

УДК 611.1-616-002.782

*В.К. Тащук, Мухамед Васек Обейд Аль Салама***КОМОРБІДНІСТЬ, СЕРЦЕВО-СУДИННА ПАТОЛОГІЯ І ЛІКУВАННЯ ГІПЕРУРИКЕМІЇ – ЧИ ЗАПОБІГАЄ ЗАХВОРЮВАННЮ АЛОПУРИНОЛ? (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. Огляд літератури присвячено проблемам коморбідності за поєднання серцево-судинних захворювань і гіперурикемії в співвідношенні з клінічними проявами подагри.

Ключові слова: коморбідність, серцево-судинна патологія, гіперурикемія, подагра.

Проблема коморбідності залишається надзвичайно актуальною в кардіології – в останні роки проводився цикл науково-практичних конференцій «Проблеми коморбідності в кардіології» з визначенням важливості оптимізації фармакотерапії таких хворих під головуванням директора ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, академіка В.М. Коваленка, який вважає цим поняттям не тільки визначення американського лікаря-епідеміолога А.Р. Feinstein про «коморбідність, як наявність додаткової клінічної картини незалежно від основного захворювання, яка завжди відрізняється від основного», а і «наявність нових механізмів розвитку хвороб, додаткової клінічної картини, ускладнень та перебігу, не властивих основній хворобі, а також її суттєвий вплив на якість і тривалість життя» [2]. На сайті Харківської школи під керівництвом директора ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», професора Г.Д. Фадєєнка заакцептований вебінар від грудня 2015 року зазначається як «Сучасні підходи до ведення пацієнтів з коморбідною патологією» і підкреслюється значущість комбінації хвороб у вигляді «сполучених, асоційованих, поєднаних, фонових, з розподілом на стани «коморбідності», «мультикоморбідності», «коморбідних захворювань і станів» з оцінкою різновидів коморбідності – інтерференції (вплив одного захворювання на перебіг іншого), синтропії (закономірне поєднання двох захворювань, що спостерігається чи неможливе поєднання деяких хвороб в одному організмі)» [3].

У публікації з яскравомовною назвою «Гіперурикемія – мультиморбідна патологія в ревматології» професор Н.М. Шуба зазначає [4], що при артеріальній гіпертензії (АГ) збільшення вмісту сечової кислоти (СК) сироватки крові є незалежним предиктором кардіоваскулярних подій, у тому числі – фатальних.

Гіперурикемією вважається межовий рівень СК 6 мг/дл [23] або $\geq 6,8$ мг/дл [9], що розподіляється в гендерному аспекті понад 6,5 мг/дл або $\geq 6,8$ мг/дл у чоловіків [12] і $\geq 5,1$ мг/дл у жінок [11]. Отже, у більшості робіт визнаним є показник гіперурикемії для СК понад 416,4 мкмоль/л (7,0 мг/л) та/або медикаментозна терапія для гі-

перурикемії [15]. Рівень СК, кінцевого продукту розпаду метаболізму пуринових нуклеотидів аденіну та гуаніну (компонентів ДНК і РНК), причинно залучений у патогенез подагри в нормі дорівнює 200-360 і 160-320 мкмоль/л у чоловіків і жінок відповідно [4, 26]. Отже, згідно з дослідженням FAST (the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial) і рекомендаціями EULAR (Європейської ліги проти ревматизму) цільовим є рівень СК у сироватці крові < 357 мкмоль/л [20], оскільки показник є причетним за гіперурикемії до серцево-судинних захворювань (ССЗ) і цукрового діабету 2-го типу (ЦД) [18], збільшується за наявної ішемії міокарда [8] і АГ [17], особливо враховуючи роль ендотеліальних ксантиноксидоредуктаз, продукти яких пов'язані з клітинним диференціюванням, що призводить до адипогенезу та утворення пінистих клітин, до виробництва хемоатрактантів моноцитів протеїну-1, процесів проліферації та міграції, а отже, резистентності до інсуліну та ожиріння [7], і формування метаболічного синдрому (МС). Також показано [28], що при гіперурикемії збільшується ризик ішемічної хвороби серця (ІХС), незалежно від інших факторів ризику, з особливо більш високими показниками смертності від ІХС у жінок. Високий рівень СК у сироватці крові може бути значним і незалежним чинником ризику для АГ та ССЗ, таких як ІХС та серцева недостатність (СН) [31].

Сироватковий рівень СК демонструє значну позитивну кореляцію з вмістом ендотеліну-1, С-реактивного білка, ліпопротеїнів низької щільності, малонового альдегіду, але негативну кореляцію з оксидом азоту і NO/ендотелін-1 співвідношенням та рівнем супероксиддисмутази, що свідчить про ендотеліальну дисфункцію у групі хронічної хвороби нирок (ХХН) у позитивній кореляції з рівнем сироваткової СК та пов'язаними з окиснювальним стресом, запаленням і окисненням ліпідів [33]. Підвищені рівні СК впливають на порушення продукції оксиду азоту/ендотеліальної дисфункції, підвищення судинної жорсткості, активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, підвищення окиснювального стресу, розвитку неадекватних імунних і запальних реакцій, що, у свою чергу, сприяє судинному, серцевому та нирковому фіброзу, пов'я-

заних із ними функціональних порушень, формуванню проявів кардіоренального МС [30].

У доповіді з парадоксальною назвою «МС, гіперурикемія, подагра, ЦД – екліктика внутрішньої медицини?» на Конгресі ревматологів України (2013) професор І.Ю. Головач [1] зазначає, за змішання і з'єднання різних поглядів, проблему існування розбіжності гіперурикемії (МС і кардіоваскулярний ризик) і подагри (деструкція суглобів, тофуси, уратні депозити в тканинах, хронічна ниркова недостатність (ХНН)), робить застереження щодо терміна «неконтрольованої» гіперурикемії, особливості власне подагри, визначає коморбідні стани, асоційовані з гіперурикемією (ожиріння, МС, ЦД, СН, гіперліпідемія, АГ) та зазначає (згідно з NHANES 2007-2008) співвідношення коморбідних станів за наявної/відсутньої подагри з високим розподілом відношенням шансів для АГ (73,9 проти 28,9 %, ВШ 4,19), інфаркту міокарда (ІМ) (14,4 проти 2,9 %, ВШ 2,37), СН (11,2 проти 2,0 %, ВШ 2,68), інсульту (10,4 проти 2,9 %, ВШ 2,02), ЦД (25,7 проти 7,8 %, ВШ 2,36), ожиріння (53,3 проти 32,8 %, ВШ 2,35), ХХН II ст. (ШКФ<60) (71,1 проти 42,1 %, ВШ 1,75).

Дослідженнями останніх років у Швеції [32] визначено згідно з віком і статтю корегованого співвідношення подагри, як маркера коморбідності для ЦД, ССЗ, онкопатології, алкоголізму.

Також виявлений зв'язок між подагрою і розвитком інсульту з коефіцієнтом ризику 1,28 після корекції з урахуванням шкали СНА₂DS₂-Vasc та інших супутніх захворювань [13]. Недарма це питання є надзвичайно актуальним. Так, 2015 року надрукована робота з промовистою назвою «Сечова кислота: друг чи ворог? Сечова кислота і когнітивні функції "Подагра звбиває більше мудрих людей, ніж простих"» [27], оскільки подагра залишається однією з основних проблем охорони здоров'я для 8.300.000 осіб (4% дорослого населення) тільки в Сполучених Штатах [21]. Існує парадоксальна думка, що хоча високі рівні СК є наслідком наявної гіпертензії, високий рівень СК завжди передре розвитку АГ [28]. Підвищена СК може передбачити довгостроковий прогноз пацієнтів з обструктивною коронарною хворобою серця (КХС) (ВШ 2,968, 95 % ДІ: 1,256-7,011, p=0,013) зі значно нижчою виживаністю у пацієнтів із високим рівнем СК, ніж за звичайного вмісту СК за аналізу Каплана-Мейера (79,2 % проти 94,0 %, p<0,001) [5]. У цьому випадку важливо, що СК викликає агрегацію еритроцитів за механізмом зменшення дзета-потенціалу еритроцитів, а еритроцитарні агрегати збільшують в'язкість крові на низьких швидкостях зсуву, що і збільшує ризик атеротромбозу [29]. Доведено, що гіперглікемія, гіпертензія, гіперліпідемія і гіперурикемія є серйозними предикторами виникнення ІМ за ЦД [16].

Гіперурикемія прискорює виникнення та загострення ССЗ через ремоделювання ЛШ, однак як і раніше неясно, чи є гіперурикемія єдиним чинником органічного ремоделювання серця

у хворих на подагру, існує недостатньо даних щодо асоціації між діастолічною функцією ЛШ і подагрою, однак сучасні дослідження доводять вищу поширеність помірної та тяжкої діастолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів з подагрою (23 %, p=0,02) [10]. Визначена залежність при АГ наявності гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) від вмісту СК – з'ясувалось, що ГЛШ більш поширена у хворих на ГХ із гіперурикемією (70,5 порівняно з 42,0 %, p=0,001) [19]. Гіперурикемія пов'язана з артеріальною жорсткістю, порушеннями толерантності до фізичного навантаження і високою смертністю при СН зі збереженою фракцією викиду [22].

Гіперурикемія є незалежним предиктором мікроальбумінурії і дисфункції нирок, навіть у здорових осіб із нормальним АТ, підвищений рівень СК корелює зі зниженням функції нирок, реалізує інтерстиціальне і судинне запалення, а високі рівні СК можуть викликати вазореактивну гіпертензію і, що важливо, у подальшому – нирково-залежну гіпертензію [28], у випадку АГ з гіперурикемією мікроальбумінурія наявна в 54,1 % випадків і в 24,6 % пацієнтів з АГ і нормальним рівнем СК (p=0,001) [19]. У багатовимірній моделі регресійного аналізу Кокса після регулювання для декількох факторів доведено, що тільки вік і гіперурикемія (ВР 1,36) є незалежними факторами ризику розвитку ХХН [14].

Важливим чинником поєднаного перебігу гіперурикемії і кардіальної патології визначено ще один важливий напрямок коморбідності – збільшення внутрішньолікарняної смертності за гіперурикемії проти пацієнтів із серцево-судинною патологією і нормальним рівнем СК (15,9 проти 3,1 %, p<0,001), гіперурикемія є незалежним предиктором внутрішньолікарняної серцево-судинної смертності в багатовимірних дослідженнях (ВР 5,32, 95 % ДІ: 2.46-11.49; p=0,001) [25]. Логічним висновком проведеного аналізу є положення, сформульоване в роботі J.W.Zhang et al. (2014) [6], що СК є сполучною ланкою між нирковою дисфункцією, прозапальними та протромботичними станами у пацієнтів із МС і хворобою коронарних артерій. СК може розглядатися як новий параметр ремоделювання серця і субклінічної дисфункції міокарда при АГ, ідентифікатора пацієнтів із високим ризиком розвитку СН – однак питання, що СК є тільки маркером, а не причинним фактором у патогенезі СН, – залишається [24].

Література

1. Головач І.Ю. Метаболічний синдром, гіперурикемія, подагра, цукровий діабет – екліктика внутрішньої медицини? / І.Ю. Головач // – Режим доступу: <http://www.slideshare.net/golovachirina/ss-44401397>
2. Коваленко В.М. Коморбідність і шляхи раціональної фармакотерапії в ревматології: думка спеціаліста / В.М. Коваленко // Укр. ревматол. ж. – 2014. – № 56 (2). – С. 12-13.
3. Коморбідність і високий кардіоваскулярний ризик – ключові питання сучасної медицини / Г.Д. Фадеєнко, О.С. Гріднев, А.О. Несен [та ін.] // Укр. терапевт. ж. – 2013. – № 1. – С. 102-107. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UTJ_2013_1_19

4. Шуба Н.М. Гіперурикемія – мультиморбідна патологія в ревматології / Н.М. Шуба // Укр. ревматол. ж. – 2013. – № 52 (2). – С. 14-22. – Режим доступу: <http://www.rheumatology.kiev.ua/wp/wp-content/uploads/2013/07/806.pdf?upload>
5. Association between serum uric acid level and the severity of coronary artery disease in patients with obstructive coronary artery disease / J. Yu, J. Han, J. Mao [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl)*. – 2014. – Vol. 127, № 6. – P. 1039-1045.
6. Association of serum uric acid and coronary artery disease in premenopausal women / J.W. Zhang, L.J. He, S.J. Cao [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 9. – P. e106130. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4153543/>
7. Battelli M.G. Xanthine oxidoreductase in atherosclerosis pathogenesis: not only oxidative stress / M.G. Battelli, L. Polito, A. Bolognesi // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 237, № 2. – P. 562-567.
8. Effect of serum uric acid on the positive predictive value of dobutamine stress echocardiography / A. Aribas, H. Akilli, M. Kayrak [et al.] // *Heart and Vessels*. – 2016. – Vol. 31, № 3. – P. 382-389.
9. Effects of xanthine oxidase inhibitors on cardiovascular disease in patients with gout: a cohort study / S.C. Kim, S. Schneeweiss, N. Choudhry [et al.] // *Am. J. Med.* – 2015. – Vol. 128, № 6. – P. 653.
10. Gout, not hyperuricemia alone, impairs left ventricular diastolic function / J.C. Lin, C.L. Lin, M.C. Chen [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2015. – Vol. 17, № 1. – P. 323.
11. Gender distribution of serum uric acid and cardiovascular risk factors: population based study / S.L. Rodrigues, M.P. Baldo, P. Capingana [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2012. – Vol. 98, № 1. – P. 13-21
12. Guerra A.F. Circulating levels of uric acid and risk for metabolic syndrome / A.F. Guerra // *Curr. Diabetes Rev.* – 2015. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26419665>
13. Hyperuricemia and the risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation – could it refine clinical risk stratification in AF? / T.F. Chao, C.J. Liu, S.J. Chen [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 170, № 3. – P. 344-349.
14. Hyperuricemia is a significant risk factor for the onset of chronic kidney disease / A. Toda, Y. Ishizaka, M. Tani [et al.] // *Nephron Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 126, № 1. – P. 33-38.
15. HOMA-IR and the risk of hyperuricemia: A prospective study in non-diabetic Japanese men / K. Nakamura, M. Sakurai, K. Miura [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 106, № 1. – P. 154-160.
16. Mahmoodi M.R. Comparison of conventional risk factors in middle-aged versus elderly diabetic and nondiabetic patients with myocardial infarction: prediction with decision-analytic model / M.R. Mahmoodi, M.R. Baneshi, A. Rastegari // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 6, № 6. – P. 258-266.
17. Mancia G. Hyperuricemia, urate deposition and the association with hypertension / G. Mancia, G. Grassi, C. Borghi // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2015. – № 2. – P. 15-19.
18. Metabolite profiling reveals new insights into the regulation of serum urate in humans / E. Albrecht, M. Waldenberger, J. Krumsiek [et al.] // *Metabolomics*. – 2014. – Vol. 10, № 1. – P. 141-151.
19. Ofori S.N. Serum uric acid and target organ damage in essential hypertension / S.N. Ofori, O.J. Odiya // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2014. № 10. – P. 253-261.
20. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia / T.M. MacDonald, I. Ford, G. Nuki [et al.] // *BMJ Open*. – 2014. – Vol. 4, № 7. – P. e005354.
21. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia / M. Hamburger, H.S. Baraf, T.C. Adamson [et al.] // *European League Against Rheumatism Postgrad. Med.* – 2011. – Vol. 123, № 6. – P. 3-36.
22. Relationship of hyperuricemia with mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction / T. Shimizu, A. Yoshihisa, Y. Kanno [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2015. – Vol. 309, № 7. – P. 1123-1129.
23. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease / C. Borghi, E.A. Rosei, T. Bardin [et al.] // *J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, № 9. – P. 1729-1741.
24. Stevanovic A. Subclinical myocardial dysfunction in hypertensive patients with hyperuricemia / A. Stevanovic, M. Dekleva // *J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, № 1. – P. 23.
25. The association between serum uric acid level and heart failure and mortality in the early period of ST-elevation acute myocardial infarction / E. Gazi, A. Temiz, B. Altun [et al.] // *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* – 2014. – Vol. 42, № 6. – P. 501-508.
26. Uric acid and coronary artery disease: An elusive link deserving further attention / S. Biscaglia, C. Ceconi, M. Malagù [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – In Press. – Режим доступу: https://www.researchgate.net/profile/Simone_Biscaglia/publication/281394786_Uric_acid_and_coronary_artery_disease_An_elusive_link_deserving_further_attention/links/55f9864608aeba1d9f1e7ce5.pdf
27. Uric acid: friend or foe? Uric acid and cognitive function "Gout kills more wise men than simple" / A. DeGiorgi, F. Fabbian, M. Pala [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2015. – Vol. 19, № 4. – P. 640-646.
28. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases / M. Jin, F. Yang, I. Yang [et al.] // *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. – 2012. – № 17. – P. 656-669.
29. Uric acid increases erythrocyte aggregation: Implications for cardiovascular disease / G.D. Sloop, J. K. Bialczak, J.J. Weidman [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2015. – In Press. – Режим доступу: https://www.researchgate.net/publication/284714216_Uric_acid_increases_erythrocyte_aggregation_Implications_for_cardiovascular_disease
30. Uric Acid – key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome / K. Chaudhary, K. Malhotra, J. Sowers [et al.] // *Cardiorenal. Med.* – 2013. – Vol. 3, № 3. – P. 208-220.
31. Uric acid lowering therapy in cardiovascular diseases / M. Volterrani, F. Iellamo, B. Sposato [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.088><http://www.internationaljournalofcardiology.com/inpress?page=1>
32. Wändell P. Gout and its comorbidities in the total population of Stockholm / P. Wändell, A.C. Carlsson, G. Ljunggren // *Prev. Med.* – 2015. – № 81. – P. 387-91. – Режим доступу: https://www.researchgate.net/publication/283260689_Gout_and_its_comorbidities_in_the_total_population_of_Sweden
33. Wang Y. Effects of uric acid on endothelial dysfunction in early chronic kidney disease and its mechanisms / Y. Wang, X. Bao // *Eur. J. Med. Res.* – 2013. – № 18. – P. 26. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3750429/>

**КОМОРБИДНОСТЬ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ И ЛЕЧЕНИЕ
ГИПЕРУРИКЕМИИ – ПРЕДОТВРАЩАЕТ ЛИ ЗАБОЛЕВАНИЕ АЛЛОПУРИНОЛ?
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

V.K. Tashchuk, Mukhamed Vasek Obaid Al Salama

Резюме. Обзор литературы посвящен проблемам коморбидности при сочетании сердечно-сосудистых заболеваний и гиперурикемии в соотношении с клиническими проявлениями подагры.

Ключевые слова: коморбидность, сердечно-сосудистая патология, гиперурикемия, подагра.

**COMORBIDITY, CARDIOVASCULAR PATHOLOGY AND TREATMENT
OF HYPERURICEMIA – DOES ALLOPURINOL PREVENT THE DISEASE?
(REVIEW OF THE REFERENCES)**

V.K. Tashchuk, Mukhamed Vasek Al Salama

Abstract. The bibliographic review is devoted to the problems of comorbidity at the combination of heart disease and hyperuricemia in relation to the clinical manifestations of gout.

Keywords: comorbidity, cardiovascular disease, hyperuricemia, gout.

Higher State Educational Institution of Ukraine “Bukovinian State Medical University” (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.О. Ілашук

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 2 (78). – P. 209-212

Надійшла до редакції 24.03.2016 року