

УДК 616.12-008.331.1-06:616.153.857-06

М.М. Росул, І.В. Бугір, М.О. Корабельщикова, Н.В. Іваньо

ГІПЕРУРИКЕМІЯ ЯК ПРЕДИКТОР СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

Мета – вивчити роль безсимптомної гіперурикемії в механізмах розвитку і прогресування серцево-судинних захворювань та зокрема артеріальної гіпертензії.

Матеріали та методи. Проведено аналіз даних вітчизняної та зарубіжної літератури щодо взаємозв'язку гіперурикемії із серцево-судинними захворюваннями.

Результати. На основі даних багаточисленних досліджень сформульовано докази, які пов'язують сечову кислоту із широким колом кардіоваскулярних розладів, у тому числі з артеріальною гіпертензією, та наведено фактори, які приводять до розвитку та прогресування артеріальної гіпертензії за наявності гіперурикемії.

Висновки. На сьогодні існують беззаперечні докази тісних взаємозв'язків між безсимптомною гіперурикемією та артеріальною гіпертензією й асоційованими з нею станами – атеросклерозом, метаболічним синдромом, ішемічною хворобою серця. При цьому гіперурикемія розглядається як сильний, незалежний предиктор серцево-судинної та загальної смертності в даних хворих.

Ключові слова: сечова кислота, гіперурикемія, артеріальна гіпертензія, серцево-судинні захворювання.

Вступ

За статистичними даними, хвороби системи кровообігу посідають перше місце у структурі захворюваності населення України. Фактично, кожний четвертий пацієнт у нашій країні має серцево-судинну патологію, причому зазначені показники щорічно зростають. Характерним є й те, що саме серцево-судинні захворювання (ССЗ), зокрема ішемічна хвороба серця (ІХС), інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія (АГ) займають провідне місце серед причин смертності населення України. Виходячи з вищевказаного, беззаперечно важливими є дослідження ролі різноманітних факторів, які, можливо, лежать в основі розвитку та погіршують перебіг і прогноз ССЗ. На сьогодні актуальним є вивчення ролі безсимптомної гіперурикемії (ГУ) як незалежного чинника ризику розвитку та прогресування кардіоваскулярних захворювань.

Мета роботи – вивчити роль безсимптомної гіперурикемії в механізмах розвитку і прогресування ССЗ і зокрема АГ; провести аналіз даних вітчизняної та зарубіжної літератури щодо взаємозв'язку ГУ із ССЗ.

Матеріали та методи

Проведено аналіз даних вітчизняної та зарубіжної літератури щодо взаємозв'язку гіперурикемії із серцево-судинними захворюваннями.

Результати дослідження та їх обговорення

Гіперурикемія – часта знахідка в клінічній практиці. До недавнього часу термін «порушення пуринового обміну» переважно асоціювався тільки з терміном «подагра». Взаємозв'язок подагри з кардіоваскулярними захворюваннями і нефропатією неодноразово підтверджувався, але не викликав значної уваги через відносно невелике поширення подагри в популяції. Проте, за даними літератури, розповсюдженість подагри (0,06–3%) значно менша за розповсюдженість безсимптомної ГУ (2–20%) серед дорослого населення [4]. За даними різних досліджень, ГУ спостерігається серед дорослого населення США у 2% випадків, Франції – у 17%, Іспанії – у 7%, Росії – у 19,3%, України – у 15–20%.

На сьогодні значний інтерес до сечової кислоти (СК) пов'язаний із розумінням ролі безсимптомної ГУ як незалежного і модифікованого фактора ризику серцево-судинної захворюваності та смертності, що базується на даних багатьох епідеміологічних та проспективних досліджень [3]. Різні клінічні епідеміологічні дослідження повідомляють про зв'язок між сироватковими рівнями СК і широким колом кардіоваскулярних розладів, що включає АГ, коронарне захворювання, цереброваскулярну хворобу, судинну деменцію, прееклампсію, гостру та хронічну серцеву недостатність [2, 7]. Наявність ГУ передбачає розвиток

асоційованих із ССЗ станів, зокрема, виявлено, що в пацієнтів із порушенням ниркової функції, цукровим діабетом (ЦД) спостерігається більш високий рівень СК, ніж у здоровій популяції. За даними літератури, серед хворих на ЦД 2-го типу більш ніж у 50% виявляється ГУ [12]. Вказується також на виражену асоціацію ГУ з метаболічним синдромом (МС) та його компонентами [14]. Так, окремі компоненти МС (абдомінальне ожиріння, гіпертригліцеридемія, інсулінорезистентність) або їх поєднання виявляються приблизно у 80% хворих на подагру [10]. Пізніше були повідомлені переваги зниження рівня СК у профілактиці ССЗ та їх ускладнень [6, 7, 9]. Отримані дані дають змогу ряду авторів віднести ГУ до вагомих факторів серцево-судинного ризику [3].

Протягом останніх років все більшу увагу дослідників привертає проблема поєднання АГ із порушеннями пуринового обміну. Численні дослідження оцінки кардіоваскулярних факторів ризику вказують на можливий взаємозв'язок між сироватковою концентрацією СК і АГ [3, 7]. За останніми епідеміологічними дослідженнями, частота виявлення ГУ становить у середньому 2–20% у світовій популяції, тоді як серед осіб із АГ частота ГУ набагато вища. Так, у літературі наводяться дані про середню частоту ГУ у хворих на неліковану АГ – 25–60% [17]. Злоякісна гіпертонія теж пов'язана зі значним підвищенням рівнів СК – частота ГУ значно зростає у хворих на тяжку АГ (до 75%) [1]. При цьому увага акцентується не стільки на хворих на подагру, скільки на значно більшу когорту осіб із так званими «безсимптомними» порушеннями пуринового обміну. Частота ж самої АГ значно вища серед хворих на подагру, ніж у загальній популяції, і становить до 50%.

Дані проведених досліджень вказують на тісний зв'язок підвищення рівня СК у сироватці крові з ризиком розвитку АГ у нормотензивних осіб. Відмічено, що стійка ГУ є предиктором підвищеного відносного ризику розвитку гіпертензії протягом 5 років, незалежно від інших факторів ризику [13, 18]. За статистичними даними, ГУ є більш поширеною при первинній гіпертензії, ніж при вторинній. Спостереження, що рівні СК не є підвищеними при вторинній гіпертензії, також знижує вірогідність того, що ГУ є результатом гіпертензії [6]. Заслужує на увагу той факт, що в підлітків з уперше виявленою АГ поширеність ГУ становить понад 90%. Зниження рівня СК у даній популяції інгібіторами ксантиноксидази приводить до зниження артеріального тиску, порівнянного з ефектом основних класів антигіпертензивних препаратів [8].

На сьогодні існує значна кількість даних, які свідчать про важливу роль порушення пуринового обміну в патогенезі АГ. Так, підвищення рівня СК стимулює

активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, оксидативний стрес та асоціюється з ендотеліальною дисфункцією у вигляді тенденції до судинного спазму і значного погіршення ендотелію залежної вазодилатації [7]. Одним із механізмів, завдяки якому ГУ призводить до ендотеліальної дисфункції, є пригнічення синтезу NO, що веде до вазоконстрикції. Цей ефект СК зумовлений її прооксидантними властивостями в умовах зміненого метаболізму, що супроводжується підвищенням генерації вільних радикалів кисню – одних із найпотужніших чинників ушкодження ендотелію [2]. За сучасними уявленнями, саме дисфункції ендотелію відводиться ініціальна роль у розвитку ССЗ: атеросклерозу, АГ, тромбозу, ішемії та порушення мікроциркуляції в різних органах тощо [11].

У подальшому підвищений рівень СК викликає індукцію проліферації гладком'язових клітин судинної стінки (шляхом активації ростових факторів, вазоконстрикторних і прозапальних молекул), потовщення артеріальної стінки, зменшення піддатливості судинної стінки [5, 16]. Також під впливом СК змінюється натрійурез і, як наслідок, розвивається натрій-залежна АГ. Стійка ГУ сприяє підвищенню реабсорбції натрію і води в проксимальних і дистальних каналцях нефронів, що веде до збільшення об'єму циркулюючої крові, підвищення чутливості гладком'язових клітин артеріол до впливу пресорних гормонів (ангіотензину II, катехоламінів) і загального периферичного опору судин, активації симпатичної нервової системи. Отже, ГУ приводить до прогресування АГ, яка, своєю чергою, посилює порушення ниркової гемодинаміки [7, 11].

Тісний взаємозв'язок між ГУ та АГ достатньо чітко простежується у хворих із МС [15, 19]. Сама частота МС в осіб із ГУ дуже висока – понад 60%. АГ є одним із найбільш частих, практично обов'язкових, компонентів МС – частота АГ при МС перевищує 80% [12]. Гіперінсулінемія, яка виникає внаслідок резистентності периферичних тканин до інсуліну, знижує екскрецію нирками СК, а отже, викликає ГУ. Абдомінальне ожиріння призводить до підвищення синтезу СК, шляхом збільшення надходження в печінку жирних кислот. Таким чином, ГУ у хворих із МС носить змішаний характер, а сама ГУ у пацієнтів із АГ може свідчити про наявність інсулінорезистентності, яка, безумовно, асоціюється з підвищенням серцево-судинної захворюваності. У свою чергу, ГУ пов'язана з підвищенням рівня HbA1c і є сильним предиктором розвитку ЦД 2-го типу [17]. Ключова роль СК у розвитку МС очевидна, якщо врахувати вплив СК на функцію ендотелію і регуляцію артеріального тиску. Крім того,

добре відомою є роль безсимптомної ГУ в розвитку нефролітіазу у хворих із МС [2].

Однією з ланок взаємозв'язку між ГУ і МС та АГ може бути активація під впливом СК процесів атерогенезу. Хворі на АГ з ГУ мають у 3–5 разів більший ризик розвитку ІХС чи цереброваскулярних хвороб порівняно з пацієнтами з нормоурікемією. В експериментальних дослідженнях виявлено посилення за наявності ГУ окислення ліпопротеїдів низької щільності і перекисного окислення ліпідів, що відіграє важливу роль в розвитку та прогресуванні атеросклерозу. Також одним із несприятливих ефектів ГУ, який асоціюється з ендотеліальною дисфункцією, є підвищення у хворих агрегаційної та адгезивної здатності тромбоцитів, що може вказувати на підвищення ризику коронарного тромбозу за наявності ГУ у пацієнтів з уже наявними коронарними захворюваннями [5, 16].

Таким чином, СК є не маркером, а активним компонентом у розвитку АГ [1]. Сама ж АГ у більшості випадків перебігає в поєднанні з низкою інших ССЗ. Отже, простежується зачароване коло взаємозв'язку між АГ, підвищеним рівнем СК та ССЗ. Виявлено, що підвищений рівень СК в осіб з есенціальною гіпертензією асоціюється з більш швидким і вираженим вірогідним ураженням органів-мішеней, зокрема, гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ), ущільненням стінок артерій та мікроальбумінурією [9]. Показано, що СК має здатність стимулювати ріст кардіоміоцитів. В експериментальних дослідженнях доведено, що алопуринол має здатність запобігати розвитку ГЛШ при відсутності зниження артеріального тиску [2].

За даними проспективних досліджень, у хворих з АГ із вихідним високим рівнем СК ризик фатальних та нефатальних кардіоваскулярних подій і загальної смертності достовірно вищий, ніж у хворих із вихідним нормальним рівнем СК, що свідчить про важливу роль СК як фактора ризику кардіоваскулярних подій у хворих з АГ.

Цікавими є дані про те, що у хворих з ГУ у разі розвитку АГ вмикаються механізми підтримки рівня ГУ і навіть її наростання внаслідок зниження екскреції уратів нирками, які не залежать від глобальних змін клубочкової фільтрації. До причин такого зниження екскреції СК

нирками при АГ належать: пригнічення секреції уратів через систему транспорту обміну аніонів у каналцях унаслідок підвищення вмісту лактату в плазмі крові, підвищення реабсорбції натрію і води в проксимальних каналцях (виявлено, що реабсорбція СК, натрію і води відбувається за допомогою однієї і тієї ж транспортної системи), а також ниркова ішемія. З вищевказаного випливає, що у взаємовідносинах між АГ та ГУ замикається певне зачароване коло: ГУ приводить до розвитку АГ, а, своєю чергою, АГ унаслідок характерного для неї порушення перешкоджає зниженню ступеня ГУ.

Таким чином, залишається актуальним питання відношення СК до ризику кардіоваскулярних захворювань, що має клінічне значення і є важливим у підтриманні суспільного здоров'я, у тому числі при сприянні лікарів загальної практики – сімейних лікарів. Усвідомлення прогностичної значущості ГУ для осіб групи високого ризику кардіоваскулярних ускладнень зумовлює необхідність скринінгу ГУ в цих пацієнтів, зокрема з ознаками МС.

Висновки

На сьогодні існують безперечні докази тісних клініко-епідеміологічних взаємозв'язків між безсимптомною ГУ та АГ і асоційованими з нею станами – атеросклерозом, МС, ІХС. При цьому ГУ розглядається як сильний, незалежний предиктор серцево-судинної і загальної смертності в даних хворих.

Перспективи подальших досліджень

На теперішній час немає повного розуміння всіх етапів патогенетичного впливу ГУ на розвиток і прогресування ССЗ, тому необхідно продовжувати поглиблені дослідження ролі порушень пуринового обміну в патогенезі серцево-судинної патології. Нині ще немає одностайної думки експертів про необхідність медикаментозного лікування безсимптомної ГУ, у тому числі потребує подальшого вивчення питання можливості зниження ризику летальності від серцево-судинної патології шляхом корекції безсимптомної ГУ.

Література

1. Бильченко А. В. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности / А. В. Бильченко // Здоров'я України. – 2009. – № 8. – С. 46–48.
2. Бильченко А. В. Корекция гиперурикемии как фактора риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности / А. В. Бильченко // Артеріальна гіпертензія – 2011. – № 5. – С. 90–96.
3. Взаємозв'язок гіперурикемії з клінічними, гемодинамічними та метаболічними показниками у хворих на гіпертонічну хворобу / С. М. Коваль, Л. А. Резнік, В. В. Божко [та ін.] // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 6 (8). – С. 25–29.
4. Взаимосвязь артериальной гипертензии, обменных нарушений и уратной нефропатии / А. Н. Бритов, Н. А. Елисеев, А. Д. Деев, И. М. Балкаров // Терапевтический архив. – 2006. – № 5. – С. 41–45.
5. Выбор антигипертензивной терапией больных с артериальной гипертензией и сопутствующими остеоартрозом и гиперурикемией / Н. М. Шуба, Т. Д. Воронова, А. Г. Дубкова [и др.] // Ліки України. – 2014. – № 1 (177). – С. 64–68.
6. Гіперурикемія та сумарний ризик ускладнень у пацієнтів із гіпертонічною хворобою (за даними клінічного дослідження) / С. М. Коваль, В. В. Божко, М. Ю. Пенькова, Л. А. Резнік // Український ревматологічний журнал. – 2010. – № 4. – С. 42–48.
7. Головач И. Ю. Гиперурикемия, подагра и артериальная гипертензия: просто совпадение или закономерное сочетание? / И. Ю. Головач // Здоров'я України. – 2014. – № 4 (35). – С. 59–61.
8. Кобалава Ж. Д. Сечовая кислота – маркер і / або новий фактор ризику розвитку серцево-судинних ускладнень? / Ж. Д. Кобалава, В. В. Толкачова, Ю. Л. Караулова // Русский медицинский журнал – 2002. – № 10. – С. 431–436.
9. Коваль С. Н. Нарушение пуринового обмена и артериальная гипертензия / С. Н. Коваль, В. В. Божко, О. В. Мисниченко // Український ревматологічний журнал. – 2009. – № 4 (38). – С. 75–80.
10. Кравчун П. Г. Терапія хворих на артеріальну гіпертензію з гіперурикемією, метаболічним синдромом і хронічною серцевою недостатністю / П. Г. Кравчун, Д. В. Ольховський, П. П. Кравчун // Здоров'я України. – 2008. – № 3. – С. 52–53.
11. Мочевая кислота – ключевой компонент «кардиоренометаболического континуума» / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, В. В. Толкачева, А. С. Мильто // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7 (4). – С. 38–43.
12. Пузанова О. Г. Гиперурикемия и кардиоваскулярный континуум / О. Г. Пузанова, А. И. Таран // Лікарю-практику. – 2009. – № 3 (15). – С. 45–53.
13. Рудіченко В. М. Гіперурикемія, подагра та артеріальна гіпертензія – клініко-експериментальні паралелі, важливі в діяльності лікаря загальної практики (сімейної медицини) / В. М. Рудіченко // Здоров'я України. – 2010. – № 4 (12). – С. 33–35.
14. Рудіченко В. М. Гіперурикемія, подагра та метаболічний синдром – значимі фактори в діяльності лікаря загальної практики (сімейної медицини) / В. М. Рудіченко // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця. – 2009. – № 2. – С. 180–187.
15. Шуба Н. М. Гиперурикемия – мультиморбидная патология в ревматологии / Н. М. Шуба // Український ревматологічний журнал. – 2013. – № 2 (52). – С. 14–22.
16. Якименко И. Л. Особенности артериальной гипертензии при сочетании с подагрой у мужчин / И. Л. Якименко // Український ревматологічний журнал. – 2014. – №1 (55). – С. 62–65.
17. Haemoglobin A1c, fasting glucose, serum C-peptide and insulin resistance in relation to serum uric acid levels – the Third National Health and Nutrition Examination Survey / H. K. Choi, E. S. Ford // Rheumatology (Oxford). – 2008. – May; Vol. 47 (5). – P. 713–717.
18. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension / P. Verdecchia, G. Schillaci, G. Reboldi [et al.] // The PIUMA Study. Hypertension. – 2000. – № 36. – P. 1072–1078.
19. Serum uric acid levels and risk of metabolic syndrome in healthy adults / P. Ebrahimpour, H. Fakhrzadeh, R. Heshmat [et al.] // Endocr. Pract. – 2008 – Apr.; Vol. 14 (3). – P. 298–304.

Дата надходження рукопису до редакції: 09.03.2016 р.

Гиперурикемия как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний

*М.М. Росул, И.В. Бугир,
М.О. Корабельщикова, Н.В. Иванё*
ГБУЗ «Ужгородский национальный университет»,
г. Ужгород, Украина

Цель – изучить роль бессимптомной гиперурикемии в механизмах развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии.

Материалы и методы. Проведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы о взаимосвязи гиперурикемии с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Результаты. На основании результатов проведенных исследований сформулированы доказательства, связывающие показатель мочевой кислоты с целым рядом кардиоваскулярных расстройств, в том числе с артериальной гипертензией, и представлены факторы, которые приводят к развитию и прогрессированию артериальной гипертензии при наличии гиперурикемии.

Выводы. На сегодня существуют неопровержимые доказательства тесных взаимосвязей между бессимптомной гиперурикемией и артериальной гипертензией, а также ассоциированными с ней состояниями – атеросклерозом, метаболическим синдромом, ишемической болезнью сердца. При этом гиперурикемия рассматривается как сильный, независимый предиктор сердечно-сосудистой и общей смертности у данных больных.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания.

Hyperuricemia as a predictor of cardiovascular diseases

*M.M. Rosul, I.V. Buhir,
M.O. Korabelschikova, N.V. Ivanio*
SHEI «Uzhgorod National University», Uzhgorod, Ukraine

Purpose – to examine the role of asymptomatic hyperuricemia in the mechanisms of development and progression of cardiovascular diseases in general and hypertension in particular.

Materials and methods are to analyze the data of domestic and foreign literature concerning the relation of hyperuricemia and cardiovascular diseases.

The results are based on numerous studies and represent the evidence that uric acid is associated with a wide range of cardiovascular disorders, including hypertension. The factors that contribute to the development and progression of hypertension in the presence of hyperuricemia have also been established.

The conclusions suggest that nowadays there exists an undeniable proof of the close relation between asymptomatic hyperuricemia and hypertension, as well as states which are associated with it: atherosclerosis, metabolic syndrome, coronary heart disease. However, hyperuricemia is viewed as a strong, independent predictor of cardiovascular and general mortality of these patients.

Key words: uric acid, hyperuricemia, hypertension, cardiovascular disease.

Відомості про авторів

Росул Мар'яна Михайлівна – к.мед.н., доц. кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.

Бугір Ірина Василівна – магістрант кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.

Корабельщикова Марина Олександрівна – к.мед.н., доц. кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.

Іваньо Наталія Вікторівна – к.мед.н., доц. кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.