факти і міркування з цього приводу.

В попередніх підрозділах нашої роботи висвітлено, що ГУ може спостерігатися при різних захворюваннях. Вчені вважають, що ГУ при цих захворюваннях є новим модифікованим фактором ризику серцево-судинних захворювань. «В цитованих працях висвітлена також роль зміни способу життя, зокрема, дієтичного характеру, зменшення індексу маси тіла, систематичних регулярних фізичних вправ,- як немедикаментозних підходів до нормалізації рівня СК в крові та зменшення ризику виникнення подагри, інсулінорезистентності» [63]. Звернено також увагу на те, що підвищений рівень СК у сироватці крові у практично здорових осіб може мати приховане пошкодження тканин і таким чином збільшувати ризики розвитку низки захворювань, наприклад, артеріальної гіпертензії, ожиріння, дисліпідемії, цукрового діабету 2-го типу, серцево-судинних захворювань і хронічної хвороби нирок» [53, 55, 65].

Зважаючи на відому роль СК в патогенезі зазначених захворювань закономірно виникає питання доцільності застосування уратзнижуючу терапію в комплексному лікуванні зазначених хвороб, як засоби первинної чи вторинної профілактики хвороб серцево-судинної системи, або їх ускладнень. «Проте донині погляди на клінічний вплив та лікування безсимптомної ГУ у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) є суперечливим» [22].

«Загальвідомо, що підвищений рівень СК в сироватці пацієнтів із ССЗ може визначатися при зниженні швидкості клубочкової фільтрації нирок, звуженні судин нирок, гіперінсулінемії, ішемії тканин, оксидативного стресу, тривалого застосування діуретиків, особливо петльових, тривалого застосування НПЗП чи цукрознижуючих засобів» [29].

«Серед наукових праць цього спектру досліджень найбільш детально вивчена кореляція між ступенем ГУ та рівнем артеріальної гіпертензії (прямо пропорційна кореляції)» [34, 39]. Авторами встановлено, що зі зниженням рівня СК в крові хворих паралельно знижувався і рівень артеріального тиску.

«У пацієнтів із артеріальною гіпертензією підвищення показників СК спричиняє зниження рівня оксиду азоту, збільшує утворення активних форм кисню, стимулює ренін-ангіотензинову систему, а це все разом зумовлює спазмування судинної системи нирок та веде до вазореактивної гіпертензії, індуковану сечовою кислотою. Але ці механізми притаманні артеріальній гіпертензії початкових стадій» [9, 22].

«Вже на пізніх стадіях артеріальної гіпертензії ГУ зумовлена зазвичай порушенням в мікроциркуляції нирок, таким чином вже прямий зв'язок між високим рівнем СК у сироватці крові і рівнем артеріального тиску не є таким чітким, як при початкових стадіях гіпертензії» [39].

Клініцисти здавна спостерігають, що артеріальна гіпертензія на пізніх стадіях закономірно поєднується з ішемічною хворобою серця, наразі вже досліджені численні патогенетичні зв'язки такої коморбідності. Нещодавно встановлено нову спільну патогенетичну ланку - гіперурикемію.

«Особливістю патогенезу ІХС на тлі ГУ є, як і при артеріальній гіпертензії, ендотеліальна дисфункція, збільшення агрегації тромбоцитів, порушення тромбоцитарного гомеостазу, можливі епізоди мікро-і макротромбозів, у тому числі в стентах» [29].

Важливим є вплив ГУ при серцевій недостатності (СН). Встановлено, що ГУ при СН виникає зазвичай за рахунок посиленої руйнації пуринів через системну гіпоксію, інсулінорезистентність та тканинний катаболізм.

«За даними науковців ГУ та СН вважають незалежними факторами ризику несприятливого прогнозу прогресування цього патологічного стану та смертності» [31], «а у пацієнтів із ІХС та СН з імплантованими пристроями регуляції серцевого ритму рівень СК в крові навіть на верхній межі норми (410,0 мкмоль/л) може спричинити шлуночкову тахікардію з можливими несприятливими наслідками» [34].

«Серед медикаментозних засобів, які знижують показник ГУ найчастіше застосовувався алопуринол. Зокрема, встановлено, що призначення алопуринолу знижує ризик смертності від усіх причин» [35, 36], покращує функцію ендотелію

[28], та збільшує у пацієнта стійкість до фізичних навантажень за наявності стабільної стенокардії [40]. «Однак перед застосуванням будь-яких блокаторів ксантиноксидази, а особливо алопуринолу, необхідно прискіпливо зважити можливі переваги і врахувати ризики побічних ефектів. На ці сам пиання звернуто увагу в сучасних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів [62] та «Консенсусі міждисциплінарних експертів щодо діагностики і лікування гіперурикемії та з високим серцево-судинним ризиком» [40].

Згідно останнього документу цільовий рівень СК у крові у таких пацієнтів повинен бути в межах нижче 410 мкмоль/л, а при умові дуже високого рівня серцево-судинного ризику – рекомендовано навіть менше 360,0 мкмоль/л, особливо коли є наявною ще ХХН або інфаркт міокарда анамнестично. Важливо, що в цьому цінному документі висвітлена вже апробована програма застосування алопуринолу (від початкових низьких доз - 100 мг/добу до поступового переходу до підвищених при необхідності, а за умови досягнення цільового рівня рекомендують поступове зменшення до підтримуючої — 50 мг/добу з систематичним контролем рівня СК кожні 6 місяців). Наголошено також, що фебуксостат не рекомендується застосовувати із цією метою у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

Вартим уваги є також повідомлення групи китайських учених на чолі із Sai Lv і співавт [48] про можливість розвитку в осіб молодше 35 років та формування в них серцево-судинних захворювань. Автори показали, що ГУ розглядається незалежним фактором ризику хвороб серцево-судинної системи з різним ступенем їх вираженості та має пряму кореляцію між рівнем СК в крові та тяжкістю клінічних проявів ССЗ. Здійснивши відповідний огляд літератури з цього приводу у молодих осіб китайської і світової популяції, вони показали, що у молодих осіб ГУ є не тільки можливою, але й має гірші прогностичні наслідки.

Резюме до підрозділу. Наведені дані літератури свідчать, що ГУ при численних захворюваннях, в т.ч. при різних формах ІХС перебігає безсимптомно, але відіграє непомітне патогенетичне значення, впливаючи

негативно на різні клітини, тканини і органи, включаючи тромбоцити крові, гемокоагуляційний потенціал. ГУ визнана як незалежний фактор ризику виникнення ССЗ і має негативне прогностичне значення щодо прогресування ССЗ та їх несприятливих наслідків.

На особливу увагу заслуговують дослідження китайських вчених на значному контингенті хворих про важливість виявлення ГУ у осіб молодше 35 років, бо в них прогностичні наслідки розвитку ССЗ гірші, ніж в осіб старших вікових груп.

Також зазначається, що підходи до корекції ГУ повинні бути комплексні: немедикаментозні і медикаментозні, але з цього приводу існує багато різних поглядів вчених, навіть на рівні професійних асоціацій, тому продовжуються наукові дослідження в цьому напрямку і слід очікувати нових уточнень, доповнень і т.п.

1.5. Сучасні наукові погляди на лікувально-профілактичні підходи в комплексній терапії ІХС з гіперурикемією

На теперішній час науково доведено, що ГУ на популяційному рівні є досить поширеним явищем, може спостерігатися у практично здорових осіб без будь-яких симптомів (безсимптомна ГУ). Але й зустрічається у значного числа пацієнтів із різними захворюваннями серця, нирок, суглобів, метаболічних порушень як ожиріння, цукровий діабет, злоякісні пухлини також може виявлятися ГУ, яка в цих випадках проявляє «тиху» патогенетичну дію, безсимптомно, сприяючи негативним тенденціями в перебігу тощо. На підставі цих доведених наукових фактів медичною спільнотою світу розроблені узагальнені рекомендації корекції ГУ. Вони включають немедикаментозні та медикаментозні підходи.

«До немедикаментозних підходів відносять: зміни способу життя, особливо дієтичного характеру (гіпопуринова дієта, обмеження застосування екстраактивних, слабоалкогольних (особливо пиво) напоїв, фруктозовмісних ягід, тощо), систематичне регулярне дозоване виконання фізичних вправ, нормалізація маси тіла при її надмірності чи ожирінні, належний контроль якісного рідинного компоненту їжі тощо. Все перераховане - це базова основа, без дотримання якої не можна досягнути бажаних позитивних результатів медикаментозного лікування» [75].

Але багато що із цих немедикаментозних рекомендацій не вдається належно здійснити за різних причин. Ці причини можуть бути побутового, економічного, психологічного і соматичного характеру. «Найчастіше причинами є психолого-соматичний статус хворого, який має різні поєднання побутових і економічних факторів, особливо це стосується осіб старших вікових груп, які мають явищами полі- і коморбідності, обмеженнями рухливості та опіки з боку родичів» [1, 6]. Це є проблемою для всіх країн світу.

Друга проблема полягає в реалізації медикаментозного лікування. Як правило, хворі із полі- і коморбідністю вимушені приймати багато лікарських

засобів за призначенням різних фахівців. Часто в цих пацієнтів спостерігається знижений апетит, в т.ч. за дії багатьох ліків. За особливостей метаболізму в організмі старших людей часто виникають побічні ефекти від ліків, тому в них часто спостерігаються медикаментозні фобії.

Щодо хворих із ІХС в різних варіантах, особливо із СН значних стадій, то різні фізичні вправи тут мають певні обмеження, як і потреба в підвищеному рідинному навантаженні через ГУ. Окрім цього, часто у таких пацієнтів тривало та вимушено використовуються діуретики, НПЗП (згідно діючих міжнародних професійних рекомендації з приводу наявних у хворих на ІХС інших захворювань), які негативно впливають на функцію нирок та екскрецію СК, сприяючи стійкості гіперурикемії. Тому у хворих на ІХС, особливо старших вікових груп, ГУ має складне походження: переважно ренальне, але і метаболічне, медикаментозне, меншою мірою аліментарне.

Слід враховувати, що гіпоурикемічні препарати чи засоби також мають свої побічні ефекти, які можуть спостерігатися навіть в осіб молодого і середнього віку із подагрою. «Маючи це на увазі, вчені-медики у всьому світі тривалий час стримано відносилися до застосування таких гіпоурикемічних засобів у хворих із ГУ на фоні численних наведених нами вище захворювань внутрішніх органів. Однозначно, що у практично здорових осіб, які мають безсимптомну ГУ необхідно застосовувати лише немедикаментозні засоби» [70].

А щодо пацієнтів із безсимптомною ГУ на тлі інших наведених вище захворювань надмірна обережність в застосуванні гіпоурикемічних засобів виявилася невиправданою. За наукових доказів скритої негативної дії ГУ на клітинному, тканинному, органному рівнях потреба в застосуванні таких засобів виявилася таки обґрунтованою. Але перед застосуванням гіпоурикемічних засобів слід ретельно зважити об'єктивний морбідний статус пацієнта, оцінити ймовірні ризики і переваги: користь-шкода.

Саме на ці моменти звернута значна увага в сучасних рекомендаціях Європейської асоціації кардіологів [62] та «Консенсусі міжнародних експертів щодо діагностики і лікування гіперурикемії та високим серцево-судиним

ризиком» у 2018р. [40]. В цих документах зазначається, що рекомендований цільовий рівень СК у крові хворих ССЗ повинен бути нижче 410,0 мкмоль/л, а при дуже високому СС-ризикі — нижче 360,0 мкмоль/л, особливо за наявності хронічної хвороби нирок або інфаркту міокарда в анамнезі.

«Цими документами пропонується надійно апробована програма гіперурикемічної терапії алопуринолом: починати з низьких доз (100 мг/добу) і поступовий перехід до вищих доз (300 мг/добу) за потреби, а з досягненням цільового рівня — підтримуюче застосування алопуринолу (50 мг/добу) з періодичним контролем рівня СК крові кожні шість місяців. Здійснений акцент, що новітній гіпоурикемічний засіб фебуксостат не слід застосовувати у хворих із ГУ у таких хворих із ІХС із СН та ГУ» [10, 22].

Водночас наголошується, що гіпоурикемічна терапія повинна здійснюватися (разова доза, тривалість використання) з індивідуальним підходом, виважено та під динамічним біохімічним контролем концентрації СК у сироватці крові і переносимістю гіпоурикемічного засобу, бажано тривало, підтримуючи в крові цільовий рівень СК.

Зазначається, що не рекомендується застосовувати гіпоурикемічні засоби до досягнення нижнього рівня норми, тобто 200,0 мкмоль/л, оскільки СК в діапазоні нормативних значень відіграє важливі фізіологічні функції: антиоксидантну, нейропротекторну, цитопротекторну, ендотеліостабілізуючу тощо.

Резюме до розділу. Рутинне визначення концентрації СК у сироватці крові необхідно здійснювати не тільки у хворих на подагру, сечокам'яну хворобу, ХХН, але й у пацієнтів із різними формами ІХС, включаючи осіб молодого віку. Підвищена концентрація СК може сприяти виявленню пацієнтів із підвищеним ризиком артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, цукрового діабету, порушень метаболізму, серцевого-судинних захворювань. Це дозволить розробляти ранні профілактичні заходи з акцентом на немедикаментозне лікування та запобігти розвитку і прогресуванню різних захворювань, зокрема, найбільш поширених, як

ІХС. Але у пацієнтів із ІХС та високим рівнем кардіоваскулярного ризику доцільно додатково призначати гіпоурикемічні засоби, обережно, під регулярним біохімічним контролем рівня СК у сироватці крові. Це — непросте завдання. Існують різні погляди щодо застосування гіпоурикемічних засобів, продовжуються різні клінічні дослідження. Тому донині немає чіткого міжнародного консенсусу щодо того, як лікувати ГУ у таких пацієнтів.

В діючому з 2018 р. «Консенсусі міжнародних експертів щодо діагностики і лікування гіперурикемії та високим серцево-судиним ризиком» на цю тему попри нібито надані рекомендації все-таки зазначається, що для остаточних висновків необхідні подальші дослідження довготривалого впливу урикозуричних засобів у пацієнтів із ІХС, особливо з високими рівнями кардіоваскулярного ризику.

Розділ 2.

Матеріал і методи дослідження

2.1. Дизайн дослідження

Основним матеріалом магістерської роботи слугували вивчення і старанний аналіз ключових наукових публікацій на цю тему у вітчизняній і зарубіжній науковій літературі. На підґрунті цієї роботи встановлено, що ГУ виявляється при численних інших захворюваннях, таких як хвороби нирок (СКХ, ХХН), суглобів (подагра), хворобах порушення обміну речовин (ожиріння, цукровий діабет, дисліпідемія), злоякісних пухлинах, а також при серцево-судинних захворюваннях. При кожному із названих захворювань причини і патогенез ГУ, клінічні прояви та лікувально-профілактичні заходи мали певні відмінності, але спільний корінь — гіперурикемія.

Важливим був підрозділ роботи, присвячений висвітленню механізму утворення СК та її ролі у здоровій людини. Це дало змогу краще зрозуміти можливі негативні ефекти надмірних концентрації СК в крові на клітинному, тканинному і органному рівнях.

Таким чином, перший розділ магістерської роботи відображає 2 важливі функції: огляду літератури з обраної нами теми та є базовим розділом — **матеріалом** для подальшого уточнення дослідження.

Другим видом матеріалу нашої магістерської роботи є аналіз 100 історій хвороби хворих на ІХС (різні форми), які лікувалися в кардіологічному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» за 2022-23 рр.

Для конкретизації збору даних із історії хвороби разом з науковим керівником розроблена програма збору цих даних, що наведена в таблиці 1.

Програма збору даних з історії хвороби хворих на ІХС

1. ПІБ
2. Вік пацієнта та стать
3. Професія (в минулому чи статус в теперішній час)
4. Діагноз основний
5. Діагноз супутніх недуг
6. Ускладнення (уточнити які)
7. Давність основної хвороби
8. Давність супутніх хвороб (кожної окремо)
9. Ріст, Вага, ІМТ
10. Основні біохімічні параметри крові: СК, креатинін, сечовина, глюкоза, ліпіди
11. Особливості ЕКГ
12. Особливості ЕхоКГ
13. Особливості УЗД органів черевної порожнини та нирок
14. Зміни в сечі
15. Особливості харчового раціону (схильність до споживання продуктів багатих пуринами, уточнити яких)
16. Особливості медикаментозного лікування (чи застосовувалися діуретики, НПЗП, які, в яких дозах, якою тривалістю)
17. Особливості спадкового анамнезу
18. Допоміжні консультації спеціалістів
19. Особливості рекомендацій на амбулаторний етап

На кожного пацієнта заведена анкета, в яку заносилися дані. В подальшому за кожним параметром формувалися статистичні ряди і заносилися в комп'ютер для подальшого статистичного аналізу.

В загальному в роботі нами застосовувалися методи **аналізу, порівняння** даних із історій хвороби у віко-статевому аспекті, давності ІХС, її форм та подібними даними щодо літературних наукових фактів. На підставі цих матеріалів ми здійснювали **узагальнення**, в якому старалися виявити, що із відомих наукових фактів вже застосовуються в клінічній практиці кардіологічного відділення ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», і які лікувально-профілактичні заходи пропонуються пацієнтам на амбулаторний етап.

При аналізі біохімічних параметрів обстежених виявлено, що підвищення рівня сечової кислоти в крові відмічалися лише в 35 випадках із 100. З цих історій хвороби ми сформували так звану **основну групу** аналізу. Інші 65 історій хвороби та матеріали, які в них виявили, віднесли до **групи порівняння**.

2.2. Статистичні методи обробки даних та етичні аспекти дослідження

Всі дані оброблені статистично класичним методом параметричної статистики з виведенням середньоарифметичної величини M , середньоарифметичної похибки m . Для порівняння вірогідності відмінностей різних величин користувалися вичисленням коефіцієнта відмінності p . Дані вважалися відмінними при їх порівнянні, якщо $p < 0,05$.

Дослідження проведено згідно з біоетичними та законодавчими вимогами конвенції ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідного положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983) та законом України, Наказу МОЗу №690 від 23.09.2009р., Гельсінської декларації про етичні принципи проведення наукових досліджень за участю людини, версією 2000 року.

Розділ 3

Основна частина

3.1. Результати аналізу історії хвороби пацієнтів із ІХС та явищами гіперурикемії

В розробку відібрано 100 історій хвороби хворих на ІХС, що лікувалися в кардіоревматологічному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня». Виявлено, що основною формою ІХС, з приводу якої хворі лікувалися стаціонарно, був дифузний кардіосклероз з явищами серцевої недостатності II-III функціонального класу за NYHA. У 64 із них додатково були явища стенокардії II-III функціонального класу, а у 46 — ще й значні порушення серцевого ритму (у 21 — фібриляція передсердь, у 25 — часті політопні екстрасистоли) (див. рис.2).



Рис.2

Вік пацієнтів коливався в межах 48-78 років ($64,3 \pm 4,7$). Серед обстежених переважали жінки — 64 особи (64%) (див. рис.3).



Рис.3

Гіперурикемію виявили лише у 35 хворих.

Співставляючи діагнози основного захворювання в групі порівняння та групі з гіперурикемією (основна група) у віковому та статевому аспекті клінічних відмінностей не виявлено. Тобто, для подальшого аналізу даних вони є репрезентативні, а виявлену гіперурикемію можна вважати безсимптомною.

Але в подальшому виявлено, що за супутніми захворюваннями в цих групах є певні відмінності, що відображено в таблиці 2.

Таблиця 2

Частота і види супутніх захворювань в основній і порівняльній групах хворих на ІХС (n,%),

Назви супутніх захворювань чи та патологічних станів	Основна група, n=35	Група порівняння, n=65
Артеріальна гіпертензія	16 (45,71%)	31 (47,69%)
Ожиріння	14 (40,0%)	21 (32,31%)
Остеоартроз	14 (40,0%)*	19 (29,23%)
Гастроентеропатії	32 (91,42)	59 (90,77%)
Гепатопатії	16 (45,71%)*	21(32,31%)
Цукровий діабет	16 (45,71%)*	19 (29,23%)
Хвороби бронхо-легеневого апарату	5 (14,28%)	10 (15,38%)
Хронічна хвороба нирок	8 (22,86%)*	3 (4,61%)

Примітка: *—вірогідність різниці показника в основній і порівняльній групах.

Згідно даних таблиці 2, у пацієнтів основної групи вірогідно вищою була частота остеоартрозу (імовірно частіше вимушені застосовувати НПЗП),

цукрового діабету (ймовірно могла бути діабетична нефропатія зі зниженням екскреції СК), але особливо важливим було переважання частоти ХХН в основній групі — в п'ять разів. Це безумовно відображалось на зниженні екскреції СК нирками. Саме в цих пацієнтів відмічалися найвищі рівні СК. В подальшому аналізі розглянемо вікові і гендерні особливості ГУ лише в основній групі.

3.1.1 Вікові гендерні особливості гіперурикемії у хворих на ІХС

При аналізі історій хвороби в цьому аспекті виявлено, що жінок у групі із гіперурикемією майже у 2 рази більше, ніж чоловіків (23 жінки і 12 чоловіків, відповідно 65,71% і 34,28%) (див. рис.4).

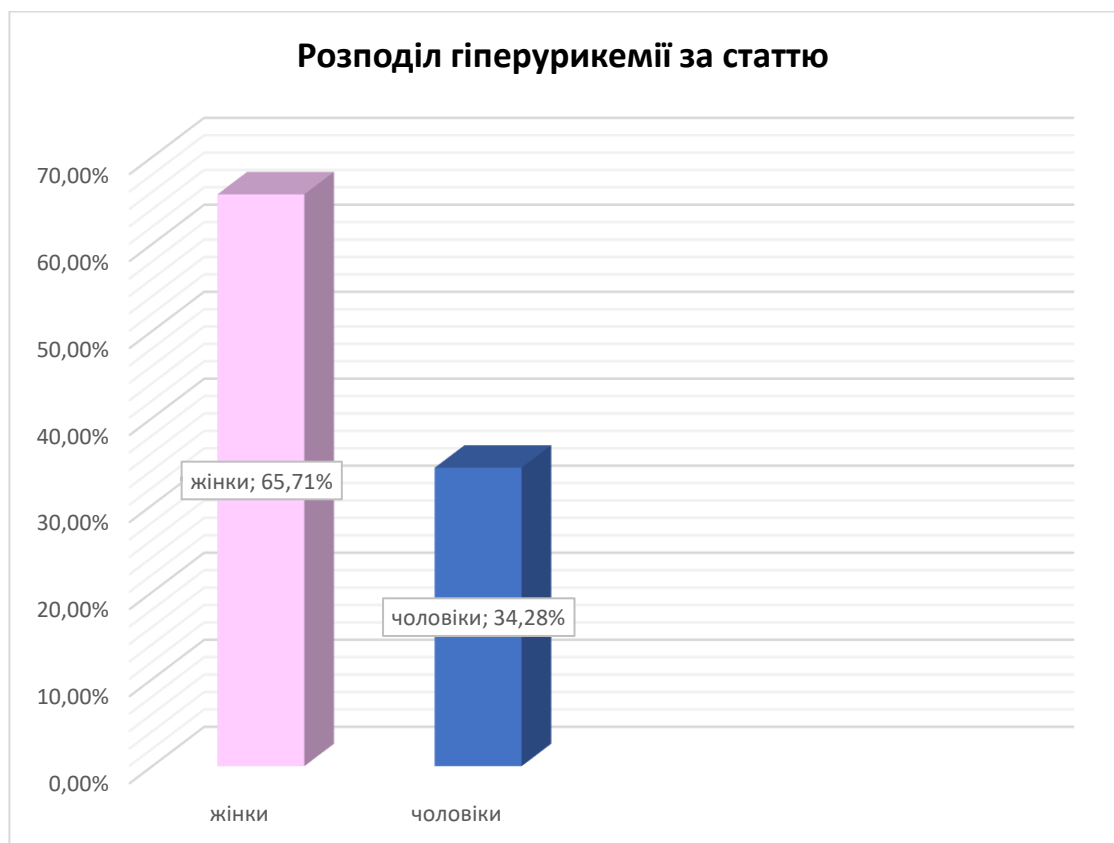


Рис.4

Щодо віку, то як серед жінок, так і чоловіків гіперурикемія проявлялася з віку 45 і до 78 років з незначним зростанням частоти цього патологічного стану

та збільшенням віку хворих. Так, у віці до 60 років частота ГУ виявлена у 16 осіб (45,71%), а у віці до 78 років — у 19 (54,29 %) (див.рис.5).

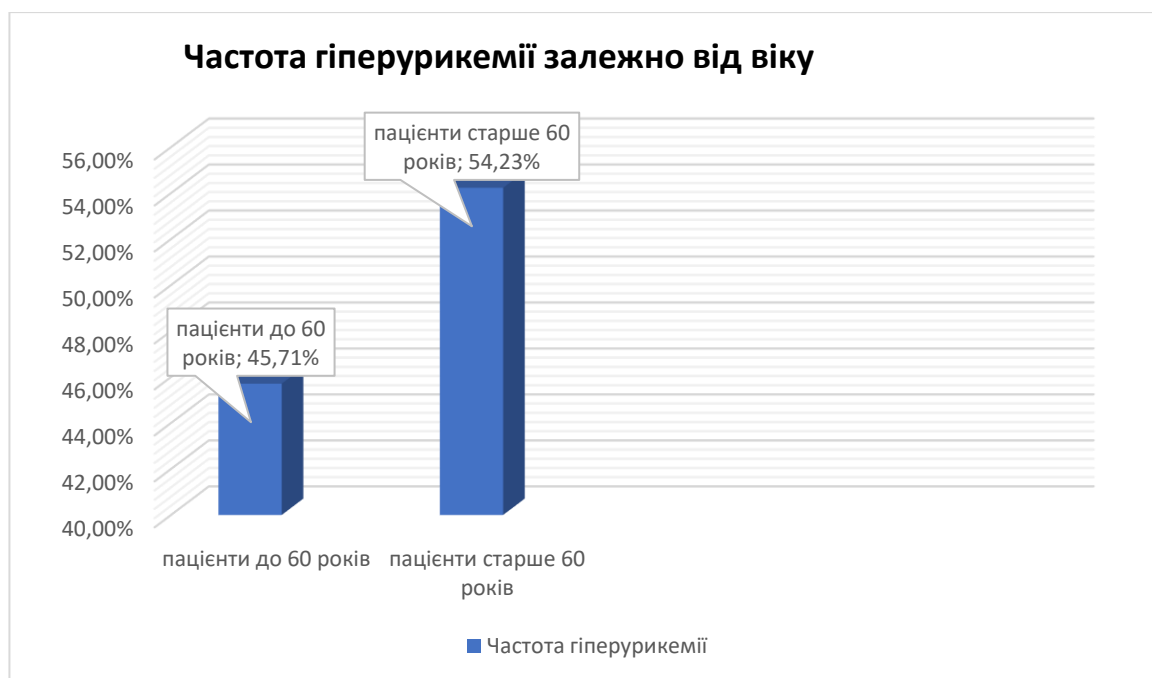


Рис.5

Але виявлені певні вікові відмінності ступеня вираженості гіперурикемії. Зокрема у віці до 60 років середній показник становив $429,4 \pm 6,57$ мкмоль/л, тоді як у групі хворих старше 60 років показник ГУ був вищим: $451,2 \pm 7,16$ мкмоль/л (див.рис.6).

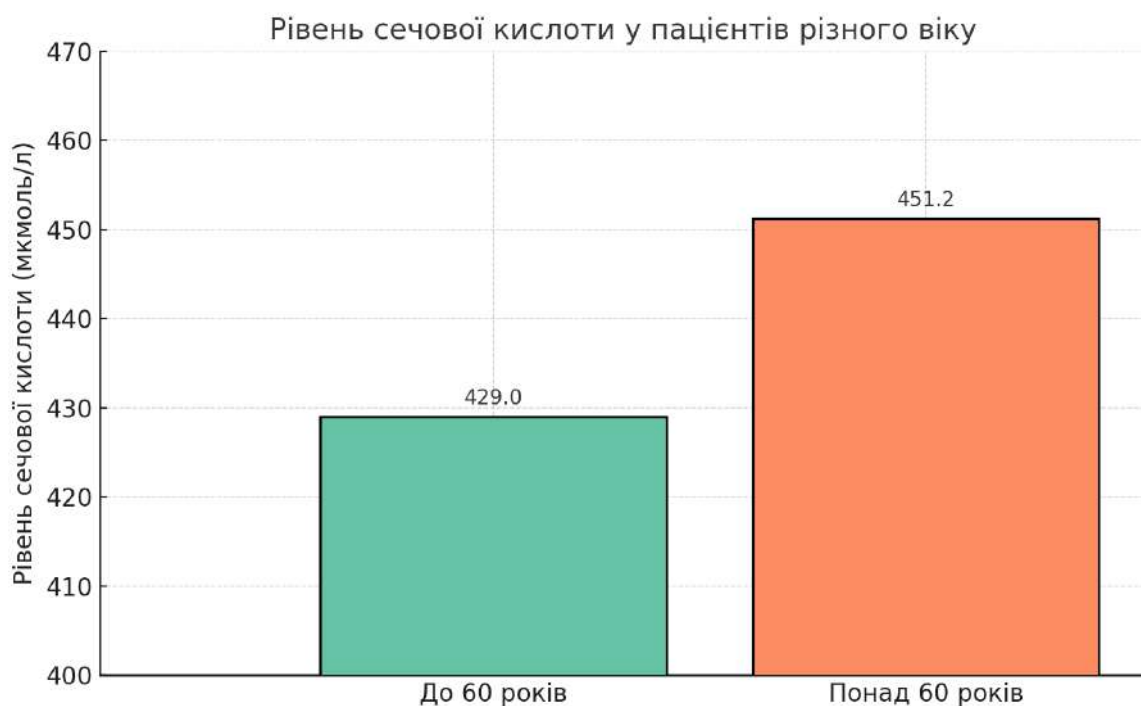


Рис.6

Ми розглянули ці зміни показника ГУ в контексті супутніх захворювань, які можуть впливати на рівень ГУ, а саме ХХН, цукровий діабет, остеоартроз та гепатопатії і різниці їх частоті не виявили. Однак, виявили різницю в їх вираженості, системності, стадійності цих захворювань. Зокрема, ХХН у пацієнтів старше 60 років була на один ступінь гіршою, цукровий діабет вже проявлявся ураженням нирок та був тривалішим за анамнезом і пацієнти приймали вищі дози цукорзнижуючих ліків; остеоартроз мав більше системних проявів ураження суглобів, триваліше існування, а ступінь ожиріння у жінок був вищим, ніж у чоловіків.

Можливо тому середній показник ГУ у жінок в цій групі був дещо вищим ($454,3 \pm 8,16$ мкмоль/л, ніж у чоловіків ($447,8 \pm 9,22$ мкмоль/л; $p > 0,05$ (див. рис 7).

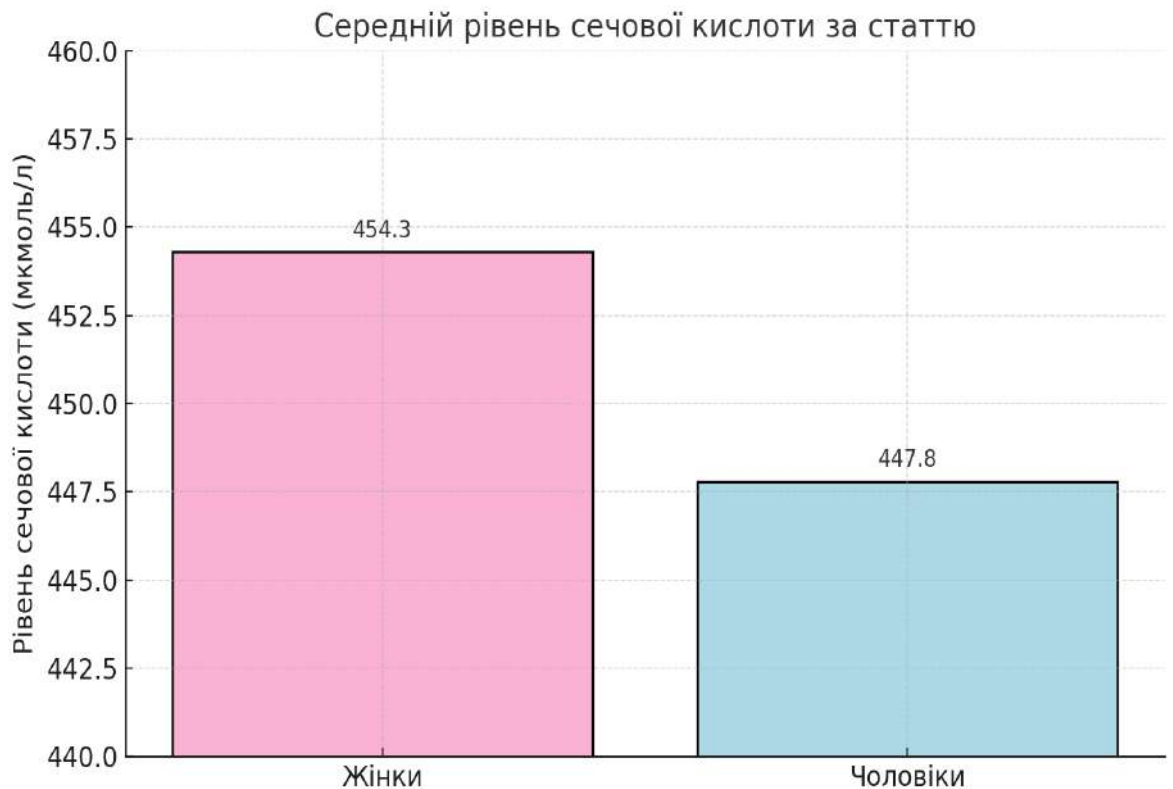


Рис.7

3.1.2 Особливості клінічної картини, перебігу та результатів стандартного лікування у хворих на ІХС з явищами гіперурикемії

Згідно опису клінічної картини та оцінки перебігу ІХС усіх зазначених раніше форм як в основній, так і порівняльних групах не виявлено. Хворим обох груп призначалося стандартне лікування згідно діючих рекомендацій

професійних асоціації України і Європи, затверджених МОЗ України у відповідності до клінічних проявів (серцева недостатність, порушення серцевого ритму, дисліпідемії тощо).

Враховувалась вираженість та ступінь компенсації супутніх захворювань, схем їх лікування з попередніх етапів, особливо щодо цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, хронічної хвороби нирок. З приводу зазначених захворювань до кожного пацієнта запрошували профільних консультантів для уточнення діагнозу, стадії та корекції лікування.

З урахуванням основного і супутніх захворювань в комплексному лікуванні застосовувались від 8 до 11 лікарських засобів, тобто, обширний комплекс.

Однак, згідно сучасних настанов щодо діяльності лікарень тривалість стаціонарного перебування пацієнтів в установі обмежується 12-14 днями з метою купірування загострень основної хвороби, успішної корекції схеми лікування з подальшою випискою та рекомендаціями продовження лікування в амбулаторних умовах за опіки сімейним лікарем чи кардіологом поліклініки.

Згідно цих умов та записів в історіях хвороби була зафіксована інформація лише щодо основної недуги позитивного характеру.

За такого «букету» хвороб та призначень всіх спеціалістів значного об'єму на стаціонарному етапі лікування місця для медикаментозної уваги наявної гіперурикемії, мабуть, немає.

Тим більше що у світі лише в загальному розглядається проблема гіперурикемії, здійснюються різні спроби медикаментозної корекції ГУ, часто суперечливі. Немає чітких рекомендацій провідних кардіологічних асоціацій, на основі яких МОЗ України могло видати відповідний регламентний документ, у відповідності до якого було б видно на якому етапі і як починати корекцію цього патологічного стану.

У відповідності до нашої роботи з аналізу невеликого масиву медичного документу — історій хвороби пацієнтів із ІХС та ГУ — на стаціонарному етапі медикаментозне лікування ГУ не проводилось, оскільки нереально надати

потрібне ефективне лікування загострення основної хвороби — ІХС, та «букету» супутніх захворювань, при яких нерідко здійснюється пожиттєве лікування (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія тощо).

На нашу думку, корекцію гіперурикемії можна здійснювати лише на амбулаторно-поліклінічному етапі по мірі стихання інших захворювань та можливості зменшення медикаментозного навантаження. Тому в світовій медичній практиці існує багато дискусій, оскільки очікування моментів початку урикозуричної терапії часто є сумнівним, ризикованим.

Однак, реалізація немедикаментозного лікування значною мірою є реальною (гіпоурикемічна дієта, фізичні дозовані навантаження, регуляція достатнього рідинного компоненту їжі, в т.ч. фітотерапевтичні чаї тощо). У таких випадках відіграватимуть також важливу роль навчальна компонента пацієнта з боку медперсоналу, соціо-економічний стан та освітній ценз пацієнта, підтримка сім'ї.

Розділ 4

Аналіз і обговорення результатів дослідження

Серед важливих проблем внутрішньої медицини світу однією із пріоритетних є серцево-судинна патологія, особливо ІХС. Численні дослідження з удосконалення діагностики та лікування цієї недуги забезпечили значні досягнення, однак ці результати ще недостатньо високі. Триває пошук причин зазначеного, здавалось би було достатньо глибоких наукових пошуків. Однією з таких недавно вивчених причин є явище гіперурикемії, досить неспецифічне, поширене, виявлене при ряді соціально значущих хвороб, а профілактично - у значної частини практично здорових.

Так, в повсякденній клінічній практиці в різних країнах світу ГУ зустрічається у 8,9-24,4 % населення загалом [75]. Як у практично здорових осіб, так і в частини хворих із серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок, ожирінням, дисліпідеміях, онкологічних хворих гіперурикемія не виявляє ніяких клінічних ознак, тому її називають безсимптомною.

Тільки у хворих із подагрою та сечокам'яною хворобою вона проявляється відомими симптомами, зумовленими утворенням кристалів сечової кислоти в тканинах суглобів та нирок.

Механізми формування ГУ при всіх названих захворюваннях відрізняються між собою, як і рівні СК у сироватці крові та їх коливання при усіх недугах. Для розуміння патогенетичного значення таких змін навіть донедавна проводяться дослідження ролі СК в нормі. «Так, доведено, що в нормальному діапазоні рівнів СК вони відіграють досить важливу позитивну роль на функцію ендотелію, як нейропротектор та антиоксидант. Проте зазначається, що всі функції СК ще недостатньо дослідженні. Однак при перевищенні верхньої межі норми СК починає проявлятися як прооксидант, пошкоджуючи ендотеліоцити, порушуючи їх функцію, тромбоцити, погіршуючи їх агрегаційні властивості та

коагуляційний потенціал крові загалом, сприяє прогресування артеріальний гіпертензії» [17].

Метою нашої магістерської роботи обрано дослідження і аналіз наукової літератури про роль гіперурикемії у хворих на ІХС.

Для кращого розуміння ролі гіперурикемії у пацієнтів із ІХС для порівняння ми вивчили літературні дані про особливості гіперурикемії при тих захворюваннях, які часто виявляються як супутні при ІХС, зокрема, при артеріальній гіпертензії, цукровому діабеті, ожирінні, дисліпідемії, хронічній хворобі нирок.

Також доцільним вважали дослідження особливостей гіперурикемії при захворюваннях, при яких вона відіграє ключову патогенетичну роль: подагра та сечокам'яна хвороба.

Важливим вважали дослідження, в яких розглядалися особливості лікувально-профілактичних підходів корекції гіперурикемії при цих недугах та чому існували дискусійні погляди на можливість їх застосування при ІХС.

З цими знаннями ми намагалися проаналізувати 100 історій хвороб з різними формами ІХС та наявними в них супутніми захворюваннями, особливо з тими, які мали певне відношення до метаболізму і екскреції СК. Старалися виявити частоту гіперурикемії та ступінь їх вираженості від різних факторів і можливість реалізації гіпоурикемічного засобу в комплексному лікуванні основної та супутніх недуг.

«Встановлено, що у здорових людей переважна кількість СК (90 %) утворюється за метаболічних процесів і лише 10% поступає в організм з їжею, особливо багатою на пурини. Її виділення на 65-70 % здійснюється через нирки, а трохи більше 30 % - через шлунково-кишковий тракт. Головну роль в утворенні СК із пуринів грає активність важливого ферменту ксантиноксидази (КО), підвищена активність якої сприяє виникненню ГУ. Тому стає зрозумілим значення різних інгібіторів КО в лікуванні гіперурикемічних станів» [16, 23].

В діапазоні нормальних значень СК у сироватці крові вона діє як потужний антиоксидант, активатор функції ендотелію, як нейропротектор, та антиостеопоротичний чинник.

При надмірних значеннях СК в крові — гіперурикемії — вона діє як прооксидант, пошкоджує мембрани еритроцитів, тромбоцитів, порушує функцію ендотелію, погіршує гемокоагуляційний потенціал крові, сприяючи розвитку різних «хвороб цивілізації», як гіпертонічна хвороба, різні форми ІХС, ураження судин головного мозку, цукрового діабету, ожирінню тощо.

Але при значних явищах ГУ за рахунок надмірної активності КО, формуються такі захворювання як подагра, за утворення кристалів СК спочатку в тканинах суглобів, а згодом і в нирках (синдром «подагричної нирки») та формування, прогресування судинних уражень атеросклеротичного походження, артеріальної гіпертензії тощо.

Іншою є патогенетична дія надмірної ГУ при сечокам'яної хворобі та уратній нефропатії, при яких кристали СК випадають у ниркових структурах за допоміжної дії інших ферментативних систем. Помимо класичних варіантів нефролітіазу і хронічної уратної нефропатії вказується, що в певних випадках їх можуть спровокувати хронічні отруєння свинцем, іншими важкими металами, або в місцевостях з несприятливою екологічною ситуацією різного походження, як зони воєнних дій та техногенних аварій, тощо.

Старанно зібравши анамнез та навіть орієнтовно оцінивши як нефролітіаз чи уратну нефропатію фахівці терапевтичного профілю повинні скерувати пацієнта до уролога.

Однак при хронічній хворобі нирок (ХХН) механізм формування ГУ інший: порушується екскреція СК нирками, ураженими різними процесами. Підвищений рівень СК у сироватці крові при ХХН вважають цінним біохімічним діагностичним і прогностичним маркером.

Подібні явища спостерігаються у хворих на цукровий діабет (діабетична нефропатія), артеріальну гіпертензію, причому виявляється пряма кореляція між ступенями ГУ і артеріальної гіпертензії. Вартими уваги є встановлені факти

гіперурикемії за судинного ураження, системної ішемії нирок, ішемії тканин, оксидативного стресу, гіперінсулінемії, тривалого застосування діуретиків та значних доз НПЗП. В таких випадках ГУ веде до зниження рівня оксиду азоту, збільшення утворення активних форм кисню, стимуляції ренін-ангіотензинової системи і формує артеріальну гіпертензію.

Але основною метою нашої роботи було вивчення ролі ГУ в патогенезі різних форм ІХС, при яких, як і в тільки що зазначених, гіперурикемія протікає безсимптомно. Однак більшість вчених вважають його додатковим патогенетичним фактором численних захворювань, в т.ч. серцево-судинних, притому, модифікованим фактором ризику розвитку цих захворювань у практично здорових осіб.

Особливістю патогенезу ІХС із явищами ГУ є, як і при артеріальній гіпертензії, негативна дія на ендотелій судин, його пошкодження, що сприяє утворенню ліпідних бляшок, ріст яких звужує просвіт судин і кровотік у цих місцях та додатково підвищує агрегаційні властивості тромбоцитів, гемокоагуляційний гомеостаз з загрозою мікро- чи макротромбоутворення.

З розвитком хронічної серцевої недостатності ГУ виникає внаслідок системної гіпоксії, інсулінорезистентності та тканинного катаболізму з втратою маси тіла.

Вчені, які досліджували феномени полі- і коморідності, зазначали, що ІХС будь-якої форми, як правило виникає на тлі артеріальної гіпертензії, часто — ожиріння, цукрового діабету, на пізніх стадіях — ураження нирок різного походження, в т.ч. за дії вимушено призначених з приводу супутніх недуг ліків: діуретиків, цукорзнижуючих, НПЗП тощо.

«Гіперурикемія при серцевій недостатності вважається незалежним фактором ризику прогресування та несприятливого прогнозу й смертності [50]. Такі висновки поділяють і вітчизняні вчені» [2, 3, 4].

Заслуговують уваги повідомлення китайських вчених [48] «про можливість розвитку ГУ в осіб молодше 35 років та виникнення в них гострих форм ІХС. Вони виявили залежність між високими значеннями СК в крові і

тяжкістю проявів ІХС, що наводить на думку про профілактичне визначення рівня СК у молодих осіб з ожирінням чи іншими факторами кардіоваскулярних ризиків (стреси, гіподинамія, шкідливі звички)».

Проте метою будь-яких діагностичних досягнень є розробка програм їх вирішення. Оскільки ГУ є додатковим патогенетичним фактором більшості зазначених нами захворювань, то й вчені світу зосереджені на вдосконаленні лікування основних недуг. Підходи до оцінки значення ГУ, її корекції є або надміру обережними, або спроби медикаментозної корекції здійснені на невеликих групах хворих.

За основу взяті достатньо апробовані принципи лікування подагри, де застосовується в комплексі немедикаментозні (низькопуринова дієта, підвищення рідинного навантаження, дозовані фізичні навантаження тощо) та застосування гіпоурикемічних чи урикозуричних засобів.

Щодо немедикаментозних засобів у хворих на ІХС, зокрема, дієти, то особливих питань не виникає, але щодо збільшеного рідинного навантаження в раціоні та фізичних вправ з розвитком серцевої недостатності та її прогресуванням — обмеження очевидні.

Але варто взяти до уваги міжнародний досвід лікарів, узагальнений в «Консенсусі міждисциплінарних експертів щодо діагностики і лікування гіпеурикемії у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком» [10]. В цьому документі вказується, що в таких пацієнтів із ГУ необхідно додатково застосовувати інгібітор ксантиноксидази алопуринол з низьких доз, збільшуючи поступово за потреби, а з досягненням цільового рівня СК в крові — 360-410 мкмоль/л, поступово знижувати дозу цього засобу до підтримуючої — 50 мг/добу та тривалого застосування, моніторивши рівень СК в крові кожні шість місяців.

В цьому документі зазначається, що такий підхід необхідно здійснювати з персоніфікованою вираженою оцінкою морбідного стану хворого, наявності інших захворювань з оцінкою: ризик — користь.

Наскільки реально використання гіпоурикемічного засобу в комплексному лікуванні хворих на ІХС різних форм та тяжкості стану пацієнта, наявних у нього інших супутніх захворювань, які можуть вважатися коморбідними та потребувати відповідного медикаментозного забезпечення, зокрема, на стаціонарному етапі, нами проаналізовано за розробленої програмою 100 історії хвороби.

У всіх хворих в крові було дослідження рівня СК, але тільки в 35 з них виявлена гіперурикемія (35,0 %), хоча клінічні прояви в групах без та із гіперурикемією були майже однакові. Однак у пацієнтів із основної групи вірогідно вищими були частота захворювань, які впливають на екскреторну функцію нирок: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння та хронічна хвороба нирок. Ймовірно ця сукупність хвороб зумовила явище ГУ.

Оцінюючи лікувальні комплекси основної і супутніх недуг, які були побудовані на основі існуючих професійних асоціацій та відповідних протоколах МОЗ України і доповнені спеціалістами з профілів супутніх захворювань, ми виявили, що на стаціонарному етапі хворі отримували від 8 до 11 лікарських засобів, що можна розглядати як явище вимушеної поліпрагмазії і навіть небезпеки побічних ефектів. Але серед цих ліків не було ніякого гіпоурикемічного засобу. Враховуючи, що застосування алопуринолу у хворих на подагру на малому фоні інших лікарських засобів дає побічні ефекти, в нашій ситуації за такого вимушеного застосування значної кількості медикаментів його призначення було б небезпечним.

Ймовірно на амбулаторно-поліклінічному етапі з досягненням покращення загального стану хворих та можливістю зменшення числа і доз ліків щодо основного і супутніх захворювань можна буде вирішити можливість застосування алопуринолу, методики використання згідно рекомендацій, викладених в «Консенсусі міждисциплінарних експертів щодо діагностики і лікування гіперурикемії у пацієнтів з високим серцево-судинними ризиком» [10]. В окремих випадках (паценти із значною хронічною нирковою недостатністю та

зниженою швидкістю клубочкової фільтрації) алопуринол може бути замінено на фебуксостат.

Збагатившись знаннями з опрацьованої літератури та вивчивши реальну ситуацію щодо гіперурикемії у хворих на ІХС різними формами, лікованих у кардіоревматологічному відділенні, ми зрозуміли чому у світовій клінічній практиці віддається належна увага діагностиці гіперурикемії і є дуже обережні, неоднозначні підходи до її лікування.

Висновки

1. Дослідження рівня сечової кислоти в крові доцільно здійснювати в осіб з підвищеним рівнем кардіоваскулярного ризику, хворих із серцево-судинними захворюваннями, а також у хворих на цукровий діабет, із захворюваннями нирок, дисліпідеміями та подагру.

2. Раннє виявлення гіперурикемії у практично здорових осіб, особливо із різними захворюваннями, дозволить розробити та своєчасно впровадити ефективну програму безмедикаментозних методів лікування і профілактики, запобігти розвитку та прогресування захворювань.

3. Рівень сечової кислоти може слугувати важливим прогностичним маркером в клінічному моніторингу серцево-судинних захворювань, хронічної хвороби нирок, їх прогнозування, а також предиктором смертності від цих недуг.

4. Комплексна терапія гіперурикемії повинна включати безмедикаментозне лікування (гіпопуринова дієта, дозовані фізичні навантаження, регуляція рідинного компоненту харчового раціону) на початкових етапах, а з наявністю високих значень сечової кислоти в крові та сукупності захворювань, особливо з ураженням нирок, доцільно додаткова призначати добре випробуваний гіпоурикемічний препарат алопуринол за рекомендованими європейськими експертами схемами, найбільш раціонально на амбулаторно-поліклінічному етапі спостереження.

5. За даними ретельного аналізу історії хвороби пацієнтів із ІХС, що лікувалися в кардіоревматологічному відділенні, гіперурикемія виявлялася у 35,0 % випадків. Наявність у таких хворих ряду інших

супутніх захворювань (полі- і коморбідність), що потребують додаткової медикаментозної уваги та сприяють вимушеній поліпрагмазії, тому застосування гіпоурикемічного засобу для корекції гіперурикемії на стаціонарному етапі є нереальним, або спричиняє значні побічні ефекти.

Практичні рекомендації

Особам у віці з 35 років з наявними факторами ризику серцево-судинних захворювань, або ж уже сформованими цими недугами, а також хворих на цукровий діабет, хвороби нирок, особливо хронічні, дисліпідемію та подагру доцільно рекомендувати біохімічне дослідження рівня сечової кислоти в крові.

За наявності доказів гіперурикемії комплексну корекцію останньої слід починати з немедикаментозних підходів (низькопуринова дієта, дозовані фізичні навантаження, регуляція рідинного компонента харчового раціону) на амбулаторно-поліклінічному етапі, а з виявленням високого рівня сечової кислоти в крові, серцево-судинних та інших супутніх захворювань, що знижують функцію нирок, обережно, під фаховим лікарським і біохімічним контролем призначати малі дози алопуринолу.

Література

1. Беялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности-7изд. – Иркутск, 2014; 287с.
2. Березин Е.А. Перспективные направления медикаментозного лечения острой и хронической сердечной недостаточности.-Серцева недостатність і коморбідні стани.2018;1:5-17
3. Воронков Л.Г., Ляшенко А.В., Ткач Н.А. Хронічна серцева недостатність як мультиморбідний стан.- Укр.кардіол.журн,2019;4: 90-101
4. Плиговка В.Н., Фадеев Г.Д. Влияние бессимптомной гиперурикемии на метаболические показатели и толщину комплекса интима-медиа у больных гипертонической болезнью с ожирением и гипофункцией щитовидной железы.- Вісник проблем біології і медицини, 2014;4:177-182
5. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики і лікування (за ред.В.М.Коваленка і співавт)4е видання.К.Моріон,2020; 240с.
6. Фадеев Г.Д., Несен А.О. Коморбідність і інтегративна роль терапії внутрішніх органів.- Укр.терапевт.журн., 2015; 2;7-15.
7. Albu A, Para I, Porojan M. Uric acid and arterial stiffness. Ther Clin Risk Manag. 2020;16:39–54.
8. Baldasseroni S, Urso R, Maggioni AP, Orso F, Fabbri G, Marchionni N, et al. Prognostic significance of serum uric acid in outpatients with chronic heart failure is complex and related to body mass index: data from the IN-CHF Registry. Nutr Metab Cardiovasc Dis. (2012) 22:442– 8. doi: 10.1016/j.numecd.2010.08.007
9. Benn CL, Dua P, Gurrell R, et al. Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments. Front Med (Lausanne) 2018; 5: 160, DOI: 10.3389/fmed.2018.00160
10. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. Cardiol J 2018; 25: 545-564, DOI: 10.5603/CJ.2018.0116.

11. Braga F, Pasqualetti S, Ferraro S, et al. Hyperuricemia as risk factor for coronary heart disease incidence and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54:7–15.
12. Canga, Y.; Emre, A.; Karatas, M.B.; Calik, A.N.; Yelgec, N.S.; Inan, D.; Yuksel, G.; Terzi, S. Prognostic Value of Serum Uric Acid Levels in Patients with Non-Stemi Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Herz* 2020, 45, 389–396.
13. Carnicelli, A.P.; Sun, J.L.; Alhanti, B.; Bjursell, M.; Perl, S.; Lytle, B.; Roe, M.T.; Mentz, R.J. Elevated Uric Acid Prevalence and Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Insights from Relax. *Am. J. Med*. 2020, 133, e716–e721.
14. Casiglia, E.; Tikhonoff, V.; Viridis, A.; Masi, S.; Barbagallo, C.M.; Bombelli, M.; Bruno, B.; Cicero, A.F.G.; Cirillo, M.; Cirillo, P.; et al. Serum Uric Acid and Fatal Myocardial Infarction: Detection of Prognostic Cut-Off Values: The Urrah (Uric Acid Right for Heart Health) Study. *J. Hypertens*. 2020, 38, 412–419.
15. Chen C, Lü JM, Yao Q: Hyperuricemia-related diseases and xanthine oxidoreductase (XOR) Inhibitors: an overview. *Med Sci Monit*. 2016, 22:2501-12. 10.12659/msm.899852
16. Chen, C.; Dong, J.; Lv, Q.; Liu, X.; Zhang, Q.; Du, X. Effect of Asymptomatic Hyperuricemia on Mortality of Elderly Patients after Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022, 9, 800414.
17. Chen, F.; Yuan, L.; Xu, T.; Liu, J.; Han, S. Association of Hyperuricemia with 10-Year Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk among Chinese Adults and Elders. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 6713.
18. Cheng X, Liu T, Ma L, et al. Prothrombotic effects of high uric acid in mice via activation of MEF2C-dependent NF- κ B pathway by upregulating let-7c. *Aging (Albany NY)*. 2020;12:17976–89.
19. Chien KL, Hsu HC, Sung FC, et al. Hyperuricemia as a risk factor on cardiovascular events in Taiwan: the Chin-Shan community cardiovascular cohort study. *Atherosclerosis*. 2005;183:147–55.

- 20.Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1999;131:7–13.
- 21.Deng, X.L.; Yi, H.W.; Xiao, J.; Zhang, X.F.; Zhao, J.; Sun, M.; Wen, X.S.; Liu, Z.Q.; Gao, L.; Li, Z.Y.; et al. Serum Uric Acid: A Risk Factor for Right Ventricular Dysfunction and Prognosis in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Front. Endocrinol.* 2023, 14, 1143458.
- 22.Dincer HE, Dincer AP, Levinson DJ. Asymptomatic hyperuricemia: to treat or not to treat. *Cleve Clin J Med* 2002; 69: 594, 597, 600-602 passim, DOI: 10.3949/ccjm.69.8.594.
- 23.Dong Y, Shi H, Chen X, et al. Serum uric acid and risk of stroke: a dose-response meta-analysis. *J Clin Biochem Nutr.* 2021;68:221–7.
- 24.Gao K, Li Y, Su Y, et al. High uric acid promotes mitophagy through the ROS/CaMKII δ /Parkin pathway in cardiomyocytes in vitro and in vivo. *Am J Transl Res.* 2021;13:8754–65.
- 25.Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, et al. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des.* 2005;11:4145–51.
- 26.Guo, W.; Yang, D.; Wu, D.; Liu, H.; Chen, S.; Liu, J.; Lei, L.; Liu, Y.; Rao, L.; Zhang, L.; et al. Hyperuricemia and Long-Term Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Ann. Transl. Med.* 2019, 7, 636.
- 27.Hajizadeh R, Ghaffari S, Salehi R, et al. Association of serum uric acid level with mortality and morbidity of patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2016;8:56–60.
- 28.Heger, J.; Hirschhauser, C.; Bornbaum, J.; Sydykov, A.; Dempfle, A.; Schneider, A.; Braun, T.; Schluter, K.D.; Schulz, R. Cardiomyocytes-Specific Deletion of Monoamine Oxidase B Reduces Irreversible Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Free Radic. Biol. Med.* 2021, 165, 14–23.
- 29.Hong, M.; Park, J.W.; Yang, P.S.; Hwang, I.; Kim, T.H.; Yu, H.T.; Uhm, J.S.; Joung, B.; Lee, M.H.; Jee, S.H.; et al. A Mendelian Randomization Analysis:

- The Causal Association between Serum Uric Acid and Atrial Fibrillation. *Eur. J. Clin. Investig.* 2020, 50, e13300.
30. Huang H, Huang B, Li Y, Huang Y, Li J, Yao H, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* (2014) 16:15–24. doi:10.1093/eurjhf/hft132
31. Huang, W.M.; Hsu, P.F.; Cheng, H.M.; Lu, D.Y.; Cheng, Y.L.; Guo, C.Y.; Sung, S.H.; Yu, W.C.; Chen, C.H. Determinants and Prognostic Impact of Hyperuricemia in Hospitalization for Acute Heart Failure. *Circ. J.* 2016, 80, 404–410.
32. Jeong J, Suh YJ. Association between serum uric acid and metabolic syndrome in Koreans. *J Korean Med Sci.* 2019;34:e307.
33. Joosten, L.A.B.; Crisan, T.O.; Bjornstad, P.; Johnson, R.J. Asymptomatic Hyperuricaemia: A Silent Activator of the Innate Immune System. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020, 16, 75–86.
34. Kim JH, Kwon MJ, Choi HG et al. The association between hyperuricemia and cardiovascular disease history: A cross-sectional study using KoGES HEXA data. *Medicine (Baltimore).* 2022 Dec 23;101(51):e32338.
35. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:170–80.
36. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:885–92.
37. Kim Y, Kang J, Kim GT. Prevalence of hyperuricemia and its associated factors in the general Korean population: an analysis of a population-based nationally representative sample. *Clin Rheumatol.* 2018;37:2529–38.
38. Kim, J.H.; Kwon, M.J.; Choi, H.G.; Lee, S.J.; Kim, S.W.; Kim, J.H.; Kwon, B.C.; Lee, J.W. The Association between Hyperuricemia and Cardiovascular Disease History: A Cross-Sectional Study Using Koges Hexa Data. *Medicine* 2022, 101, e32338.

39. Kleber ME, Delgado G, Grammer TB, et al. Uric acid and cardiovascular events: a mendelian randomization study. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2831-2838, DOI: 10.1681/ASN.2014070660
40. Kuwabara, M.; Fukuuchi, T.; Aoki, Y.; Mizuta, E.; Ouchi, M.; Kurajoh, M.; Maruhashi, T.; Tanaka, A.; Morikawa, N.; Nishimiya, K.; et al. Exploring the Multifaceted Nexus of Uric Acid and Health: A Review of Recent Studies on Diverse Diseases. *Biomolecules* 2023, 13, 1519.
41. 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.
42. Lan M, Liu B, He Q. Evaluation of the association between hyperuricemia and coronary artery disease: a STROBE-compliant article. *Medicine (Baltim)*. 2018;97:e12926.
43. Li M, Hou W, Zhang X, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2014;232:265–70.
44. Li, L.; Ma, Y.; Shang, X.M.; Hong, Y.; Wang, J.H.; Tan, Z.; Wang, Y.J.; Geng, X.B. Hyperuricemia Is Associated with Short-Term Outcomes in Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction. *Aging Clin. Exp. Res.* 2018, 30, 1211–1215.
45. Li, S.; Cheng, J.; Cui, L.; Gurol, M.E.; Bhatt, D.L.; Fonarow, G.C.; Benjamin, E.J.; Xing, A.; Xia, Y.; Wu, S.; et al. Cohort Study of Repeated Measurements of Serum Urate and Risk of Incident Atrial Fibrillation. *J. Am. Heart Assoc.* 2019, 8, e012020.
46. Liu, C.F.; Song, K.Y.; Zhou, W.N.; Wei, Y.J. Association between Uric Acid and in-Hospital Heart Failure in Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Dis. Markers* 2021, 2021, 7883723.

47. Lu, J.; Sun, W.; Cui, L.; Li, X.; He, Y.; Liu, Z.; Li, H.; Han, L.; Ji, A.; Wang, C.; et al. A Cross-Sectional Study on Uric Acid Levels among Chinese Adolescents. *Pediatr. Nephrol.* 2020, 35, 441–446.
48. Lv S, Liu W, Zhou Y, et al.: Hyperuricemia and severity of coronary artery disease: an observational study in adults 35 years of age and younger with acute coronary syndrome. *Cardiol J.* 2019, 26:275-82. 10.5603/CJ.a2018.0022
49. Ma, P.; Zhao, M.; Li, Y.; Zhang, G.; Ma, Y.; Shi, Y.; Su, P.; Chen, R.; Tang, Z.G.; Zhang, Y.; et al. The Protective Effects of Uric Acid against Myocardial Ischemia Via the Nrf2 Pathway. *Eur. J. Pharmacol.* 2023, 959, 176062.
50. Ma, W.; Gao, S.; Huang, S.; Yuan, J.; Yu, M. Hyperuricemia as a Prognostic Marker for Long-Term Outcomes in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries. *Nutr. Metab.* 2021, 18, 107.
51. Mackenzie, I.S.; Hawkey, C.J.; Ford, I.; Greenlaw, N.; Pigazzani, F.; Rogers, A.; Struthers, A.D.; Begg, A.G.; Wei, L.; All-Heart Study Group; et al. Allopurinol Versus Usual Care in Uk Patients with Ischaemic Heart Disease (All-Heart): A Multicentre, Prospective, Randomised, Open-Label, Blinded-Endpoint Trial. *Lancet* 2022, 400, 1195–1205.
52. Mandurino-Mirizzi, A.; Cornara, S.; Somaschini, A.; Demarchi, A.; Galazzi, M.; Puccio, S.; Montalto, C.; Crimi, G.; Ferlini, M.; Camporotondo, R.; et al. Elevated Serum Uric Acid Is Associated with a Greater Inflammatory Response and with Short- and Long-Term Mortality in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021, 31, 608–614.
53. Mandurino-Mirizzi, A.; Crimi, G.; Raineri, C.; Pica, S.; Ruffinazzi, M.; Gianni, U.; Repetto, A.; Ferlini, M.; Marinoni, B.; Leonardi, S.; et al. Elevated Serum Uric Acid Affects Myocardial Reperfusion and Infarct Size in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J. Cardiovasc. Med.* 2018, 19, 240–246.

54. Mannarino MR, Pirro M, Gigante B, et al. Association between uric acid, carotid intima-media thickness, and cardiovascular events: prospective results from the IMPROVE study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e020419.
55. 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. Investig.* 2018, 41, 223–231.
56. Marfella, R.; Scisciola, L.; D'Onofrio, N.; Maiello, C.; Trotta, M.C.; Sardu, C.; Panarese, I.; Ferraraccio, F.; Capuano, A.; Barbieri, M.; et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (Sglt2) Expression in Diabetic and Non-Diabetic Failing Human Cardiomyocytes. *Pharmacol. Res.* 2022, 184, 106448.
57. Mengozzi, A.; Pugliese, N.R.; Desideri, G.; Masi, S.; Angeli, F.; Barbagallo, C.M.; Bombelli, M.; Cappelli, F.; Casiglia, E.; Cianci, R.; et al. Serum Uric Acid Predicts All-Cause and Cardiovascular Mortality Independently of Hypertriglyceridemia in Cardiometabolic Patients without Established Cv Disease: A Sub-Analysis of the Uric Acid Right for Heart Health (Urrah) Study. *Metabolites* 2023, 13, 244.
58. Muiesan, M.L.; Salvetti, M.; Viridis, A.; Masi, S.; Casiglia, E.; Tikhonoff, V.; Barbagallo, C.M.; Bombelli, M.; Cicero, A.F.G.; Cirillo, M.; et al. Serum Uric Acid, Predicts Heart Failure in a Large Italian Cohort: Search for a Cut-Off Value the Uric Acid Right for Heart Health Study. *J. Hypertens.* 2021, 39, 62–69.
59. Naganuma, J.; Sakuma, M.; Kitahara, K.; Kato, T.; Yokomachi, J.; Yamauchi, F.; Inoue, R.; Iida, K.; Kohno, Y.; Inoue, K.; et al. Study Investigators Excited; et al. Optimal Uric Acid Reduction to Improve Vascular Endothelial Function in Patients with Chronic Heart Failure Complicated by Hyperuricemia. *Hypertens. Res.* 2023, 46, 688–696.
60. Nakanishi, K.; Daimon, M.; Yoshida, Y.; Ishiwata, J.; Sawada, N.; Hirokawa, M.; Kaneko, H.; Nakao, T.; Mizuno, Y.; Morita, H.; et al. Serum Uric Acid Level

- and Subclinical Left Ventricular Dysfunction: A Community-Based Cohort Study. *ESC Heart Fail.* 2020, 7, 1031–1038.
61. Ndrepepa G. *Clin Chim Acta.* 2018 Sep;484:150-163. doi: 10.1016/j.cca.2018.05.046. Epub 2018 May 24. PMID: 29803897 Review
 62. Nishino, M.; Egami, Y.; Kawanami, S.; Sugae, H.; Ukita, K.; Kawamura, A.; Nakamura, H.; Matsuhira, Y.; Yasumoto, K.; Osaka CardioVascular Conference-Heart Failure Investigators; et al. Lowering Uric Acid May Improve Prognosis in Patients with Hyperuricemia and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J. Am. Heart Assoc.* 2022, 11, e026301.
 63. Nodera M, Suzuki H, Matsumoto Y, et al. Association between serum uric acid level and ventricular tachyarrhythmia in heart failure patients with implantable cardioverter-defibrillator. *Cardiology* 2018; 140: 47-51, DOI: 10.1159/000488851.
 64. Omizo, H.; Tamura, Y.; Morimoto, C.; Ueno, M.; Hayama, Y.; Kuribayashi-Okuma, E.; Uchida, S.; Shibata, S. Cardio-Renal Protective Effect of the Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat in the 5/6 Nephrectomy Model with Hyperuricemia. *Sci. Rep.* 2020, 10, 9326.
 65. Peng LH, He Y, Xu WD, et al. Carotid intima-media thickness in patients with hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33:2967–77.
 66. Piepoli MF, Salvioni E, Corrà U, Doni F, Bonomi A, La Gioia R, et al. Increased serum uric acid level predicts poor prognosis in mildly severe chronic heart failure with reduced ejection fraction. An analysis from the MECKI score research group. *Eur J Intern Med.* (2020) 72:47– 52. doi: 10.1016/j.ejim.2019.11.003
 67. Piepoli, M.F.; Salvioni, E.; Corra, U.; Doni, F.; Bonomi, A.; La Gioia, R.; Limongelli, G.; Paolillo, S.; Sinagra, G.; Scardovi, A.B.; et al. Increased Serum Uric Acid Level Predicts Poor Prognosis in Mildly Severe Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. An Analysis from the Mecki Score Research Group. *Eur. J. Intern. Med.* 2020, 72, 47–52

68. Puddu P, Puddu GM, Cravero E, et al. Relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. *J Cardiol* 2012; 59: 235-242, DOI: 10.1016/j.jjcc.2012.01.013.
69. Qiao T, Wu H, Peng W. The relationship between elevated serum uric acid and risk of stroke in adult: an updated and dose-response meta-analysis. *Front Neurol*. 2021;12:674398.
70. Ranjith, N.; Myeni, N.N.; Sartorius, B.; Mayise, C. Association between Hyperuricemia and Major Adverse Cardiac Events in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Metab. Syndr. Relat. Disord*. 2017, 15, 18–25.
71. Richette P, Latourte A, Bardin T. Cardiac and renal protective effects of urate-lowering therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: i47-i50, DOI: 10.1093/rheumatology/kex432
72. Ruocco G, Palazzuoli A. Hyperuricemia in US Population with Heart Failure: Causal or Incidental Bystander? *Cardiorenal Med*. 2019;9(6):341-343.doi: 10.1159/000503058.
73. Saito Y, Tanaka A, Node K, et al. Uric acid and cardiovascular disease: a clinical review. *J Cardiol*. 2021;78:51–7.
74. Sandoval-Plata, G.; Nakafero, G.; Chakravorty, M.; Morgan, K.; Abhishek, A. Association between Serum Urate, Gout and Comorbidities: A Case-Control Study Using Data from the Uk Biobank. *Rheumatology* 2021, 60, 3243–3251.
75. Skoczyńska M, Chowaniec M, Szymczak A, Langner-Hetmańczuk A, Maciążek-Chyra B, Wiland P: Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance - a narrative review . *Reumatologia*. 2020, 58:312-23
76. So A.; Thorens, B. Uric Acid Transport and Disease. *J. Clin. Investig*. 2010, 120, 1791–1799.
77. Stone ML, Richardson MR, Guevara L, Rand BG, Churilla JR. Elevated serum uric acid and self-reported heart failure in US adults: 2007–2016 national health and nutrition examination survey. *Cardiorenal Med*. (2019) 9:344–53. doi: 10.1159/000502438

- 78.Stubnova V, Os I, Høieggen A, Solbu MD, Grundtvig M, Westheim AS, et al. Gender differences in association between uric acid and all-cause mortality in patients with chronic heart failure. *BMC Cardiovasc Disord.* (2019) 19:4. doi: 10.1186/s12872-018-0989-8
- 79.Su, X.; Liu, J.; Sun, N.; Huo, Y.; The Success Investigation Group. Hyperuricemia Is Associated with More Cardiometabolic Risk Factors in Hypertensive Younger Chinese Adults Than in Elderly. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023, 10, 1133724.
- 80.Sun P, Chen M, Guo X, et al. Combined effect of hypertension and hyperuricemia on ischemic stroke in a rural Chinese population. *BMC Public Health.* 2021;21:776.
- 81.Sung, S.H.; Chuang, S.Y.; Liu, W.L.; Cheng, H.M.; Hsu, P.F.; Pan, W.H. Hyperuricemia and Pulse Pressure Are Predictive of Incident Heart Failure in an Elderly Population. *Int. J. Cardiol.* 2020, 300, 178–183.
- 82.Tai, C.J.; Wu, C.C.; Lee, K.T.; Tseng, T.G.; Wang, H.C.; Chang, F.R.; Yang, Y.H. The Impact of Urate-Lowering Therapy in Post-Myocardial Infarction Patients: Insights from a Population-Based, Propensity Score-Matched Analysis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2022, 111, 655–663.
- 83.Talpur, A.S.; Fattah, A.; Hewadmal, H.; Hafizyar, F.; Farooq, J.; Shaik, T.A.; Qadar, L.T.; Zaidi, S.M.H.; Pirzada, S.; Bahar, A.R. Asymptomatic Hyperuricemia as an Independent Risk Factor for Myocardial Infarction in Adult Population: A Four-Year Follow-up Study. *Cureus* 2023, 15, e34614.
- 84.Tariq MA, Shamim SA, Rana KF, et al. Serum uric acid - Risk factor for acute ischemic stroke and poor outcomes. *Cureus.* 2019;11:e6007.
- 85.Tian, X.; Wang, A.; Wu, S.; Zuo, Y.; Chen, S.; Zhang, L.; Mo, D.; Luo, Y. Cumulative Serum Uric Acid and Its Time Course Are Associated with Risk of Myocardial Infarction and All-Cause Mortality. *J. Am. Heart Assoc.* 2021, 10, e020180.

86. Tian, X.; Zuo, Y.; Chen, S.; Wu, S.; Wang, A.; Luo, Y. High Serum Uric Acid Trajectories Are Associated with Risk of Myocardial Infarction and All-Cause Mortality in General Chinese Population. *Arthritis Res. Ther.* 2022, 24, 149.
87. Viridis, A.; Masi, S.; Casiglia, E.; Tikhonoff, V.; Cicero, A.F.G.; Ungar, A.; Rivasi, G.; Salvetti, M.; Barbagallo, C.M.; Bombelli, M.; et al. Identification of the Uric Acid Thresholds Predicting an Increased Total and Cardiovascular Mortality over 20 Years. *Hypertension* 2020, 75, 302–308.
88. von Lueder, T.G.; Girerd, N.; Atar, D.; Agewall, S.; Lamiral, Z.; Kanbay, M.; Pitt, B.; Dickstein, K.; Zannad, F.; Investigators High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative; et al. Serum Uric Acid Is Associated with Mortality and Heart Failure Hospitalizations in Patients with Complicated Myocardial Infarction: Findings from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. *Eur. J. Heart Fail.* 2015, 17, 1144–1151.
89. Wang, X.; Hou, Y.; Wang, X.; Li, Z.; Wang, X.; Li, H.; Shang, L.; Zhou, J.; Zhang, Y.; Ren, M.; et al. Relationship between Serum Uric Acid Levels and Different Types of Atrial Fibrillation: An Updated Meta-Analysis. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021, 31, 2756–2765.
90. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021–104.
91. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, Ahmed A, Filippatos G. *Int J Cardiol.* 2016 Jun 15;213:4-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.110. Epub 2015 Aug 24. PMID: 26341316 Review.
92. Wu J, Lei G, Wang X, et al.: Asymptomatic hyperuricemia and coronary artery disease in elderly patients without comorbidities. *Oncotarget.* 2017, 8:80688-99.
93. Wu, X.; Jian, G.; Tang, Y.; Cheng, H.; Wang, N.; Wu, J. Asymptomatic Hyperuricemia and Incident Congestive Heart Failure in Elderly Patients without Comorbidities. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2020, 30, 666–673.
94. Xiong, J.; Shao, W.; Yu, P.; Ma, J.; Liu, M.; Huang, S.; Liu, X.; Mei, K. Hyperuricemia Is Associated with the Risk of Atrial Fibrillation Independent of

- Sex: A Dose-Response Meta-Analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022, 9, 865036.
95. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, et al. Molecular biological and clinical understanding of the pathophysiology and treatments of hyperuricemia and its association with metabolic syndrome, cardiovascular diseases and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22:9221.
96. Yang, M.; Linn, B.S.; Zhang, Y.; Ren, J. Mitophagy and Mitochondrial Integrity in Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2019, 1865, 2293–2302.
97. Yilmaz Oztekin, G.M.; Genc, A.; Cagirci, G.; Arslan, S. Prognostic Value of the Combination of Uric Acid and Nt-Probnp in Patients with Chronic Heart Failure. *Hellenic J. Cardiol.* 2022, 65, 35–41.
98. Yip K, Cohen RE, Pillinger MH. Asymptomatic hyperuricemia: is it really asymptomatic? *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32:71–9.
99. Yu W, Cheng JD. Uric acid and cardiovascular disease: an update from molecular mechanism to clinical perspective. *Front Pharmacol.* 2020;11:582680.
100. Zhang C, Jiang L, Xu L, et al.: Implications of hyperuricemia in severe coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2019, 123:558-64.
101. Zhang, M.; Zhu, X.; Wu, J.; Huang, Z.; Zhao, Z.; Zhang, X.; Xue, Y.; Wan, W.; Li, C.; Zhang, W.; et al. Prevalence of Hyperuricemia among Chinese Adults: Findings from Two Nationally Representative Cross-Sectional Surveys in 2015-16 and 2018-19. *Front. Immunol.* 2021, 12, 791983.
102. Zhang, X.J.; Liu, D.M.; Sun, Y.; Li, Y.S.; Ma, L.L.; Kong, X.F.; Cui, X.M.; Chen, R.Y.; Zhang, Z.J.; Jiang, L.D. Potential Risk of Hyperuricemia: Leading Cardiomyocyte Hypertrophy by Inducing Autophagy. *Am. J. Transl. Res.* 2020, 12, 1894–1903.
103. Zhao G, Huang L, Song M, et al. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis.* 2013;231:61–8.

104. Zhao L, Cao L, Zhao TY, et al. Cardiovascular events in hyperuricemia population and a cardiovascular benefit-risk assessment of urate-lowering therapies: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133:982–93.
105. Zheng Y, Chen Z, Yang J et al. The Role of Hyperuricemia in Cardiac Diseases: Evidence, Controversies, and Therapeutic Strategies *Biomolecules*. 2024 Jun 25;14(7):753.
106. Zhi L, Yuzhang Z, Tianliang H, et al. High uric acid induces insulin resistance in cardiomyocytes in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2016;11:e0147737.
107. Zhong C, Zhong X, Xu T, et al. Sex-specific relationship between serum uric acid and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005042.
108. Zuo T, Liu X, Jiang L, Mao S, Yin X, Guo L: Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a metaanalysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016, 16:207.