

УДК 616.12.-036: 612.461.25

Гиперурикемия – новый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений

Т.Н. Мудрицкая, А.В. Мальченко

Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: гиперурикемия, артериальная гипертензия, метаболический синдром

Согласно Национальной образовательной программе по холестерину (NCEP ATP III) современное определение метаболического синдрома включает абдоминальное ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию и нарушение толерантности к углеводам. В то же время есть состояния, которые в той или иной степени присутствуют у больных с метаболическим синдромом. Речь идет о поликистозе яичников, жировой дистрофии печени, ночном апноэ, некоторых формах рака. Нам бы хотелось остановиться на гиперурикемии, состоянии, которое длительное время оставалось в тени общеврачебной клинической практики. Между тем в последние годы связь метаболического синдрома с нарушением пуринового обмена привлекает особое внимание. Гиперурикемия – повышение уровня мочевой кислоты (МК) – не редко встречается в клинической практике. По данным эпидемиологических исследований гиперурикемию находят у 2% взрослого населения США, 17% - Франции, 7% - Испании, 19,3% - России [1].

Мочевая кислота и ее метаболизм

МК – конечный продукт пуринового метаболизма. Источником образования МК являются пуриновые соединения, которые поступают с пищей, а также образуются в процессе обмена нуклеотидов. Из фосфорибозилпирофосфата и глутамата синтезируется промежуточный продукт фосфорибозиламин, после ряда реакций из этого соединения образуется инозиновая, а затем адениловая и гуаниловая кислоты. Частично гуаниловая и адениловая кислоты используются для построения нуклеиновых кислот, частично превращаются в гуанин, ксантин и другие простые пурины. Под влиянием фермен-

та ксантиноксидазы из гуанина и ксантина образуется МК. При лабораторной диагностике определяют концентрацию мононатриевого урата, в который преобразуется до 98% МК. Нормальный уровень МК составляет 6,5-7 мг/дл (0,42 ммоль/л) у мужчин и 6-6,5 мг/дл (0,36 ммоль/л) у женщин. Содержание МК выше этих цифр и расценивается как гиперурикемия. В норме процессы синтеза МК и ее выделения сбалансированы. Гиперурикемия может возникать либо при повышении ее продукции, либо при снижении ее почечной экскреции.

Возраст, пол, раса оказывают влияние на уровень МК. У детей концентрация МК в плазме всегда ниже, чем у взрослых, с наступлением пубертатного периода он повышается и достигает уровня взрослых. У молодых женщин урикемия ниже, чем у мужчин, но с наступлением менопаузы уровень МК приближается или равен таковому у мужчин соответствующего возраста. Уровень МК у черных женщин выше, чем у белых и мужчин. Потребление алкоголя и пищевые привычки существенно влияют на уровень МК.

Причины гиперурикемии.

Причины повышенного образования МК могут быть различными:

- наследственные дефекты ферментов (гиперпродукция фосфорибозилпирофосфатной синтетазы, снижение активности гипоксантинфосфорибозилтрансферазы, болезни накопления гликогена),
- болезни, ведущие к гиперпродукции пурина (миелопролиферативные нарушения, злокачественные опухоли, гемолиз, псориаз),
- повышение катаболизма или снижение синтеза (алкоголизм, тканевая гипоксия, чрезмерные физические нагрузки),

- ассоциированная с лекарствами (цитолитические агенты, цианокобаламин, фруктоза, чрезмерное потребление пурина).

Что касается второго механизма формирования гиперурикемии, то причины его также многофакторны. Известно, что мочекислый натрий полностью фильтруется в почечных клубочках и полностью реабсорбируется в проксимальном отделе канальцев, только 10% экскретируется с мочой. Увеличение уратной нагрузки сопровождается увеличением канальцевой экскреции. Этот процесс в некоторых случаях нарушается. Снижение почечного клиренса уратов отмечают при:

- врожденных дефектах канальцевой функции,
- почечной недостаточности, дегидратации, ацидозе (тканевой гипоксии), гиперпаратиреозе, синдроме Бартера (гиперальдостеронизме), эклампсии,
- связанной с лекарствами и диетой (диуретики, алкоголь, низкие дозы салицилатов)

МК и сердечно-сосудистые заболевания.

В последнее время накапливается все больше данных о роли МК в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Еще в начале XX века появились первые сообщения, что у пациентов, страдающих подагрой, значительно чаще наблюдаются заболевания сердца и сосудов, а у больных с доказанным коронарным заболеванием значительно повышена концентрация МК по сравнению с группой контроля, одинаковой по возрасту и полу. Отмечено, что у пациентов с артериальной гипертензией, ИБС, хронической сердечной недостаточностью и нарушением почечной функции наблюдается более высокий уровень МК, чем в здоровой популяции [13,14]. Эти клинические данные иници-

ировали дальнейшие эпидемиологические исследования.

Два крупных эпидемиологических исследования Chicago Heart Association Detection Project in Industry и National Health and Nutrition Epidemiologic Study (NHANES) установили независимую связь исходного уровня МК с риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у женщин. У мужчин аналогичной связи не было выявлено [3, 4]. Позднее при повторном обследовании этой популяции M H Alderman с соавт., ранее наблюдаемую только у женщин связь МК с сердечно-сосудистыми событиями обнаружили и у мужчин [6]. За 10 лет риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин увеличился в 2 раза, у женщин – в 8 раз. Эти данные позволяли с большей уверенностью предполагать, что МК может существенно влиять на сердечно-сосудистую заболеваемость и прогноз. При использовании многофакторного регрессионного анализа установлено, что увеличение концентрации МК на 1 мг/дл увеличивает частоту сердечно-сосудистых событий на 10% у пациентов с артериальной гипертензией, что равноценно повышению систолического АД на 10 мм рт. ст. или уровня холестерина 20 мг/дл.

Вопрос о том, является ли высокий уровень МК независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, или просто сопутствует дегенеративным изменениям, пока еще не решен.

Патогенетические механизмы влияния гиперурикемии на сердечно-сосудистые состояния точно не установлены. Среди возможных, обсуждаются - развитие эндотелиальной дисфункции [5], усиление адгезии и агрегации тромбоцитов [10], нарушение реологии крови [9], увеличение уровня воспалительных маркеров, нарушение функции почек [10, 11]. МК индуцирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов за счет гиперсекреции циклооксигеназы, тромбоцитарного фактора роста, моноцитарного хемотрактантного белка. Предполагают, что при артериальной гипертензии возможным механизмом повышения концентрации МК является нарушение ее почечной экскреции из-за уменьшения канальцевой секреции. Такое снижение секреции возможно связано с повышением канальцевой реабсорбции натрия, индуцированной инсулином. Инсулинорезистентность характерна для больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Инсулин снижает клиренс натрия и мочевой кислоты, способствуя как развитию артериальной гипертензии, так и гиперурикемии. Помимо того гиперинсулинемия повышает активность симпатической нервной системы, которая также может способствовать увеличению концентрации МК в сыворотке крови. В недавнем 8 летнем исследовании подтверждена связь между концентрацией МК в сы-

воротке крови и инсулинорезистентностью [12]. Опираясь на эти данные, некоторые авторы рассматривают гиперурикемию при артериальной гипертензии как маркер инсулинорезистентности [1,2].

Установлена связь МК с сосудистыми осложнениями при артериальной гипертензии. Ранее считалось, что повышение уровня МК при инсульте имеет защитное антиоксидантное действие. Как оказалось, сопровождающее инсульт увеличение МК является независимым предиктором риска смерти, потребности в постоянном уходе и неблагоприятных событий в будущем. Установлено, что превышение уровня МК на каждые 0,1 ммоль/л уменьшает вероятность выживания на 22% и увеличивает риск других сосудистых осложнений на 27% [15].

Гиперурикемия и лечение артериальной гипертензии.

Одной из важнейших проблем антигипертензивной терапии является метаболическая нейтральность препаратов. Под метаболической безопасностью необходимо понимать влияние не только на липидный и углеводный обмен, но и на уровень мочевой кислоты. Драматизм ситуации заключается в том, что тиазидные диуретики, которые считаются препаратами первого ряда для лечения артериальной гипертензии отнюдь нельзя называть метаболически нейтральными. В плацебо-контролируемом исследовании SHEP у 50% пациентов, получающих активную терапию тиазидным диуретиком хлорталидоном концентрация МК за время наблюдения увеличилась на 1 мг/дл [7]. При этом положительное влияние лечения на уменьшение частоты развития инфаркта миокарда отмечено лишь в группе пациентов, у которых уровень МК изменился незначительно. Пациенты с приростом МК – 0,06 ммоль/л имели такой же показатель сердечно-сосудистых событий как и в группе плацебо (относительный риск 0,96; 95% ДИ 0,67-1,39). В то время как пациенты с приростом МК М 0,06 ммоль/л имели значимо меньший риск по сравнению с группой плацебо (относительный риск 0,56; 95% ДИ 0,37-0,85). Гиперурикемию, инициированную диуретической терапией очевидно можно отнести к факторам риска сердечно-сосудистых осложнений.

Свойствами метаболической нейтральности обладают ингибиторы АПФ и антагонисты кальция, но лишь блокатору ангиотензиновых рецепторов лозартану оказалось присуще урикозурическое действие, что было продемонстрировано в исследовании LIFE [8]. Особый урикозурический эффект лозартана послужил предпосылкой к проведению ретроспективного анализа результатов LIFE в зависимости от уровней МК и их динамики.

За время исследования уровень МК увеличился, но в группе больных, полу-

чавших лозартан это увеличение (17,0±69,8) было достоверно меньшим (р=0,0001), чем в группе ателолола (44,4±72,5 мкмоль/л). Динамика МК оказывала влияние на первичную конечную точку, снижение риска фатального и нефатального инсульта составило 29% (р=0,0004). Исследование LIFE первым продемонстрировало положительное влияние снижения уровня МК на частоту осложнений при лечении артериальной гипертензии. Учитывая, что 86% больных в группе лозартана и 85% в группе ателолола получали тиазидный диуретик гидрохлортиазид можно предположить, что комбинированная терапия предотвращает неблагоприятные последствия влияния диуретика на пуриновый обмен.

Литература

1. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Караулова Ю.А. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений? МРЖ 2002; 10:10:431-436
2. Руваткина Л.А. Современные представления о роли нарушения пуринового обмена у больных с артериальной гипертензией и возможностях лозартана. Кардиология 2006;4:89-94
3. Alderman M H Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease / Current Hypertension Report 2001, 3: 184-189
4. Alderman M N, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. Hypertension 1999, 34: 144-150
5. Doehner W., Schoene N., Rauchhaus M. et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: Results from 2 placebo-controlled studies. Circulation 2002;105:2619-2624
6. Fang J, Alderman M N Serum uric acid and cardiovascular mortality – The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. JAMA 2000, 283: 2404-2410
7. France L.V., Pahor M., Di Bari M. et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). J Hypertens 2000;18:1149-1154.
8. Hoieggas A., Alderman M.N., Kjeldsen S.E. et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. Kidney Int 2004;65:1041-1049
9. Hoieggas A., Fossum E., Reims H., Kjeldsen S.E. Serum uric acid and hemorheology in borderline hypertensives and in subjects with established hypertension and left ventricular hypertrophy. Blood Press 2003;12:104-110.
10. Johnson R. J., Kivlighn S.D., Kim Y.G. et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. Am J Kidney Dis 1999;33:225-234.
11. Kobayashi K Gender difference in determinants of hyperuricemia- The contribution of intra-renal arthropathy/ Kobayashi K, Ohya Y., Yamazato M. / J of Hypertension 2008;26:162
12. Kerkalainen P., Sarlund H., Laakso M. Long-term association of cardiovascular risk factor with impaired insulin secretion and insulin resistance. Metabolism 2000;49:1247-1254.
13. Leyva F., Anker S., Swan J.W. et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. Eur Heart J 1997;18:858-865.
14. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G et al. Relation between serum uric acid and risk cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA Study. Hypertension 2000;36:1076-1078.
15. Weir C.J., Muir S.W., Walters M R, Lees K R Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. Stroke 2003;34:1951-1956

Гіперурикемія – новий фактор ризику серцево-судинних ускладнень

Т.М.Мудрицька, Г.В.Мальченко

Проаналізовано взаємозв'язок серцево-судинних захворювань та гіперурикемії, як частки метаболічного синдрому. Обґрунтовано необхідність первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань за допомогою терапії, яка не містить метаболічно небезпечних антигіпертензивних засобів.

Ключові слова: гіперурикемія, артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром.

Hyperuricemia – a new risk factor of cardiovascular events

T.N.Mudritska, A.V.Malchenko

The analysis of correlation between cardiovascular diseases and hyperuricaemia as component of metabolic syndrome has been performed. The need for primary and secondary prophylaxis of cardiovascular disease with help of safe metabolically antihypertensive therapy has been substantiated.

Keywords: hyperuricemia, hypertension, metabolic syndrome