

Ризик фібриляції передсердь, асоційований з гіперурикемією

Узагальнено механізми, які пов'язують підвищений рівень сечової кислоти (СК) у сироватці крові – гіперурикемію з найчастішою із серцевих аритмій – фібриляцією передсердь (ФП). Актуальність проблеми пояснюється тим, що сироваткову концентрацію СК розглядають як незалежний маркер ризику ФП. Вона тісно пов'язана з початком і наступним продовженням ФП. Ризик ФП підвищується як у чоловіків, так і у жінок з гіперурикемією. Показано, яким чином гіперурикемія впливає на розвиток ФП, поєднуючись з іншими чинниками ризику, а також роль гіперурикемії, оксидантного стресу і активації ренін-ангіотензинової системи в патогенезі ФП. Обговорюється асоціація гіперурикемії з поширенням ФП серед пацієнтів з порушеннями вуглеводного обміну (метаболічний синдром, цукровий діабет 2 типу), а також взаємозв'язок гіперурикемії з ендотеліальною судинною дисфункцією, оксидантним стресом, високим вмістом у крові маркерів системного запалення та інсулінорезистентністю. Наведено механізми участі гіперурикемії в ремоделюванні серця як чинника ризику ФП, зокрема обговорюється взаємозв'язок між гіперурикемією і розміром лівого передсердя, котрий може опосередковуватися через системне запалення та інсулінорезистентність. Показано прямий уражувачий вплив СК на кардіоміоцити лівого передсердя, який спричиняє їх структурне та іонне ремоделювання. Обговорюється роль активації ксантиноксидази в ініціації оксидантного стресу і запалення в кардіоміоцитах та ендотеліальних клітинах. Наголошено, що всі ці механізми скорочують потенціал дії передсердних кардіоміоцитів, знижують поріг ініціації механізму re-entry, спричиняють появу першого та наступних епізодів ФП. Важливе місце в огляді відведено внутрішньоклітинній СК та її клітинним транспортерам у контексті їх участі в патогенезі ФП. Описано можливості медикаментозної корекції гіперурикемії щодо зниження ризику ФП, зокрема продемонстровано роль зниження вираженості оксидантного стресу в кардіоміоцитах передсердь за допомогою інгібітора К ксантиноксидази алопуринолу, інгібітора НАДФ-оксидази апоциніну, антиоксиданту N-ацетилцистеїну в зниженні ризику виникнення та повторення епізоду ФП, а також переходу аритмії в постійну форму. Обговорюються перспективи застосування інгібітора активності клітинного транспортера СК пробенециду для зниження ризику ФП за рахунок таких його механізмів, як зменшення внутрішньоклітинного накопичення СК і антиапоптоїчної дії внаслідок спроможності препарату пригнічувати локально активовані оксидантний стрес і тканинну ренін-ангіотензинову систему. Наголошено на важливості глибшого вивчення патофізіологічних механізмів розвитку ФП в умовах гіперурикемії для розробки найефективніших практичних рекомендацій з профілактики цієї аритмії в осіб з порушеннями пуринового обміну.

Ключові слова:

сечова кислота, фібриляція передсердь, оксидантний стрес, запалення, ремоделювання передсердь, клітинні транспортери сечової кислоти.

Фібриляція передсердь (ФП) – найчастіша із серцевих аритмій, на яку страждає близько 33,5 млн населення і яка вносить значний вклад у серцево-судинну захворюваність і смертність [3]. Пацієнти із ФП мають підвищений ризик мозкового інсульту, серцевої недостатності (СН) і деменції. До загальноновизнаних чинників ризику (ЧР) ФП належать: вік, чоловіча стать, хронічна ревматична хвороба серця, артеріальна гіпертензія (АГ), застійна СН, гіпертиреоз, хронічна хвороба нирок і цукровий діабет (ЦД). Хоча патофізіологію ФП вивчено не повністю, останніми роками збільшується кількість доказів залучення в її патогенез таких додаткових чинників, як гіперурикемія, запалення і оксидантний стрес [6, 11].



В. А. Чернишов

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Чернишов Володимир Анатолійович
д. мед. н., пров. наук. співр.
відділу популяційних досліджень

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2А
Тел. (57) 373-90-66
E-mail: therapy@amnu.gov.ua

Стаття надійшла до редакції
15 січня 2021 р.

Сечова кислота (СК) є кінцевим продуктом пуринового обміну в людини і утворюється в результаті перетворення гіпоксантину на ксантин, а останнього — на СК за участю ксантиноксидази (КО). Ксантин, який є субстратом для КО, накопичується в тканинах організму людини в результаті ішемії та ушкодження клітин [11]. Вміст СК у крові людини значно вище, ніж в інших ссавців унаслідок втрати під час еволюції активності ферменту урикази [5]. На моновалентну натрієву сіль СК (урат), розчинну в плазмі крові при рН 7,4, припадає близько 98 % від загального вмісту СК у крові людини. У фізіологічних концентраціях урат має антиоксидантну дію, а в умовах гіперурикемії діє як прооксидант [12]. Близько 25 % СК виводиться через кишечник, 75 % — виділяється нирками. У 90 % випадків гіперурикемії основним етіологічним чинником є зниження екскреції СК із сечею [15].

Гіперурикемію визначають як стан, за якого рівень СК у крові чоловіків натще >7 мг/дл (420 мкмоль/л), у крові жінок >6 мг/дл (320 мкмоль/л). Найчастіше гіперурикемія є наслідком дисбалансу між синтезом СК та її виведенням з організму нирками [9]. У пацієнтів з АГ, метаболічним синдромом (МС), ЦД, хронічною хворобою нирок та іншою патологією може траплятися гіперурикемія.

Щодо патофізіології, то СК є наслідком стимулювального впливу на активність КО. Сечова кислота виявляє слабку антиоксидантну дію, перебуваючи у позаклітинному просторі, а проникнувши всередину клітини, запускає оксидантний стрес, стимулюючи активність нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфат (НАДФ)-оксидази, яка впливає на ренін-ангіотензинову систему (РАС). До того ж, СК може бути ендogenousним сигналом клітинного пошкодження, котрий активує клітинну імунну відповідь. Фактично СК асоціюється з прозапальним станом і підвищенням вмістом у крові маркерів запалення [17].

Фермент КО — важливе джерело вільних радикалів кисню (ВРК), які мають патогенетичне значення при серцево-судинних захворюваннях (ССЗ). Ксантиноксидаза використовує молекулярний кисень як акцептор електронів, що призводить до утворення супероксидного аніон-радикала, який запускає оксидантний стрес. Супероксид-аніон утворює перекис водню за рахунок активності супероксиддисмутази. Також супероксид-аніон реагує з окисом азоту (NO), утворюючи токсичну молекулу пероксинітрит. Вільні радикали кисню, такі як гідроксирадикали і пероксинітрит, інгібують клітинні реакції відповіді (від непомітних змін життєдіяльності

клітини до тяжких оксидантних ушкоджень клітинних макромолекул, які призводять до некрозу або апоптозу). Найвищу активність КО виявлено в ендотелії, кишечнику і печінці. Саме ендотеліальна КО відіграє ключову роль у судинному оксидантному стресі. Індукована НАДФ-оксидазою активація РАС підвищує активність КО в людському серці, ендотелії капілярів, клітинах гладеньких м'язів (ГМК) судинної стінки, макрофагах і опасистих клітинах, а ВРК ендотеліального походження безпосередньо впливають на функціональний стан міокарда [20].

Патофізіологія передсердного ремоделювання включає складні молекулярні механізми, задіяні в ініціації та подальшій трансформації ФП у постійну форму. З цих механізмів активно вивчають запальні та оксидантні процеси. Оскільки патогенез багатьох ССЗ асоціюється з оксидантним стресом і запаленням, вивчення ролі цих механізмів у передсердному ремоделюванні як ЧР ФП є актуальним і обґрунтованим.

Мета огляду — узагальнити відомі механізми, які пов'язують гіперурикемію з ФП.

Гіперурикемія та чинники ризику фібриляції передсердь

За даними дослідження ARIC (the Atherosclerosis Risk in Communities study) виявлено, що в міру підвищення концентрації СК у сироватці крові кореляція між її рівнем і першим у житті епізодом ФП посилюється [19].

Щодо гендерних відмінностей у ризику розвитку ФП, то встановлено, що вихідний рівень СК як у чоловіків, так і у жінок асоціюється з підвищеним ризиком аритмії. При цьому важливо пам'ятати, що у чоловіків рівень СК у крові зазвичай вище, ніж у жінок, що пояснюється урикозуричною дією естрогенів. Лише з настанням менопаузи у жінок спостерігається збільшення вмісту СК у сироватці крові, що підвищує значення вихідного рівня СК в оцінці ризику виникнення ФП у майбутньому [9].

Отримано дані, які свідчать про залучення гіперурикемії в розвиток ФП. Так, виявлено, що рівень СК ≥ 8 мг/дл (480 мкмоль/л) є незалежним предиктором ФП, якщо його виявляють протягом року до першого документованого епізоду ФП. Асоціація гіперурикемії з ФП може опосередковуватися через інші ЧР цієї аритмії, такі як АГ, СН, гемодіаліз, ішемічна хвороба серця, синдром апное сну або ЦД 2 типу [12]. Виявлено високу поширеність ФП і гіперурикемії серед хворих на ЦД 2 типу. Встановлено, що збільшення частоти випадків ФП тісно асоціюється зі збільшенням вмісту СК у сироватці крові незалежно від інших ЧР аритмії [18].

Відома також асоціація гіперурикемії з ремоделюванням лівого передсердя (ЛП), що призводить до його розширення як додаткового ЧР першого і наступних епізодів ФП [1]. Вважають, що ЛП чутливіше до оксидантного стресу через нижчий метаболічний резерв його міокарда при підвищеному м'язовому напруженні його стінок [12]. У пацієнтів з право- або лівошлуночковою СН гіперурикемія поєднується з підвищенням тиску наповнення обох передсердь, а рівень СК корелює з вираженішим порушенням систолічної функції правого шлуночка і зниженням скоротливої здатності міокарда ЛП, що призводить до його недостатнього спорожнення. Припускають, що метаболізм СК, залучений у передсердне ремоделювання, призводить до підвищення тиску наповнення передсердь, яке спричиняє структурні та електрофізіологічні порушення, котрі полегшують розвиток ФП та її перехід у постійну форму. Цю гіпотезу підтверджує виявлена в одному дослідженні кореляція між рівнем СК і діаметром ЛП як традиційним маркером передсердного структурного ремоделювання [13]. Зроблено висновок про те, що СК як первинний продукт підвищеної активності ендотеліальної КО вносить вклад у передсердне ремоделювання опосередковано через підвищення тиску в порожнинах передсердь і вплив на їхній міокард [14]. Останнє здійснюється шляхом безпосереднього проникнення СК із крові в кардіоміоцити за участю специфічних клітинних транспортерів, зокрема фруктозного транспортера. В цьому випадку СК, проникнувши в кардіоміоцит, діє як прооксидант, запускаючи механізм активації нуклеарного фактора κB і опосередкований мітогеном механізм активації протеїнкінази. Активація цих механізмів індукує вивільнення великої кількості прозапальних медіаторів (інтерлейкінів (ІЛ) 6 і 8, фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) і моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1) і факторів росту [11].

Як відомо, інсулін стимулює реабсорбцію натрію та уратів у проксимальних каналцях ниркових нефронів. Концентрація СК часто підвищена в крові пацієнтів із АГ, що поєднується зі зниженням ниркового кровотоку в результаті інтенсивної реабсорбції уратів нирками. До того ж встановлено безпосередній вплив СК на проліферацію ГМК, здатність уратів спричиняти ендотеліальну дисфункцію і знижувати продукцію NO ендотелієм, а також активувати локальну РАС [2, 16]. Що вищим є рівень СК у крові, то вище ймовірність виникнення ендотеліальної дисфункції і активації РАС, а отже, першого епізоду ФП [10].

Гіперурикемія, оксидантний стрес і активність ренін-ангіотензинової системи в патогенезі фібриляції передсердь

Як зазначено вище, КО є основним джерелом продукції ВРК, надмірне накопичення яких виявлено в тканині ЛП пацієнтів з ФП і експериментальних тварин з цією індукованою аритмією. В умовах експерименту вдалося показати, що оксидантний стрес призводить до розвитку електричного ремоделювання кардіоміоцитів обох передсердь, що спричиняє появу механізму re-entry, зниження продукції NO, S-нітрозилацію іонних каналів, яка скорочує тривалість фази плато потенціалу дії та прискорює реполяризацію мембран кардіоміоцитів. Ці процеси необхідні для запуску механізму re-entry та ФП. В експериментальних тварин виявлено також активувальний вплив гіперурикемії на РАС і зниження продукції NO. Продемонстровано модулювальний вплив на механочутливі йонні канали кардіоміоцитів як супероксиду, так і NO [5]. Повідомляють, що РАС, яка перебуває в стані активації, здатна індукувати запалення в кардіоміоцитах передсердь. Так, у мишей, яким вводили ангіотензин II, виявлено інтенсивну нейтрофільну інфільтрацію тканини передсердь, яка залежить від активності інтегринів CD11b і CD18. Крім того, виявлено стимулювальний вплив ангіотензину II на продукцію прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α) через активацію ангіотензинових рецепторів 1 типу [4].

Установлено, що в серцево-судинній системі СК може стимулювати як тканинну РАС, так і РАС, яка циркулює. В умовах гіперурикемії підвищується експресія клітинного ангіогенезу, ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), рецепторів до ангіотензину II, збільшується вміст у крові ангіотензину II. Як свідчать дані експериментальних досліджень, інгібітори АПФ, блокатори транспортерів СК і антиоксиданти знижують експресію тканинної РАС і РАС, яка циркулює [20]. У клінічних дослідженнях блокатор рецепторів ангіотензину II лозартан, здатний зменшити вміст СК у сироватці крові, значною мірою знижував ризик виникнення першого епізоду ФП. Поєднання лозартану з препаратами, котрі додатково знижують рівень СК у крові, може зменшити ризик переходу першого епізоду ФП у персистувальну або постійну форму аритмії за рахунок усунення активності РАС в умовах гіперурикемії [12].

Механізми участі гіперурикемії в ремоделюванні серця як чинника ризику фібриляції передсердь

Експериментально відтворена гіперурикемія у мишей супроводжується структурним ремоделюванням серця тварин за рахунок підвищення

активності КО в кардіоміоцитах, що призводить до розвитку їхньої гіпертрофії, оксидантного стресу, інтерстиціального фіброзу і порушення діастолічного розслаблення міокарда за рахунок тканинної активації факторів росту, синтезу профібротичних субстанцій, активації прозапальної поляризації мембрани макрофагів [7].

Електричне і структурне ремоделювання ЛП є важливою ланкою патогенезу ФП. Розмір ЛП, який збільшується внаслідок структурного ремоделювання серця, як і раніше, залишається провідним чинником, що ініціює виникнення першого в житті епізоду ФП і відповідає за збереження аритмії в майбутньому. Одним із чинників прогресування дилатації ЛП і зменшення метаболічного резерву його кардіоміоцитів є інсулінорезистентність (ІР), яка часто поєднується із запаленням і гіперурикемією [1].

Клінічні дослідження довели, що навіть після успішного виконання катетерної абляції гіперурикемія залишається незалежним предиктором ризику відновлення ФП [3]. За даними популяційних досліджень, гіперурикемія асоціюється з підвищеною частотою випадків мозкового інсульту і смертності з цереброваскулярних причин. Установлено, що особливо у жінок високий рівень СК є незалежним ЧР мозкового інфаркту, який асоціюється з ФП, що дає підставу припустити залучення метаболізму СК у патофізіологію інфаркту мозку, принаймні частково, за рахунок підвищення ризику ФП [9]. Тому дослідження впливу СК на передсердні кардіоміоцити, який призводить до розвитку ФП, мають важливе значення.

Роль внутрішньоклітинної сечової кислоти та її клітинних транспортерів у патогенезі фібриляції передсердь

В умовах експерименту встановлено, що внутрішньоклітинна СК активує механізми, які спричиняють патологічні зміни деяких типів клітин, а транспортери СК у клітину залучені в регуляцію її внутрішньоклітинної акумуляції. У передсердних кардіоміоцитах миші експресуються принаймні три внутрішньоклітинних транспортери СК (URATv1, ABCG2 і MRP4), а в кардіоміоцитах людини, котрі походять з ембріональної стовбурової клітини, — чотири транспортери (URATv1, ABCG2, MRP4 і MCT9) [12]. У регуляції сироваткової концентрації СК відіграють роль її транспортери, які експресуються на мембранах клітин проксимальних ниркових каналців. Клітинні транспортери, котрі відповідають за внутрішньоклітинне накопичення СК, експресуються не лише в ниркових каналцях, а й на поверхні клітин кишечника,

печінки, скелетних м'язів, нервової тканини, ГМК судинної стінки, ендотеліальних клітин, адипоцитів і β -клітин підшлункової залози. Внутрішньоклітинна акумуляція СК унаслідок підвищення активності її транспортерів може мати негативні наслідки через механізм активації експресії С-реактивного білка, залученого, як відомо, в клітинну проліферацію і зниження продукції NO ендотеліальними клітинами. Зменшити накопичення СК усередині клітин можна за допомогою інгібітора активності клітинного транспортера СК пробенециду. Встановлено також, що пробенецид, еналаприл і телмісартан здатні призупинити апоптоз ендотеліальних клітин, індукований акумуляцією в них СК. Антиапоптотичний ефект зазначених препаратів пояснюється їх здатністю пригнічувати локально активовані оксидантний стрес і тканинну РАС [12]. В умовах оксидантного стресу СК спричиняє дисфункцію ендотеліальних судинних клітин за рахунок прямої взаємодії з NO за типом швидкооборотної реакції. Остання відбувається вибірково навіть за наявності таких оксидантів, як пероксинітрил і перекис водню. Повідомляють, що СК знижує активність ендотеліальної NO-синтази і продукцію NO судинним ендотелієм, порушуючи взаємодію NO-синтази з кальмодуліном в ендотеліальних клітинах [16]. Гіперурикемія може спричинити дисфункцію β -клітин підшлункової залози через механізм активації нуклеарного фактора κ B і протеїнкінази. За даними експериментальних досліджень, застосування інгібіторів клітинних транспортерів СК може призупинити розвиток дисфункції β -клітин підшлункової залози [8]. В умовах *in vitro* та *in vivo* кардіоміоцити, якщо їх помістити в середовище з високим вмістом СК, відрізняються за клітинною ІР унаслідок вираженого оксидантного стресу [21].

Оскільки клітинні транспортери СК відповідають за регуляцію її внутрішньоклітинної концентрації, важливе значення має виявлення її експресії в клітинах з метою зниження внутрішньоклітинного вмісту СК шляхом пригнічення активності її транспортерів. Таке пригнічення здатне вплинути на активність іонних каналів кардіоміоцитів. У лабораторних мишей акумуляція СК у кардіоміоцитах передсердь асоціюється не лише з активацією внутрішньоклітинного оксидантного стресу, а й з підвищенням експресії білка іонного каналу $Kv1,5$, що призводить до зростання амплітуди ультрашвидкого пізнього прямого струму, яка асоціюється з укороченням потенціалу дії передсердних кардіоміоцитів. За даними досліджень, пригнічення надходження СК у передсердні кардіоміоцити

миші за допомогою бензбромарону усуває індуковане СК підвищення експресії протеїну іонного каналу Kv1,5. Останнє також залежить від інтенсивності внутрішньоклітинного оксидантного стресу і може пригнічуватися за допомогою антиоксиданту N-ацетилцистеїну та інгібітора НАДФ-оксидази апосиніну. Отримані дані підтверджують участь СК в активації іонних каналів кардіоміоцитів передсердь через стимуляцію внутрішньоклітинного оксидантного стресу [11, 12].

Можливості медикаментозної корекції гіперурикемії в зниженні ризику фібриляції передсердь

Оскільки КО є важливим джерелом ВРК і супероксидного аніону-радикала, які запускають оксидантний стрес, зроблено припущення, що первинною метою терапевтичних втручань має бути пригнічення активності КО. З огляду на прооксидантні внутрішньоклітинні ефекти СК та її внесок у передсердне ремоделювання потребує уточнення можливість зниження ризику ФП шляхом зменшення вмісту СК без істотного втручання в активність КО. Встановлено, що препарати з урикозуричною дією, які пригнічують ниркову реабсорбцію СК, а також засоби, які сприяють деградації СК, істотно не впливають на ендотеліальну дисфункцію та інші ЧР ФП [20], тоді як статини як гіполіпідемічні препарати з антиоксидантними властивостями частково знижують рівень СК за рахунок підвищення її фракційної екскреції і можуть уповільнювати прогресування передсердного ремоделювання [6].

Алопуринол у малих дозах діє як конкурентний інгібітор КО, а у високих дозах, які застосовують для лікування гіперурикемії, — як неконкурентний інгібітор, здатний при більшості ССЗ поліпшити функцію судинного ендотелію [15]. За даними клінічних досліджень, алопуринол в осіб з АГ і гіперурикемією знижує артеріальний тиск та дає антишемічний ефект у хворих зі стабільною стенокардією напруження [5]. Доза алопуринолу > 300 мг/добу ефективніше знижує ризик кардіоваскулярних подій і асоційованої з ними смертності порівняно з меншими дозами препарату [13]. Хоча великих досліджень впливу алопуринолу на ФП не проведено, дані одного обсерваційного дослідження вказують на зменшення кількості випадків ФП серед осіб з гіперурикемією, котрі приймали препарати для зниження рівня СК [14]. Повідомляють також, що високі дози алопуринолу знижують частоту ускладнень (зокрема аритмічних) після аортокоронарного шунтування [6].

В умовах експериментальної кардіоміопатії у собак, індукованої передсердною

електрокардіостимуляцією, алопуринол запобігав скороченню ефективного рефрактерного періоду міокарда передсердь і скорочував тривалість епізоду ФП, спровокованого електрокардіостимуляцією, не впливаючи на діаметр ЛП і величину фракції викиду крові лівим шлуночком. Виявлені ефекти алопуринолу пов'язують з пригніченням передсердного міокардіофіброзу та підвищенням експресії ендотеліальної NO-синтази. Вважають, що при ФП можуть бути корисними гемодинамічні ефекти високих доз алопуринолу та їхній безпосередній вплив на передсердне ремоделювання [1, 7]. Інтерес становить вивчення кардіоваскулярних ефектів нового синтетичного непуринового інгібітора КО фебуксостату.

Таким чином, сироваткову концентрацію СК розглядають сьогодні як незалежний маркер ризику ФП. Виявлено асоціацію рівня СК у сироватці крові з початком першого і наступними епізодами ФП. Підвищений рівень СК корелює з поширеністю ФП серед пацієнтів з порушеннями вуглеводного обміну (МС, ЦД 2 типу). Ризик ФП підвищується як у чоловіків, так і у жінок з гіперурикемією. Встановлено прямий взаємозв'язок гіперурикемії з ендотеліальною судинною дисфункцією, оксидантним стресом, високим вмістом у крові маркерів системного запалення та ІР. Системне запалення та ІР можуть опосередковувати взаємозв'язок між гіперурикемією і розміром ЛП. Сама СК є потенційним стимулятором дилатації ЛП через пряму шкідливу дію на передсердні кардіоміоцити, спричиняючи їхнє структурне та іонне ремоделювання. Активація КО запускає оксидантний стрес і запалення в кардіоміоцитах та ендотеліальних клітинах. Усі ці механізми вносять вклад у розвиток електростимульної фрагментації та вкорочення потенціалу дії передсердних кардіоміоцитів, а також у зниження порога ініціації механізму re-entry, запускаючи початок першого і наступних епізодів ФП. Зниження вираженості оксидантного стресу в кардіоміоцитах передсердь за допомогою інгібіторів КО і НАДФ-оксидази (алопуринолу і апосиніну відповідно), а також за допомогою антиоксиданту N-ацетилцистеїну може виявитися корисним для зниження ризику як виникнення, так і повторення епізоду ФП, а також переходу аритмії в постійну форму. Перспективним фармакологічним напрямом у зниженні ризику ФП в осіб з гіперурикемією може бути використання інгібітора активності клітинного транспортера СК пробенециду, який зменшує внутрішньоклітинне накопичення СК і чинить антиапоптозичну дію за рахунок здатності пригнічувати локально активовані оксидантний

стрес і тканинну РАС. Більш поглиблене вивчення і розуміння взаємозв'язку патофізіологічних механізмів розвитку ФП в умовах гіперурикемії

сприятиме розробці ефективних практичних рекомендацій щодо профілактики цієї аритмії в осіб з порушеннями пуринового обміну.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

- Chao T.F., Hung Ch.L., Chen S.J. The association between hyperuricemia, left atrial size and new onset atrial fibrillation // *Int. J. Cardiol.*— 2013.— Vol. 168, N4.— P. 4027—4032. doi: 10.1016/j.icard.2013.06.067.
- Chen Y., Xia Y., Han X. et al. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: a cross-sectional community-based study in China // *BMJ.— Open.*— 2017.— Vol. 7, N12.— e019037. Published online 2017 Dec. 22. doi: 10.1136/bmjopen—2017-019037.
- Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study // *Circulation.*— 2014.— Vol. 129.— P. 837—847. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
- Friedrichs K., Adam M., Remane L. Induction of atrial fibrillation by neutrophils critically depends on CD11b/CD18 integrins // *PLoS One.*— 2014.— Vol. 9.— e89307. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089307>.
- Comezjurado A.G. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular disease: a clinical review // *Medwave.*— 2016.— Vol. 16, N10.— e6606. doi: 10.5867/medwave.2016.10.6606.
- Hu Y.F., Chen Y.J., Lin Y.J., Chen S.A. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation // *Nat. Rev. Cardiol.*— 2015.— Vol. 12.— P. 230—243. doi: 10.1038/nrcardio.2015.2.
- Jia G., Habibi J., Bostick P.B. Uric acid promotes left ventricular diastolic-Pdysfunction in mice fed a Western Diet // *Hypertension.*— 2016.— Vol. 65.— P. 531—539. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04737.
- Jia L., Xing J., Ding Y. Hyperuricemia causes pancreatic β -cell death and dysfunction through NF- κ B signaling pathway // *PLoS One.*— 2013.— Vol. 8.— e78284. doi: 10.1371/journal.pone.0078284.
- Kavousi M. Differences in epidemiology and risk factors for atrial fibrillation between women and men // *Frontiers in Cardiovascular Medicine.*— 2020.— Vol. 7.— Article 3.— P. 1—7. doi: 10.3389/fcvm.2020.00003.
- Li S., Cheng J., Cui L. et al. Cohort study of repeated measurement of serum urate and risk of incident atrial fibrillation // *JAMA.*— 2019.— Vol. 8, N13.— e012020. <https://doi.org/10.1161/JAMA.119.012020>.
- Liu Y. Hyperuricemia and risk of atrial fibrillation // *J. Atr. Fibrillation.*— 2014.— Vol. 6.— P. 77—80. doi: 10.4022/jafib.967.
- Maharani N., Kuwabara M., Hisatome I. Hyperuricemia and atrial fibrillation. Possible underlying mechanisms // *Int. Heart J.*— 2016.— Vol. 57.— P. 1—5. doi: 10.1536/ihj.16-192.
- Manolis A.J. Serum uric acid and atrial fibrillation // *CMRO.*— 2017.— Vol. 33.— Suppl. 3.— P. 21—25. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1378521>.
- Pak S., Yatsynovich Y., Valencia D., Chen T. Serum uric acid and atrial fibrillation: meta-analysis // *Crit. Pathw. Cardiol.*— 2018.— Vol. 17, N3.— P. 161—166. doi: 10.1097/HPC000000000000150.
- Palazzuoli A., Hashemi H., Jameson L.C., McCullough P.A. Hyperuricemia and cardiovascular disease // *Rev. Cardiovasc. Med.*— 2017.— Vol. 18, N4.— P. 134—145. doi: 10.3909/ricm0889.
- Park J.H., Jin Y.M., Hwang S. et al. Uric acid attenuates nitric oxide production by decreasing the interaction between endothelial nitric oxide synthase and calmodulin in human umbilical vein endothelial cells: a mechanism for uric acid induced cardiovascular disease development // *Nitric Oxide.*— 2013.— Vol. 32.— P. 36—42. doi: 10.1016/j.niox.2013.04.003.
- Taufiq F., Li P., Miake J., Hisatome I. Hyperuricemia as a risk factor for atrial fibrillation due to soluble and crystalized uric acid // *Circulation Reports.*— 2019.— Vol. 1, N11.— P. 469—473. <https://doi.org/10.1253/circrep.CR-19-0088>.
- Valbusa F., Bertolini L., Bonapase S. Relation of elevated serum uric acid levels to incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Cardiol.*— 2013.— Vol. 112, N4.— P. 499—504. doi: 10.1016/j.amcard.2013.04.012.
- Wei-dong Lin., Hai Deng, Pi Guo. et al. High prevalence of hyperuricemia and its impact on non-valvular atrial fibrillation: the cross-sectional Guangzhou (China) Heart Study // *BMJ.— Open.*— 2019.— Vol. 9, N5.— e028007. <https://dx.doi.org/10.1136/BMJ.—open-2018-028007>.
- Zhang C.-H., Huang D.-S., Chen D. et al. Association between serum uric acid levels and atrial fibrillation risk // *Cell. Physiol. Biochem.*— 2016.— Vol. 38.— P. 1589—1595. <https://doi.org/10.1159/000443099>.
- Zhi L., Yuzhang Z., Tianliang H., Hisatome I., Yamamoto T., Jidong C. High uric acid induces insulin resistance in cardiomyocytes in vitro and in vivo // *PLoS One.*— 2016.— Vol. 11.— e0147737. doi: 10.1371/journal.pone.0147737.

В. А. Чернышов

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Риск фибрилляции предсердий, ассоциированный с гиперурикемией

Обобщены механизмы, связывающие повышенный уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови — гиперурикемию с наиболее частой из сердечных аритмий — фибрилляцией предсердий (ФП). Актуальность проблемы объясняется тем, что сывороточную концентрацию МК рассматривают как независимый маркер риска ФП. Она тесно ассоциируется с началом и последующим продолжением ФП. Риск ФП повышается как у мужчин, так и у женщин с гиперурикемией. Показано, каким образом гиперурикемия вносит вклад в развитие ФП, сочетаясь с другими факторами риска, а также роль гиперурикемии, окислительного стресса и активации ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе ФП. Обсуждается ассоциация гиперурикемии с распространенностью ФП среди пациентов с нарушениями углеводного обмена (метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа), а также взаимосвязь гипер-

урикемии с эндотелиальной сосудистой дисфункцией, окислительным стрессом, высоким содержанием в крови маркеров системного воспаления и инсулинорезистентностью. Приведены механизмы участия гиперурикемии в ремоделировании сердца как фактора риска ФП, в частности, обсуждается взаимосвязь между гиперурикемией и размером левого предсердия, которая может опосредоваться через системное воспаление и инсулинорезистентность. Показано значение прямого повреждающего действия МК на кардиомиоциты левого предсердия, вызывающего их структурное и ионное ремоделирование. Обсуждается роль активации ксантиноксидазы в инициации окислительного стресса и воспаления в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках. Подчеркивается, что все эти механизмы укорачивают потенциал действия предсердных кардиомиоцитов, снижают порог инициации механизма re-entry, способствуют появлению первого и последующих эпизодов ФП. Важное место в обзоре отведено внутриклеточной МК и ее клеточным транспортерам в контексте их участия в патогенезе ФП. Описаны возможности медикаментозной коррекции гиперурикемии относительно снижения риска ФП, в частности, показана роль снижения выраженности окислительного стресса с помощью ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола, ингибитора НАДФН-оксидазы апоцинина, антиоксиданта N-ацетилцистеина в снижении риска возникновения и последующего повторения эпизода ФП, а также перехода аритмии в постоянную форму. Обсуждаются перспективы применения ингибитора активности клеточного транспортера МК пробенецида для снижения риска ФП за счет таких его механизмов, как уменьшение внутриклеточного накопления МК и антиапоптотического действия вследствие способности препарата подавлять локально активированный оксидантный стресс и тканевую ренин-ангиотензиновую систему. Подчеркивается важность более углубленного изучения патофизиологических механизмов развития ФП в условиях гиперурикемии для разработки наиболее эффективных практических рекомендаций по профилактике этой аритмии у лиц с нарушениями пуринового обмена.

Ключевые слова: мочевая кислота, фибрилляция предсердий, оксидантный стресс, воспаление, предсердное ремоделирование, клеточные транспортеры мочевой кислоты.

V. A. Chernyshov

SI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

The risk of atrial fibrillation associated with hyperuricemia

The article summarizes mechanisms, linking hyperuricemia, the elevated serum levels of uric acid (UA), and atrial fibrillation (AF), the most frequent cardiac arrhythmia. The actuality of the problem is explained by the fact that UA is considered as an independent risk marker of AF closely associated with the onset and subsequent persistence of AF as well as by the AF increased risk in males and females with hyperuricemia. It has been shown how hyperuricemia, combined with other AF risk factors, contribute to the development of arrhythmia, as well as the role of hyperuricemia, oxidative stress and renin-angiotensin system (RAS) activation in the AF pathogenesis. The consideration have been given to the hyperuricemia association with a prevalence of AF among the patients with carbohydrate exchange disorders such as metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus as well as to the relationship between hyperuricemia and endothelial vascular dysfunction, oxidative stress, high blood concentration of systemic inflammatory markers and insulin resistance (IR). Some mechanisms of hyperuricemia participation in cardiac remodeling as a risk factor of AF are adduced. In particular, the relationship between hyperuricemia and left atrial (LA) size that could be mediated through systemic inflammation and IR is discussed. A significance of a direct impaired action of UA on LA cardiomyocytes resulted in their structural and ionic remodeling is shown. The role of xanthinoxidase (XO) activation in initiation of oxidative stress and inflammation in cardiomyocytes and endothelial cells is discussed. All these mechanisms are emphasized to be able to shorten a potential of action of atrial cardiomyocytes as well as to reduce a threshold of re-entry mechanism initiation and to promote an appearance of the first and the following AF episodes. An important place in the review is taken for an intracellular UA and its cellular transporters in the context of their participation in pathogenesis of AF. The possibilities of drug hyperuricemia correction have been described in regards the reduction of AF risk, in particular, the role of reducing of the oxidative stress intensity with the use of xanthine oxidase inhibitor allopurinol, the inhibitor of NADPH oxidase apocynin, the antioxidant N-acetylcysteine in the reduction of the risk of onset and subsequent recurrences of AF episodes, and transition of arrhythmia in the persistent form. Some perspectives of probenecid (an inhibitor of UA intracellular transporter activity) usage in the reduction of AF risk due to such of its mechanisms as a reduction of intracellular UA accumulation and antiapoptotic action as well as an ability of this agent to inhibit a locally activated oxidative stress and locally activated tissue RAS are discussed. A significance of the further detailed study of pathophysiological mechanisms of AF in hyperuricemia is emphasized for elaboration of the most effective practical recommendations in prevention of this arrhythmia in persons with UA exchange disorders.

Key words: uric acid, atrial fibrillation, oxidative stress, inflammation, atrial remodeling, cellular transporters of uric acid.