

Безсимптомна гіперурикемія та її роль у розвитку кардіоваскулярних і метаболічних порушень

Ключові слова:

безсимптомна гіперурикемія, артеріальна гіпертензія, метаболічні порушення, серцево-судинний ризик.

Питання про взаємозв'язок між підвищеним рівнем сечової кислоти (СК), артеріальною гіпертензією (АГ) та іншими метаболічними порушеннями в останні роки привертає все більшу увагу вчених.

Спершу інтерес до вивчення ролі СК був викликаний необхідністю лікування подагри, однак згодом були помічені й інші досить цікаві взаємозв'язки, що можуть виявлятися при безсимптомній гіперурикемії (ГУ).

Повідомлення про можливу роль ГУ як несприятливого чинника в літературі періодично з'являлись, починаючи з 1870 р. Однак встановити взаємозв'язки між ГУ та виникненням супутньої патології через низку причин упродовж довгого часу не вдавалося, більш того, і нині це питання не вирішене.

Навіть сьогодні дані про взаємозв'язок ГУ з кардіоваскулярними ускладненнями залишаються вкрай несистематизованими, розрізненими та суперечливими. До цього часу серед учених немає остаточної згоди щодо ролі підвищеного рівня СК в організмі, тож залишається відкритим питання про необхідність зниження його рівня при станах, відмінних від подагри. Більш того, періодично ставиться питання, який рівень СК взагалі вважати нормальним, а який — підвищеним. Це пов'язано з низкою спостережень, які виявили зв'язок між підвищенням СК, що не виходять за межі норми, та збільшенням ризику виникнення несприятливих серцево-судинних подій. Рівень СК, визнаний на сьогодні нормою, визначали з огляду на роль цієї речовини винятково в розвитку подагри, виходячи з імовірності відкладення кристалів у тканинах. При цьому не було враховано можливий вплив такого рівня СК на інші органи й системи, зокрема на серцево-судинну систему. У наш час з'ясувалося, що такий зв'язок спостерігається при рівнях СК, що перебувають у нормальному або незначно підвищеному діапазоні (від 310 до 330 мкмоль/л, або 5,2 до 5,5 мг/дл) [7, 13]. Багато чинників свідчать про необхідність вивчення цієї проблеми. Наприклад, виявлено кореляцію між концентрацією СК та масою міокарда лівого шлуночка, мікроальбумінурією, пошкодженнями ендотелію та іншими маркерами органного пошкодження [4, 6, 10]. У хворих на ІХС при кожному підвищенні СК на 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) ризик смерті підвищувався на 12 %. Так, в одному з досліджень смертність складала 3,4 % при концентрації СК менше 0,303 ммоль/л, тимчасом як при концентрації понад 0,433 ммоль/л — уже 17,1 %. Причому в жінок (які в нормі мають меншу концентрацію СК до менопаузи) ця залежність була набагато більш вираженою, ніж у чоловіків. Однакове



**О.Я. Бабак,
Д.В. Молодан**

Харківський
національний
медичний
університет

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Молодан Дмитро Володимирович
лікар, аспірант

61039, м. Харків, пр-т Постишева, 2а
Тел. (050) 266-68-35
E-mail: MolodanD@narod.ru

Стаття надійшла до редакції
26 грудня 2011 р.

підвищення концентрації СК призводило до зростання ризику смерті від ІХС у жінок більше, ніж у чоловіків [9].

Окремо слід наголосити на значній і не до кінця зрозумілій ролі ГУ при так званому метаболічному синдромі (МС) [11].

ГУ спочатку була обов'язковим компонентом (поряд з АГ, абдомінальним ожирінням та дисліпопротеїнемією) цього синдрому, але згодом її було виключено з цього визначення. Можливо, це сталося через ще й нині не до кінця зрозумілу роль СК в організмі. Наявні на сьогодні дані дають підстави вважати, що ця речовина є щонайменше маркером органних пошкоджень та, можливо, безпосередньо стосується розвитку МС [3]. Саме тому у 2002 році Американська асоціація клінічних ендокринологів знову запропонувала використовувати СК як один з основних критеріїв МС. Тісний взаємозв'язок між цими двома станами виявляється і в ході проведення клініко-епідеміологічних досліджень, проте його природа та значення ще залишаються не до кінця зрозумілими. У цих дослідженнях зазначається, що концентрація СК достовірно наростає зі збільшенням тяжкості перебігу МС та вираженості патологічних змін. Виявлено тісний взаємозв'язок не лише між ГУ та МС, а й між ГУ та його окремими компонентами (за відсутності МС), які самі по собі є надзвичайно несприятливими чинниками [2]. Наприклад, ГУ виявляють у більш ніж 80 % хворих з гіпертригліцеридемією, а також більш ніж у 30 % хворих, що мають абдомінальне ожиріння. Простежується зв'язок із окружністю талії (що опосередковано свідчить про абдомінальне ожиріння) [1]. Виявлено зв'язки між ГУ та порушенням толерантності до глюкози й цукровим діабетом 2 типу, причому ГУ розглядається як один із ранніх прогностичних маркерів виникнення цих станів, а також МС.

Підвищення вмісту СК спостерігається задовго до появи інших компонентів цього синдрому. МС в осіб із нормальною масою тіла та рівнем СК понад > 10 мг/дл зустрічається в 10 разів частіше, ніж в осіб із рівнем СК < 6 мг/дл (59 і 5,9 % відповідно).

Досить цікавими виглядають також повідомлення про те, що в підлітків, у яких було вперше виявлено АГ, поширеність ГУ складала більше 90 %. Попередні клінічні дані дозволяють зробити припущення, що лікарські засоби, які знижують рівень СК, здатні сприяти нормалізації АГ у них. Одночасно рівні СК були значно нижчими в осіб з контрольної групи та підлітків з ятрогенною або вторинною АГ [14]. ГУ спостерігається у 25–60 % дорослих пацієнтів з нелікованою первинною АГ та поширена серед осіб із прегі-

пертензією, особливо коли наявна мікроальбумінурія.

Результати багатьох досліджень свідчать про те, що корекція ГУ може знижувати загальну та серцево-судинну смертність [5, 8, 10, 13].

Уперше це продемонстровано в дослідженні LIFE, в якому виявлено, що у хворих на АГ та гіпертрофію лівого шлуночка медикаментозне зниження СК в крові може знижувати ризик виникнення кардіоваскулярних ускладнень. У цьому дослідженні, а також у дослідженні GREACE було показано, що при лікуванні АГ препаратами, які, окрім гіпотензивного ефекту, також посилювали екскрецію СК, спостерігали більш виражене покращення контролю АТ, функції нирок, перебігу ІХС та істотніше зниження частоти виникнення серцево-судинних ускладнень. У результаті проведеного аналізу ці ефекти не можна було пояснити тільки антигіпертензивним впливом та корекцією ліпідного спектра крові під дією досліджуваних препаратів. На підставі цього були сформульовані висновки про те, що зниження СК може мати безпосередній вплив на зниження серцево-судинної смертності.

У дослідженнях NHANES I та Heart Protection Study також продемонстровано зв'язок між рівнем ГУ та фатальними ускладненнями серцево-судинних захворювань [12]. У дослідженні RIUMA виявлено, що рівень СК крові слугує предиктором виникнення серцево-судинних захворювань.

Однак природа цих зв'язків та результати досліджень і досі залишаються вкрай неоднозначними, а часом суперечать одне одному. Не лише в окремих наукових роботах, а й у великих популяційних дослідженнях, найвідоміше з яких Фремінгемське дослідження серця, стверджується, що СК не належить до ризик-факторів і її рівень не впливає на прогноз. Частина авторів, котрі повідомляють про відсутність зв'язків між рівнем СК та серцево-судинною смертністю, виходять із того, що рівень СК не був достовірно незалежним від інших факторів ризику серцево-судинної смертності (наприклад, АГ, ниркового пошкодження та ін.). Використання мультиваріантного аналізу даних клініко-епідемічних досліджень для з'ясування, чи є ГУ незалежним кардіоваскулярним ризик-фактором, також не дає змоги стверджувати, що СК є таким. Особливо це стосується зв'язку з АГ. На думку досить значної частини вчених, треба сприймати з обережністю результати тих досліджень, в яких встановлено зв'язок СК з розвитком кардіоваскулярних ускладнень, оскільки багато з них не мали достатнього контролю щодо інших відомих ризик-факторів. Більше того,

висунуто тезу про те, що, коли б СК була фактором ризику, механізм, завдяки якому вона могла би бути причиною виникнення кардіоваскулярних захворювань, мав бути очевидним.

Однак якщо дослідження, проведені на загальній популяції, дають суперечливі результати, то в групах хворих, зібраних за нозологічним принципом, виявляються досить сильні кореляційні зв'язки. Це наводить на думку про те, що роль СК може змінюватись залежно від наявності супутньої патології та порушень обміну речовин. Вона може бути щонайменше прогностичним фактором, і не виключено, що при певних станах ГУ виступає також вагомим патогенетичним чинником, отже, в цих ситуаціях рівень СК потребує корекції. Опосередковано це твердження підтверджують результати низки досліджень, в яких продемонстровано, що навіть після проведення корекції факторів ризику у 13,5 % хворих можна було рекомендувати зниження рівня СК. Смертність у цій групі була набагато вищою, ніж у цілому. При цьому не було знайдено причин із групи факторів ризику серцево-судинних подій (ниркової патології, серцевої недостатності, порушення метаболізму глюкози та ін.), що одночасно могли би бути й не залежними від ГУ факторами ризику несприятливого прогнозу. Таким чином, у цій групі ГУ могла бути самостійним чинником, що несприятливо впливав на серцево-судинну систему [15].

Актуальності темі вивчення ролі СК додає і те, що середні рівні СК в організмі людини зросли з менш ніж 210 мкмоль/л (3,5 мг/дл) в 1920-х до 360–390 мкмоль/л (6,0–6,5 мг/дл) у 1970-х роках, а за 1950–1980 роки з 5 до 6 мг/дл (в середньому в популяції). Спостерігається подальша стійка тенденція до зростання рівнів СК. Також застосування багатьох препаратів, насамперед майже всіх діуретиків, призводить до збільшення концентрації СК.

Усе це відбувається на тлі нерозуміння ролі СК в організмі.

Наявні сьогодні дані не дозволяють рекомендувати медикаментозне зниження рівня СК у крові для профілактики серцево-судинних ускладнень.

Проте існують вагомі підстави вважати, що вивчення ролі цієї речовини в організмі дасть змогу покращити прогноз у певних групах хворих, а можливо, і виробити нові стратегії лікування серцево-судинних захворювань та глибше зрозуміти їх патогенетичні механізми.

Уже сьогодні СК розглядають як фактор серцево-судинного ризику, а при серцево-судинній недостатності — як маркер несприятливого прогнозу. Визначення рівня СК поступово входить у клінічну практику.

Однак, на нашу думку, прогрес у цьому напрямку неможливий без проведення спеціально спланованих довготривалих клінічних досліджень.

Список літератури

1. Abdullah A.R., Hasan H.A., Raigangar V.L. Analysis of the relationship of leptin, high-sensitivity C-reactive protein, adiponectin, insulin, and uric acid to metabolic syndrome in lean, overweight, and obese young females // *Metab. Syndr. Relat. Disord.*— 2009.— Feb — Vol. 7 (1).— P. 17—22.
2. Chang C.H., Chen Y.M., Chuang Y.W. et al. Relationship between hyperuricemia (HUC) and metabolic syndrome (MS) in institutionalized elderly men // *Arch. Gerontol. Geriatr.*— 2009.— Dec — Vol. 49 (Suppl. 2).— P. S46—S49.
3. Chedid R., Zoghbi F., Halaby G. et al. Serum uric acid in relation with the metabolic syndrome components and adiponectin levels in Lebanese university students // *J. Endocrinol. Invest.* — 2011. — Jul—Aug — Vol. 34 (7).— P. e153—e157.
4. Chen C.C., Hsu Y.J., Lee T.M. Impact of elevated uric acid on ventricular remodeling in infarcted rats with experimental hyperuricemia // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*— 2011.— May 27. — Vol. 301 (3).— P. H1107—H1117.
5. Chuang S.Y., Lee S.C., Hsieh Y.T. et al. Trends in hyperuricemia and gout prevalence: Nutrition and Health Survey in Taiwan from 1993—1996 to 2005—2008 // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*— 2011.— Vol. 20 (2).— P. 301—308.
6. Hermida R.C., Chayan L., Ayala D.E. et al. Relationship Between Metabolic Syndrome, Circadian Treatment Time, and Blood Pressure Non-Dipping Profile in Essential Hypertension // *Chronobiol. Int.*—2011.— Jul — Vol. 28 (6).— P. 509—519.
7. Kanbay M., Afsar B., Covic A. Uric acid as a cardiometabolic risk factor: to be or not to be // *Contrib. Nephrol.*— 2011.— May 23. — Vol. 171.— P. 62—67.
8. Karagiannis A., Ganotakis E.S., Paletas K. et al. Assessing The Treatment Effect in Metabolic syndrome without Perceptible diabeTes (ATTEMPT) Collaborative Group // *Curr. Med. Res. Opin.*— 2011.— Aug — Vol. 27 (8).— P. 1659—1668. Epub 2011 Jun Association between the changes in renal function and serum uric acid levels during multifactorial intervention and clinical outcome in patients with metabolic syndrome. A post hoc analysis of the ATTEMPT study.
9. Kawamoto R., Tabara Y., Kohara K. et al. Association between fasting plasma glucose and high-sensitivity C-reactive protein: gender differences in a Japanese community-dwelling population // *Cardiovasc. Diabetol.*— 2011.— Jun 10.— Vol. 10.— P. 51.
10. Neri L., Rocca Rey L.A., Lentini K.L. et al. Joint Association of Hyperuricemia and Reduced GFR on Cardiovascular Morbidity: A Historical Cohort Study Based on Laboratory and Claims Data From a National Insurance Provider.— 2011.— Jul 23.— Vol. 58 (3).— P. 398—408.
11. Pircalaboiu L., Popa S., Puiu I. et al. The metabolic syndrome — new and old data // *Rom. J. Intern. Med.*— 2010.— Vol. 48 (2).— P. 193—203.
12. Poletto J., Harima H.A., Ferreira S.R. et al. Hyperuricemia and associated factors: a cross-sectional study of Japanese-Brazilians // *Cad. Saude. Publica.*— 2011.— Feb — Vol. 27 (2). — P. 369—378.
13. Silbernagel G., Hoffmann M.M., Grammer T.B. et al. Uric acid is predictive of cardiovascular mortality and sudden cardiac death in subjects referred for coronary angiography // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*— 2011.— Jun 22.
14. Stellato D., Morrone L.F., Di Giorgio C. et al. Uric acid: a starring role in the intricate scenario of metabolic syndrome with cardiovascular damage? // *Intern. Emerg. Med.*— 2011.— Aug 13.
15. Wen C.P., David Cheng T.Y., Chan H.T. et al. Is high serum uric acid a risk marker or a target for treatment? Examination of its independent effect in a large cohort with low cardiovascular risk // *Am. J. Kidney Dis.*— 2010.— Aug — Vol. 56 (2).— P. 273—288.

О.Я. Бабак, Д.В. Молодан

Бессимптомная гиперурикемия и её роль в развитии кардиоваскулярных и метаболических нарушений

В обзоре рассмотрены и систематизированы клинические данные современных исследований, посвящённых проблеме бессимптомной гиперурикемии. Проанализирована её причинно-следственная взаимосвязь с развитием ряда патологических состояний (артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, повреждения почек, системного воспаления, атеросклероза, метаболического синдрома и др.). Показано, что повышение уровня мочевой кислоты может быть не только маркером неблагоприятного прогноза, но и возможной причиной развития многих патологических состояний.

O.Ya. Babak, D.V. Molodan

Asymptomatic hyperuricemia and its role in the development of cardiovascular and metabolic disorders

The authors of the review examined and systematized clinical data from recent investigations of the problem of asymptomatic hyperuricemia. The analysis has been performed for its causal relationship with the development of pathological conditions (hypertension, type 2 diabetes, kidney damage, systemic inflammation, atherosclerosis, metabolic syndrome, etc.). It has been shown that increased uric acid levels may not only be a marker of poor prognosis, but also a possible cause of many pathological conditions.