

Мочевая кислота и деменция: патогенный фактор или маркер когнитивного здоровья?

И.Ю. Головач¹, Е.Д. Егудина²

¹ Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

² Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства охраны здоровья Украины», г. Днепр

Резюме. В эпидемиологических исследованиях гиперурикемия была признана независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее мочевая кислота (МК) может иметь и положительное влияние вследствие ее антиоксидантных свойств, которые могут быть особенно актуальны в контексте развития нейродегенеративных заболеваний. В представленном литературном обзоре критически пересмотрены последние данные о взаимосвязи между уровнями МК в сыворотке крови и когнитивными функциями у пожилых людей с акцентом на такие этиологические факторы когнитивных нарушений, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и сосудистая деменция, и на взаимосвязь между МК, деменцией и диетой. Несмотря на значительную неоднородность существующих исследований, в связи с различными характеристиками изучаемых популяций и неоднородными методами оценки когнитивной дисфункции, можно предположить, что сывороточная МК различными путями модулирует когнитивную функцию в соответствии с этиологией деменции. Текущие исследования действительно показывают, что МК может оказывать нейропротективное действие при болезни Альцгеймера и Паркинсона, а гипоурикемия представляет фактор риска для более быстрого прогрессирования нейродегенеративных заболеваний и быть возможным маркером недостаточности питания у таких пациентов. Однако высокие уровни сывороточной МК негативно влияют на течение заболевания при сосудистой деменции. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения физиопатологической роли МК при различных типах деменции и ее клинико-прогностического значения.

Ключевые слова: гиперурикемия, мочевая кислота, когнитивные нарушения, деменция, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, нейродегенеративные заболевания, фактор риска.

Мочевая кислота (МК) является конечным продуктом обмена пуриновых оснований в организме человека, образуемая путем катализа при участии фермента ксантиноксидазы. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (сМК) определяется балансом между количеством потребленных пуринов в диете, почечной экскрецией МК и активностью ксантиноксидазы. Стойкая гиперурикемия определяется повышенными уровнями сМК выше 360 мкмоль/л (6 мг/дл) при повторных измерениях и может привести к депозиции кристаллов моноурата натрия и возникновению такого заболевания, как подагра — ведущей причины воспалительного артрита в развитых странах [9]. Целью лечения подагры, как определено в последних

© И.Ю. Головач, Е.Д. Егудина

международных рекомендациях, является долгосрочное снижение уровней сМК ниже 360 мкмоль/л и ниже 300 мкмоль/л в тяжелых случаях (полиартикулярное поражение, наличие тофусов) [27]. Кроме того, недавние доказательные данные свидетельствуют о том, что эффекты гиперурикемии выходят за рамки классических подагрических проявлений: было продемонстрировано, что пациенты с гиперурикемией имеют повышенный кардиоваскулярный риск (КВР) независимо от других факторов риска, таких как гипертония и диабет [7]. Гиперурикемия, в свою очередь, оценена как возможный независимый фактор КВР, даже когда уровни сМК находятся на высоком нормальном уровне. По этой причине коррекция высоких нормальных уровней сМК имеет решающее

значение для оптимального управления риском сердечно-сосудистых заболеваний [7].

Но, с другой стороны, учитывая важные антиоксидантные свойства МК, поддержание слишком низкого уровня сМК в долгосрочной перспективе может, наоборот, подвергать пациентов с подагрой повышенному окислительному стрессу и связанных с ним расстройств. В частности, были подняты вопросы о предполагаемой обратной связи между уровнем сМК и нейродегенеративными заболеваниями. Также обсуждается, есть ли взаимосвязь между сМК и когнитивной функцией в зависимости от типа деменции (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона или сосудистая деменция). В этом обзоре литературы обобщена современная информация и последние научные сведения о связи между МК и когнитивной функцией, которые оказались весьма противоречивы. Обсуждаются потенциальные механизмы, которые могли бы объяснить это взаимодействие, возможную роль диеты и будущие направления исследований для улучшения текущих знаний.

Мочевая кислота и деменция: результаты крупных эпидемиологических исследований

В нескольких исследованиях изучалось взаимодействие между МК и деменцией. Для данного обзора проводился поиск литературы в базах данных PubMed, Scopus и Embase в период 2009-2019 гг. Ключевые слова, используемые для поиска: мочевая кислота, деменция, когнитивные нарушения; мочевая кислота, болезнь Паркинсона, паркинсонизм; мочевая кислота, болезнь Альцгеймера; мочевая кислота и сосудистая деменция.

Мочевая кислота и болезнь Альцгеймера

В семи крупных когортных исследованиях оценивалось влияние уровня сМК на риск возникновения деменции. Необходимо сразу отметить, что полученные результаты этих исследований противоречат друг другу.

(1) В проспективном исследовании (2009), проведенном у 4618 участников 55 лет (61% женщин, средний возраст \pm стандартное отклонение (SD): $69,4 \pm 8,6$ года со средним \pm SD уровнем сМК $322,3 \pm 80,5$ мкмоль/л), было обнаружено снижение риска деменции у пациентов с более высокими уровнями сМК после корректировки на факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (отноше-

ние рисков (ОР) $0,89$; 95% доверительный интервал (ДИ), $0,80-0,99$; $p=0,030$) [12]. Среди 1724 пациентов, у которых не развилась деменция в течение периода наблюдения (в среднем 11,1 года), авторы наблюдали лучшие когнитивные функции у лиц с более высокими уровнями сМК, что свидетельствует о том, что повышенные уровни сМК связаны с улучшением когнитивных функций и снижением риска развития деменции, независимо от КВР [12].

(2) Среди 814 пациентов (средний возраст 62,0 года), которым была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) и нейропсихологические тесты в рамках кросс-секционного исследования Rotterdam Scan (2013), обнаружена достоверная и статистически значимая связь между гиперурикемией и уменьшением атрофии белого вещества мозга [38]. Эти результаты указывают на потенциальную роль гиперурикемии в стратификации степени когнитивных нарушений. Будущие исследования позволят оценить, может ли изменение уровней сМК повлиять на результаты МРТ со временем.

(3) Исследование, проведенное J.Y. Hong и его коллегами (2015), включало 28 769 пациентов с подагрой и несосудистой (включая болезнь Альцгеймера) и сосудистой деменцией и 14 742 пациента аналогичной контрольной группы (средний возраст $63,5 \pm 9,7$ года для обеих групп) [15]. В течение шестилетнего наблюдения у 1214 пациентов с подагрой и 5905 субъектов без подагры развилась деменция (у 102 и 542 пациентов развилась болезнь Альцгеймера соответственно). После коррекции на возраст, пол и сопутствующие заболевания авторы обнаружили меньший риск развития несосудистой (в том числе болезнь Альцгеймера) деменции (ОР $0,77$; 95% ДИ, $0,72-0,83$; $p < 0,001$) для лиц с гиперурикемией [15]. Снижение риска деменции, связанного с гиперурикемией, вызывает некоторые сомнения относительно реальной необходимости снижения уровня сМК у всех категорий пациентов в связи с ее возможными протективными когнитивными функциями.

(4) Полученные в исследовании J.Y. Hong и соавт. (2015) результаты были подтверждены в другом исследовании N. Lu и соавт. (2016), в котором также участвовали пациенты с подагрой и без. Авторы обследовали

пациентов Великобритании и обнаружили, что относительные риски развития болезни Альцгеймера среди подагрических пациентов составляют 0,76 (95% ДИ, 0,66-0,87) при многомерном и 0,71 (95% ДИ, 0,62-0,80) при одномерном анализе соответственно, что было ниже, чем у пациентов без подагры и с нормоурикемией, — 0,86 (95% ДИ, 0,76-0,97) [25].

(5) Обратная связь между сМК и риском развития болезни Альцгеймера также была подтверждена в метаанализе N. Du и соавт. (2016). Исследователи проанализировали 21 случай-контроль и 3 когортных исследования (всего субъектов, включенных в исследование, — 10 953). Пациенты с болезнью Альцгеймера продемонстрировали более низкие уровни сМК, чем группа контроля (взвешенная разность средних (ВРС) = -0,77 мг/дл; 95% ДИ, 2,28-0,36; $p=0,0002$), а более высокие значения сМК были связаны со значительным снижением риска болезни Альцгеймера (ОР 0,66; 95% ДИ; 0,52-0,85; $p=0,001$), подтверждая гипотезу о нейропротективной роли сМК [11].

(6) Однако в еще одном метаанализе 11 исследований, сравнивающих уровень сМК между пациентами с болезнью Альцгеймера и здоровыми группы контроля (2708 участников), не обнаружено статистически значимой разницы значений этого предполагаемого маркера (среднее абсолютное отклонение (САО) -0,50; 95% ДИ, 1,23-0,22) [8]. Однако авторы отметили значительную неоднородность по отдельным исследованиям и относительно высокий риск систематической ошибки для большинства включенных в исследование по неоднородности в годах публикации, расе, размерах выборки и среднему возрасту.

(7) Недавний метаанализ включал 46 исследований (16 688 участников), касающихся всех причин слабоумия, и 22 исследования, посвященных диагностике болезни Альцгеймера. Проведенный метаанализ обнаружил более низкие значения сМК у пациентов с диагнозом деменции (САО — 0,33 (95% ДИ); $p<0,001$), с более сильной ассоциацией между сМК и болезнью Альцгеймера, по сравнению с пациентами с болезнью Паркинсона (САО — 0,33 (95% ДИ), $p<0,001$ и 0,67 (95% ДИ), $p<0,001$ соответственно). Эти данные могут указывать на нейропротективную роль

МК в когнитивном снижении, демонстрируя более четкую связь с болезнью Альцгеймера. Однако и это утверждение подвергнуто сомнению, так как не было найдено никакой корреляции между краткой шкалой оценки психического статуса (КШОПС) и уровнями сМК ($r=0,08$, $p=0,27$), за исключением подгруппы пациентов с болезнью Паркинсона ($r=0,16$, $p=0,003$) [17].

Мочевая кислота и деменция при болезни Паркинсона

Хотя в более ранних исследованиях не было обнаружено существенных различий в уровнях сМК между пациентами с болезнью Паркинсона и здоровыми людьми [2], нейропротективная роль МК была установлена позже в различных исследованиях. Первый метаанализ, включающий шесть исследований с 33 185 субъектами, выявил снижение частоты возникновения болезни Паркинсона у пациентов с более высокими уровнями сМК (ОР=0,67; 95% ДИ, 0,50-0,91). Анализ подгруппы подтвердил значимую нейропротективную роль сМК, возможно, благодаря ее антиоксидантному эффекту, только у мужчин (ОР=0,60; 95% ДИ, 0,40-0,90) [33].

Недавний метаанализ 7 исследований выявил более низкие значения сМК у пациентов с болезнью Паркинсона, чем в группе контроля (САО — 0,67; 95% ДИ; $p=0,001$). Авторы также зафиксировали положительную корреляцию между уровнями сМК и баллами по шкале краткой оценки когнитивных функций ($r=0,155$; $p=0,003$) [17]. При анализе исследователи не нашли значимой систематической ошибки, и полученные результаты подтверждают положительное влияние сМК на когнитивную функцию при болезни Паркинсона.

Традиционно болезнь Паркинсона считается необратимым расстройством. Однако полученные вышеуказанные результаты свидетельствуют о положительном влиянии сМК на нейродегенеративные процессы и возможность получения обратимых эффектов путем модулирования уровней сМК [17]. В исследовании «случай-контроль», в котором приняли участие 90 214 участников из трех групп, было выделено 388 пациентов с болезнью Паркинсона (202 мужчины и 186 женщин) и продемонстрировано обратную зависимость между сМК и началом болезни Паркинсона только у мужчин ($p=0,049$), но не у женщин ($p=0,44$).

Установление факта связи более высоких показателей сМК с низким риском развития болезни Паркинсона может подтвердить нейрпротективную роль уратов у мужчин и их потенциальное влияние на замедление прогрессирования заболевания [14].

Еще один недавний метаанализ M. Wen с соавт. (2017), которые исследовали 4646 участников (2379 с болезнью Паркинсона и 2267 группы контроля) из 13 исследований, подтвердил, что у пациентов с болезнью Паркинсона уровень сМК ниже, чем у пациентов группы контроля (стандартизированная разность средних 0,49; 95% ДИ (0,67, 0,30); $Z=5,20$; $p<0,001$), без существенной разницы по отношению к возрасту, полу и происхождению. У пациентов со среднепоздним заболеванием и значимыми функциональными ограничениями уровни сМК были значительно ниже, чем у пациентов на ранних стадиях болезни с менее выраженной неврологической симптоматикой ($OR=0,63$; 95% ДИ (0,36, 0,89); $Z=4,64$; $p<0,001$). Эти данные предполагают линейную корреляцию между уровнями сМК и снижением глобальной когнитивной функции [41]. Таким образом, сМК может сыграть ключевую роль в прогнозировании прогрессирования заболевания и клиническом течении.

Кроме того, последние данные подчеркивают, что более высокий уровень сМК может быть связан с меньшей выраженностью немоторных симптомов на ранней стадии болезни Паркинсона, таких как усталость, рассеянность внимания, снижение скорости запоминания и др. ($OШ=0,693$; $p=0,0408$). Эти результаты могут быть связаны с антиоксидантными эффектами сМК у пациентов с болезнью Паркинсона [16], и некоторые авторы предполагают, что модуляция концентраций мочевой кислоты может быть полезна для предотвращения проявлений болезни [16].

Мочевая кислота и сосудистая деменция

Результаты исследований, посвященных ассоциации МК и сосудистой деменции, являются спорными. Так, в исследовании J.Y. Hong с соавт. (2015) обнаружен более низкий риск развития сосудистой деменции у пациентов с подагрой: 210 новых случаев сосудистой деменции у пациентов с гиперурикемией по сравнению с 991 случаем у пациентов без подагры и с нормоурикемией (средний период наблюдения соста-

вил $4,5\pm 2,0$ и $4,4\pm 2,0$ года соответственно; $OR=0,76$; 95% ДИ, 0,65-0,88; $p<0,001$). Авторы выставляли диагноз деменции, используя критерии ICD9-CM, и сопоставили 28 769 пациентов по возрасту и полу со 11 4742 пациентами группы контроля [15].

Метаанализ, проведенный A.A. Khan с соавт. (2016), наоборот, не обнаружил значительной связи между сМК и манифестацией сосудистой/смешанной деменции (CAO — 0,05, 95% ДИ и CAO — 0,19, 95% ДИ соответственно). Также не была установлена корреляция между уровнями сМК и показателями КШОПС [17]. Неоднородность разных исследований, частое использование исследовательского дизайна «случай-контроль» и отсутствие лонгитудинальных результатов с последующим клиническим наблюдением были наиболее значимыми ограничениями и основными источниками возможной систематической ошибки, что привело к гетерогенности выводов.

Популяционное когортное исследование, включающее 1598 субъектов (средний возраст $72,4\pm 4,1$ года, 38,3% мужчин), обозначило заболеваемость деменцией 8,2 на 1000 человеко-лет (100 новых случаев) в течение 10,1 года периода наблюдения. При этом авторы обнаружили высокий риск сосудистой или смешанной деменции у пациентов с более высокими концентрациями сМК ($OR=3,66$; 95% ДИ, 1,29-10,41; $p=0,015$), в то время как уровни сМК не предсказывали начало болезни Альцгеймера ($OR=1,55$; 95% ДИ, 0,92-2,61; $p=0,10$) [20]. Возникновение инсульта во время последующего наблюдения и когнитивные расстройства, связанные с инсультом, могли повлиять на этот риск, демонстрируя обратную зависимость между сМК и развитием сосудистой деменции. Было высказано предположение о повреждающем воздействии сМК на сосудистую систему в противовес ее традиционным антиоксидантным эффектам, играющим протективную роль при нейродегенеративных формах деменции. Исследователи указывают на необходимости проведения тщательной клинической оценки и профилирование факторов риска для стратификации пациентов с высоким риском развития инсульта и сосудистых когнитивных нарушений, которые могут быть частично обусловлены влиянием гиперурикемии.

Мочевая кислота и легкие когнитивные нарушения

Интересно, что связь между сМК и когнитивной функцией существует не только при выраженной деменции, но и на ранних стадиях когнитивного снижения. Однако и эти утверждения являются противоречивыми: если более ранние исследования продемонстрировали защитную роль МК в отношении прогрессирования когнитивных нарушений [13], то более поздние не обнаружили значительного процентного изменения уровня МК в плазме/сыворотке пациентов с легкими когнитивными нарушениями по сравнению с субъектами с нормальной когнитивной функцией [31]. Однако ряд недавних исследований, проведенных в 2016-2017 гг., поддержали теорию о нейропротективной роли МК [39]: значительно более низкие уровни сМК были обнаружены у 58 пациентов, страдающих легкими когнитивными нарушениями, в отличие от 57 пациентов группы контроля ($292,28 \pm 63,71$ мкмоль/л против $322,49 \pm 78,70$ мкмоль/л соответственно; $p < 0,05$). Несмотря на ограниченный размер выборки, это исследование продемонстрировало достоверную положительную корреляцию между оценкой по КШОПС, подтверждающей наличие легких когнитив-

ных нарушений, и низкими уровнями сМК ($p < 0,05$), поддерживая теорию о защитной антидементной роли МК при многомерном логистическом регрессионном анализе (отношение шансов (ОШ)=0,999; 95% ДИ, 0,987-0,999). Исследователи констатировали, что модуляция уровней сМК может быть полезна для предотвращения когнитивной дисфункции [42].

Эти данные были подтверждены в большом перекрестном исследовании, проведенном в китайском сообществе 2102 пожилых пациентов (средний возраст $71,2 \pm 6,6$ года) в период с 2009 по 2010 год. Авторы обнаружили линейное уменьшение распространенности легких когнитивных нарушений пропорционально увеличению концентрации сМК, а ОР составило 1,65 (95% ДИ, 1,12-2,43) и 1,92 (95% ДИ, 1,02-3,35) у мужчин и женщин соответственно для самых высоких уровней сМК [24]. Итак, нейропротективное влияние сМК проявляется задолго до начала клинических симптомов деменции, предполагая двойную пользу с точки зрения снижения риска когнитивных нарушений и клинического улучшения течения манифестной болезни.

В таблице приведены когортные исследования, в которых оценивалась взаимосвязь между МК и риском развития деменции.

Таблица Когортные исследования, оценивающие связь между мочевой кислотой и риском развития деменции

Источник литературы	Тип исследования	Количество пациентов	Длительность	Подтип деменции	Основные результаты
<i>Euser et al., 2009 [12]</i>	Проспективное	7983	11 лет	Болезнь Альцгеймера	Снижение риска деменции на фоне более высокого уровня сМК (ОР=0,89; 95% ДИ, 0,80-0,99; $p=0,030$)
<i>Verhaaren et al., 2013 [38]</i>	Кросс-секционный анализ	814	Не оценивалась	Болезнь Альцгеймера	Значительная связь между гиперурикемией и худшими когнитивными способностями (Z балл разницы -0,28 (-0,48; -0,08))
<i>Hong et al., 2015 [15]</i>	Проспективное	28 769 пациентов с подагрой и 114 742 группы контроля	6 лет	Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция	Более низкий риск развития болезни Альцгеймера (ОР=0,77; 95% ДИ, 0,72-0,83; $p < 0,001$) и сосудистой деменции (ОР=0,76; 95% ДИ, 0,65-0,88; $p < 0,001$) у пациентов с гиперурикемией
<i>Lu et al., 2016 [25]</i>	Проспективное	59 224 пациента с подагрой и 1942 группы контроля	5 лет	Болезнь Альцгеймера	Более высокий риск деменции у пациентов с подагрой (ОР=0,76; 95% ДИ, от 0,66 до 0,87) при многофакторном и 0,71 (95% ДИ, от 0,62 до 0,80) однофакторном анализе
<i>Gao et al., 2016 [14]</i>	Проспективное	90 214 пациентов	34 года	Болезнь Паркинсона	Более низкий риск (0,63 (95% ДИ, 0,35-1,10; $p=0,049$)) развития болезни Паркинсона у мужчин с более высокими цифрами сМК
<i>Latourte et al., 2018 [20]</i>	Проспективное	1598 пациентов	10,1 года	Сосудистая деменция	Значительный риск развития сосудистой или смешанной деменции у пациентов с более высокими цифрами сМК (ОР=3,66; 95% ДИ, 1,29-10,41; $p=0,015$)
<i>Liu et al., 2017 [24]</i>	Проспективное	2012 пациентов	2 года	Легкие когнитивные нарушения (ЛКН)	Уменьшение риска ЛКН с повышением уровня сМК (ОР=1,65 (95% ДИ, 1,12-2,43) и 1,92 (95% ДИ, 1,02-3,35)) для высоких квартилей у мужчин и женщин соответственно

Примечание: сМК — сывороточная мочевая кислота, ОР — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал, ЛКН — легкие когнитивные нарушения.

Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи МК и когнитивной функции

Окислительный стресс

Механизмы, которые опосредуют позитивное влияние МК на когнитивную функцию, до сих пор точно не установлены. Окислительный стресс, по-видимому, играет ключевую роль в патогенезе большинства причин деменции, в частности развития болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. Метаанализ, проведенный M. Schrag с соавт. (2013), показал значительное снижение общей антиоксидантной активности на фоне снижения уровня сМК у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с контрольной группой [31]. Эти результаты недавно были перепроверены и подтверждены: снижение сМК наряду с другими сывороточными антиоксидантами, такими как α - и β -каротин, ликопин, лютеин и витамины А, С и Е, способствует увеличению окислительного стресса у пациентов с болезнью Альцгеймера и другими когнитивными отклонениями [26].

Следует отметить, что у пациентов с болезнью Паркинсона окислительный стресс, вызванный, например, хроническим воздействием токсинов окружающей среды, низким уровнем антиоксидантов в головном мозге или ферментов, поглощающих свободные радикалы, митохондриальной дисфункцией, является одной из ведущих причин нейродегенерации, нарушающих взаимодействие множества нейронных цепей и путей [1].

Кроме того, согласно данным нескольких исследований, антиоксидантные эффекты сМК сходны с таковыми у аскорбата — широко известного антиоксиданта. Уратам присущи следующие антиоксидантные эффекты: мочева кислота действует как прямой поглотитель кислорода и гидропероксидовых радикалов, синглетного кислорода, гемсодержащих оксидантов и способствует образованию стабильных комплексов с ионами железа [40]. Следовательно, можно сделать вывод, что более низкие уровни сМК могут быть ассоциированы со сниженной защитой организма от окислительного стресса, что гипотетически увеличивает риск когнитивной дисфункции. Некоторые авторы обнаружили линейную корреляцию между уровнями сМК и уровнями МК в спинномозговой жидкости (СПЖ) ($r=0,669$; $p=0,001$), а также

связь между нарушением гематоэнцефалического барьера с более высокими уровнями МК в СМЖ ($p=0,028$), что поддерживает гипотезу о влиянии МК на мозг и когнитивную функцию [5]. Интересно, что обратная связь между уровнями МК и развитием болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона была подтверждена посмертно при гистопатологическом анализе корковой и стриарной тканей, подтверждая теорию нейропротективного действия МК [5].

Тем не менее некоторые исследователи предположили, что МК может оказывать и обратное прооксидантное действие, и эта противоположная активность может зависеть от химической микросреды. На самом деле МК может как уменьшать окисление нативных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), так и увеличивать окисление частиц ЛПНП, которые уже окислены, в зависимости от наличия переходных металлов [34].

МК и взаимодействие с β -амилоидом

Продемонстрировано также, что нейротоксическое влияние МК может быть осуществлено путем усиления β -амилоидных эффектов, связанных с болезнью Альцгеймера. В экспериментальных моделях некоторые авторы обнаружили, что инкубация клеток с мочева кислотой в дозе 40 μ M значительно снижала жизнеспособность этих клеток, увеличивала индуцированный амилоидом проапоптотический эффект и β PPAR β/δ экспрессию [10].

В отличие от этого, другие исследователи обнаружили, что более высокие уровни МК снижают неблагоприятные эффекты амилоида β 1-42 — биомаркера когнитивных функций, находящегося в СМЖ, и клинически подтвердили это улучшение, используя данные КШОПС и оценочной шкалы когнитивных функций болезни Альцгеймера (ADAS-cog) в течение периода наблюдения 2,9 года [43]. В целом полученная информация говорит о том, что между МК и А β амилоидом существует тесная связь. Тем не менее точная роль МК в модулировании амилоидных отложений и гистологических аспектах болезни Альцгеймера далеко не полностью расшифрована.

Воспаление, эндотелиальная дисфункция и повреждение сосудов

Еще одна точка соприкосновения между болезнью Альцгеймера и когнитивной си-

стемой, особенно у пациентов с сосудистой деменцией, может быть представлена сосудистым повреждением. Было задокументировано, что повышенные уровни сМК связаны с усилением воспалительного ответа на окислительный стресс, эндотелиальной дисфункцией, сосудистым повреждением и патологическим ремоделированием сосудов, что может объяснить повышенный риск развития сосудистой деменции у некоторых пациентов с гиперурикемией [36].

Воспаление может выступать важным связующим звеном между гиперурикемией и риском развития сосудистой деменции. Некоторые исследования действительно обнаружили положительную корреляцию между более высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ), уровнями интерлейкина (ИЛ)-6 и концентрацией сМК [19], между маркерами воспаления и гиперинтенсивностью белого вещества ($p < 0,01$), меньшим объемом серого вещества ($p = 0,001$) и гиппокампа ($p = 0,01$), которые являются косвенными маркерами атрофии мозга, подтверждая гипотезу о тесной взаимосвязи между повышенными уровнями сМК, воспалением и сосудистой деменцией [30]. Однако прямая связь между гиперурикемией, воспалением и когнитивной дисфункцией была продемонстрирована только недавно. Обнаружено, что снижение МК-связанного воспаления гиппокампа, полученного путем ингибирования сигнальных путей ядерного фактора (NF)- κ B, связано с улучшением когнитивной функции у крыс, и что нокаутированные мыши, таким образом, защищены от когнитивных нарушений. Исследователи также обнаружили значительное увеличение глиоза гиппокампа, связанного с уровнями сМК, как у людей, так и у крыс, однако они не учитывали корреляцию между воспалением и когнитивной дисфункцией у человека [32].

Диета, мочевая кислота и деменция

Диета играет одну из ведущих ролей в возникновении деменции. В недавнем обширном систематическом обзоре V. Solfrizzi с соавт. (2017) показали, что диетические модели и синергетическое действие нутриентов, а не отдельных питательных веществ или продуктов, определяют риск развития деменции и ее более быстрого клинического течения [35]. Приверженность средиземноморской диете или диетическому под-

ходу к лечению артериальной гипертензии (DASH) тесно ассоциируется со сниженным риском возникновения и прогрессирования деменции [35]. Интересно, что оба эти режима питания предполагают высокое потребление фруктов и овощей и ассоциированы со снижением как уровня МК, так и риска развития гиперурикемии [35].

Эти мероприятия, по-видимому, противоречат предположению, что МК оказывает антидементное действие, что значительно затрудняет понимание связи между диетой, МК и когнитивной функцией. Гиперурикемия классически связана с приемом продуктов, богатых пуринами, содержащихся в большом количестве в белках. Однако V. Solfrizzi с соавт. (2017) подчеркнули, что потребление продуктов с высоким содержанием белка не связано с риском развития деменции, но вместо этого указали, что насыщенные жирные кислоты, то есть жиры животного происхождения, коррелируют с деменцией и ее прогрессированием [35]. С другой стороны, некоторые исследования, проведенные в популяциях азиатского происхождения, продемонстрировали, что риск развития гиперурикемии, по-видимому, не связан с диетическим потреблением мяса, а вместо этого зависит от низкого уровня потребления фруктов и овощей, высокого потребления морепродуктов и нездорового режима питания [23].

Таким образом, МК может представлять собой сложный медиатор рациона питания, а не изолированное питательное вещество, влияющее на когнитивные функции. МК может находиться на перекрестке между диетой и физиопатологией развития деменции и в некоторых случаях может просто представлять метаболический маркер комплексного феномена, а не активный посредник, определяющий прогрессирование заболевания. Интересно, что результаты проспективного популяционного исследования сосудистой системы у пожилых людей Упсалы (PIVUS), проведенного у 850 шведских пациентов в возрасте 70 лет, показали, что МК не является независимым медиатором эндотелиальной функции, поскольку подвержена влиянию типа конституции и гормонального фона [37]. Влияние МК на когнитивную функцию также следует интерпретировать в свете этих концепций.

Кроме того, у пожилых пациентов с незначительными когнитивными нарушениями или деменцией именно недостаточность питания часто является проблемой, предопределяющей отдаленные неблагоприятные результаты [6]. Так называемая «анорексия старения», возникающая из-за возрастных перестроек желудочно-кишечного тракта и гормональной регуляции аппетита, является важным механизмом, приводящим к недостаточности питания [18]. С этим состоянием ассоциирован низкий уровень сМК. Гипоурикемия является общепризнанным маркером неполноценного питания, особенно у пациентов, подвергающихся хроническому гемодиализу [3]. Таким образом, предлагаемая связь между низким уровнем сМК и худшей когнитивной функцией, поддерживаемая большинством вышеупомянутых исследований, может отражать наличие недостаточного питания.

Деменция, особенно на поздних стадиях, является общепризнанным фактором риска развития недостаточного питания. Кроме того, есть также некоторые данные, указывающие, что наличие истощения у пожилых людей может влиять на появление когнитивных нарушений и деменции, а также ускорять ее клиническое течение [28]. Будущие исследования, изучающие связь между МК и когнитивной функцией, также должны включить скрининг питания и оценку наличия недостаточности питания в их дизайне для лучшего выяснения, возможна ли обратная связь между сМК и когнитивной функцией у пожилых людей, опосредованная недоеданием/нарушением питания.

Генетические синдромы и снижение когнитивных функций

Тесная связь между сМК и когнитивной функцией может быть также подтверждена наличием связи между некоторыми генетическими аномалиями пуринового метаболизма и неврологическими нарушениями.

Синдром Леша – Нихана — редкое X-сцепленное заболевание, характеризующееся гиперурикемией, подагрой, дистонией, микроцефалией, умственной отсталостью и самотравмирующим поведением, вызванное дефицитом фермента гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазы (HPRT1) и нарушением метаболизма пуринов. Хотя первичная гипотеза связывала повышенный

синтез МК и неврологические симптомы, на самом деле неизвестно, почему некоторые варианты заболевания (с >1% ферментативной активности) не проявляются неврологическими нарушениями и самоповреждениями. Кроме того, в то время как лечение аллопуринолом может успешно управлять подагрой, это не влияет на течение неврологических симптомов, подтверждая теорию, что есть также другие механизмы, опосредующие поражение головного мозга у этих пациентов [4].

Первичная почечная гипоурикемия (ППГУ) является еще одним редким состоянием, характеризующимся повышенным выведением МК, обусловленным сниженной реабсорбцией уратов из-за дефектов генов SLC22A12 или LC2A9, которые кодируют транспортеры уратов hURAT1 и GLUT9 соответственно. ППГУ ассоциирована с низким уровнем сМК (120-180 ммоль/л (2-3 мг/дл)), нефролитиазом и острой почечной недостаточностью, вызванной физическими упражнениями. Несколько авторов установили связь между возникновением неврологических нарушений в виде синдрома задней обратимой энцефалопатии и острой почечной недостаточностью, поддерживая гипотезу о связи между гипоурикемией и нарушениями когнитивной функции [21].

Хотя эти заболевания предполагают наличие наследственной предрасположенности к когнитивным дисфункциям у пациентов с врожденными дефектами синтеза/выведения МК, отсутствуют данные о конкретных влияниях вариантов генов на неврологические проявления и на специфический вклад именно МК.

На рисунке суммированы основные механизмы взаимосвязи МК и когнитивной системы.

Ограничения исследований, приводящие к противоречивым доказательствам

Существуют некоторые ограничения, которые могут частично объяснить противоречивость данных о взаимоотношениях МК и когнитивной функции, в частности о дуалистическом нейропротективном или нейротоксическом действии МК.

Несколько метаанализов сообщают о значительной гетерогенности проведенных исследований, не позволяющей сделать окончательные выводы. Кроме того, боль-

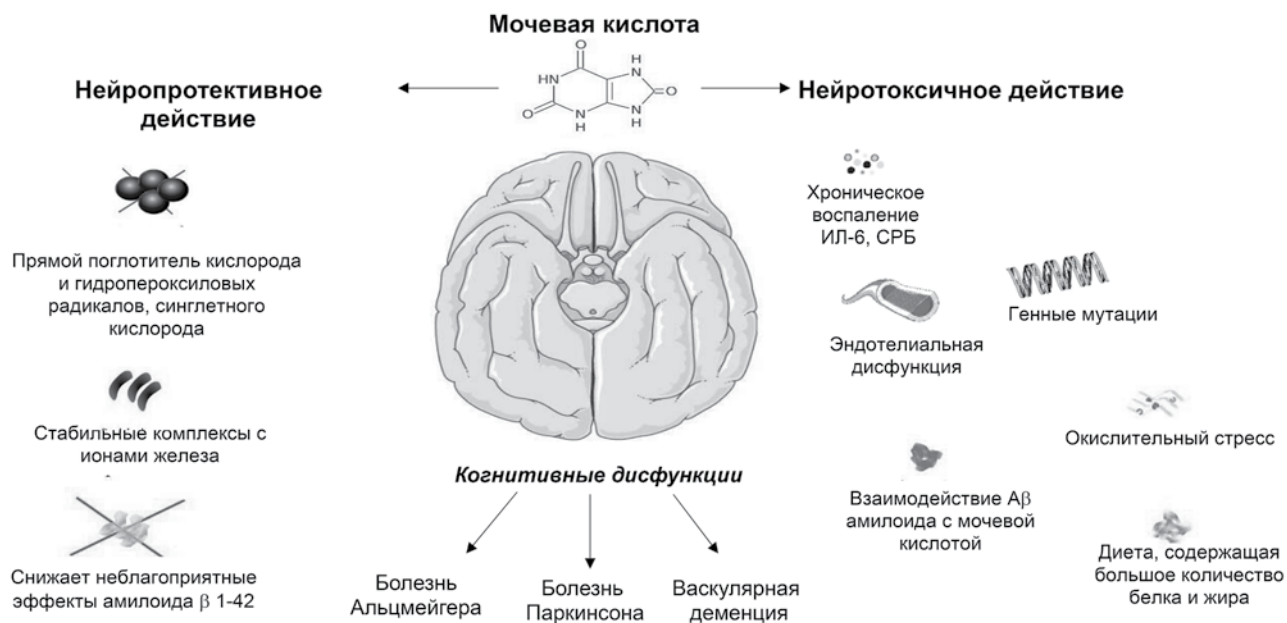


Рисунок Основные механизмы участия мочевой кислоты в физиопатологии различных видов деменции

Большинство исследований являются «случай-контроль» или кросс-секционными, анализирующие непосредственные, немедленные отношения между МК и когнитивной функцией, без специфического лонгитудинального наблюдения [22]. Больше информации можно получить при помощи популяционных исследований с проспективным дизайном, направленным на оценку пациентов без деменции на исходном уровне для анализа влияния различных концентраций МК на когнитивную функцию, где тенденция нейропротекции вырисовывается при длительном наблюдении [17].

Еще одним ограничением, вытекающим из исследований, является то обстоятельство, что диагноз деменции часто оценивается с использованием критериев ICD9-CM и не основывался на стандартизированных клинических и визуализационных (например, МРТ) критериях. Критерии ICD9-CM ограничены опытом врача, а иногда дают только общее определение деменции или снижения когнитивных способностей без конкретного описания подтипа деменции. Это, возможно, очень важный источник предвзятости, учитывая, что деменция часто не диагностируется, когда пациенты оцениваются врачами не гериатрической или неврологической специальности. Немногие исследования изучали когнитивную функцию с использованием стандар-

тизированных шкал (например, КШОПС), представлено также мало информации о потенциальном влиянии сопутствующих заболеваний (например, метаболический синдром, артериальная гипертензия, почечная недостаточность) в отношении сМК и, следовательно, когнитивной функции. Учитывая сложное и тесное взаимодействие между когнитивной функцией, физическим статусом и сопутствующими заболеваниями, было бы интересно изучить специфическое влияние типа питания, например с высоким содержанием МК, у пациентов с различными формами деменции.

На самом деле текущее исследование COPPADIS-2015 (группа пациентов с болезнью Паркинсона в Испании, 2015) оценивает глобальные аспекты пациентов с болезнью Паркинсона, включая коморбидность, биомаркеры и их влияние на когнитивную систему. Завершение исследования ожидается примерно в мае 2022 г. и обеспечит важную информацию о естественном анамнезе и специфических аспектах этого заболевания [29].

Выводы

Взаимоотношения между сМК и когнитивной системой остаются спорным вопросом. Хотя имеющиеся данные подтверждают гипотезу нейропротективного влияния МК

на когнитивну функцію у пацієнтів з болезню Альцгеймера и болезню Паркінсона, а также токсического ефекта у пацієнтів з судистою деменцією, некоторые исследования подрывають эту уверенность. Большинство причин конфликта между результатами обусловлены гетерогенностью исследований и небольшим количеством перспективных исследований. Будущие исследования должны быть направлены на оценку различных уровней сМК, их связи с функцией мозга в долговременной перспективе, потому что наиболее важные эффекты наблюдаются в лонгитудинальных исследованиях. Другие направления исследований в будущем могли бы включать оценку последствий снижения уровня уратов при помощи лечения и потенциальное влияние сопутствующих заболеваний на когнитивную функцию.

Список использованной литературы

- Anderson G., Maes M. Neurodegeneration in Parkinson's disease: Interactions of oxidative stress, tryptophan catabolites and depression with mitochondria and sirtuins // *Mol. Neurobiol.* — 2014. — Vol. 49. — P. 771-783. doi: 10.1007/s12035-013-8554-z.
- Annamaki T., Pohja M., Parviainen T., et al. Uric acid and cognition in Parkinson's disease: A follow-up study // *Parkinsonism Relat. Disord.* — 2011. — Vol. 17. — P. 333-337.
- Beberashvili I., Sinuani I., Azar A., et al. Serum uric acid as a clinically useful nutritional marker and predictor of outcome in maintenance hemodialysis patients // *Nutrition.* — 2015. — Vol. 31. — P. 138-147. doi: 10.1016/j.nut.2014.06.012.
- Bell S., Kolobova I., Crapper L., Ernst C. Lesch-Nyhan Syndrome: Models, Theories, and Therapies // *Mol. Syndromol.* — 2016. — Vol. 7. — P. 302-311. doi:10.1159/000449296.
- Bowman G.L., Shannon J., Frei B., et al. Uric acid as a CNS antioxidant // *J. Alzheimers Dis.* — 2010. — Vol. 19. — P. 1331-1336. doi: 10.3233/JAD-2010-1330.
- Cederholm T., Nouvenne A., Ticinesi A., et al. The role of malnutrition in older persons with mobility limitations // *Curr. Pharm. Des.* — 2014. — Vol. 20. — P. 3173-3177.
- Chang C.C., Wu C.H., Liu L.K. Association between serum uric acid and cardiovascular risk in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The Taiwan I-Lan Longitudinal Aging Study // *Sci. Rep.* — 2018. — Vol. 8. — P. 5234 doi: 10.1038/s41598-018-22997-0.
- Chen X., Guo X., Huang R., et al. Serum uric acid levels in patients with Alzheimer's disease: A meta-analysis. // *PLoS ONE.* — 2014. — Vol. 9. — P. 94084 doi: 10.1371/journal.pone.0094084.
- Dalbeth N., Merriman T.R., Stamp L.K. Gout // *Lancet.* — 2016. — Vol. 388. — P. 2039-2052. — [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00346-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00346-9)
- Desideri G., Gentile R., Antonosante A., et al. Uric Acid Amplifies A-Amyloid Effects Involved in the Cognitive Dysfunction/Dementia: Evidences From an Experimental Model In Vitro // *J. Cell. Physiol.* — 2017. — Vol. 232. — P. 1069-1078. doi: 10.1002/jcp.25509.
- Du N., Xu D., Hou X., et al. Inverse Association Between Serum Uric Acid Levels and Alzheimer's Disease Risk // *Mol. Neurobiol.* — 2016. — Vol. 53. — P. 2594-2599.
- Euser S.M., Hofman A., Westendorp R.G., Breteler M.M. Serum uric acid and cognitive function and dementia // *Brain.* — 2009. — Vol. 132. — P. 377-382. doi: 10.1093/brain/awn316.
- Euser S.M., Irizarry M.C., Raman, R. et al. Plasma urate and progression of mild cognitive impairment // *Neurodegener. Dis.* — 2009. — Vol. 6. — P. 23-28. doi: 10.1159/000170883.
- Gao X., O'Reilly E.J., Schwarzschild M.A., Ascherio A. Prospective study of plasma urate and risk of Parkinson disease in men and women // *Neurology.* — 2016. — Vol. 86. — P. 520-526. doi: 10.1212/WNL.0000000000002351.
- Hong J.Y., Lan T.Y., Tang G.J., et al. Gout and the risk of dementia: a nationwide population-based cohort study // *Arthritis Res. Ther.* — 2015. — Vol. 17. — P. 139.
- Huang X., Ng S.Y., Chia N.S., et al. Serum uric acid level and its association with motor subtypes and non-motor symptoms in early Parkinson's disease: PALS study // *Parkinsonism Relat. Disord.* — 2018. — Vol. 55. — P. 50-54. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.05.010.
- Khan A.A., Quinn T.J., Hewitt J., et al. Serum uric acid level and association with cognitive impairment and dementia: Systematic review and meta-analysis // *Age.* — 2016. — Vol. 38. — P. 16. doi: 10.1007/s11357-016-9871-8.
- Landi F., Calvani R., Tosato M., et al. Anorexia of aging: Risk factors, consequences and potential treatments // *Nutrients.* — 2016. — Vol. 8. — P. 69. doi: 10.3390/nu8020069.
- Latourte A., Perez-Ruiz F., Becker M.A. Inflammation: A possible mechanism for a causative role of hyperuricemia/gout in cardiovascular disease // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2015. — 31 (Suppl. 2). — P. 9-14. doi: 10.1185/03007995.2015.1087980.
- Latourte A., Soumaré A., Bardin T., et al. Uric acid and incident dementia over 12 years of follow-up: A population-based cohort study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2018. — Vol. 77. — P. 328-335 doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210767.
- Latourte A., Bardin T., Richette P. Uric acid and cognitive decline: A double-edge sword? // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2018. — Vol. 30. — P. 183-187. doi: 10.1097/BOR.0000000000000472.
- Lee Y.H., Song G.G., Lee Y.H. Uric acid and incident dementia: A population-based cohort study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2017. — Vol. 77 (9). — P. 6. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212570.
- Li X., Song P., Li J., et al. Relationship between hyperuricemia and dietary risk factors in Chinese adults: A cross-sectional study // *Rheumatol. Int.* — 2015. — Vol. 35. — P. 2079-2089. doi: 10.1007/s00296-015-3315-0.
- Liu M., Wang J., Zeng J., He, Y. Relationship between serum uric acid level and mild cognitive impairment in Chinese community elderly // *BMC Neurol.* — 2017. — Vol. 17. — P. 146. doi: 10.1186/s12883-017-0929-8.
- Lu N., Dubreuil M., Zhang Y., et al. Gout and the risk of Alzheimer's disease: a population-based, BMI-matched cohort study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2016. — Vol. 75. — P. 547-551.
- Mullan K., Cardwell C.R., McGuinness B., et al. Plasma Antioxidant Status in Patients with Alzheimer's Disease and Cognitively Intact Elderly: A Meta-Analysis of Case-Control Studies // *J. Alzheimers Dis.* — 2018. — Vol. 62. — P. 305-317. doi: 10.3233/JAD-170758.

27. Richette P., Doherty M., Pascual E., et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // *Ann. Rheum. Dis.* — 2017. — Vol. 76. — P. 29-42. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209707.
28. Sanders C., Behrens S., Schwartz S., et al. Nutritional status is associated with faster cognitive decline and worse functional impairment in the progression of dementia: The Cache County Dementia Progression Study // *J. Alzheimers Dis.* — 2016. — Vol. 52. — P. 33-42. doi: 10.3233/JAD-150528.
29. Santos-García D., Mir P., Cubo E., et al. COPPADIS Study Group. COPPADIS-2015 (COhort of Patients with PArkinson's DIs ease in Spain, 2015), a global — Clinical evaluations, serum biomarkers, genetic studies and neuroimaging — Prospective, multicenter, non-interventional, long-term study on Parkinson's disease progression // *BMC Neurol.* — 2016. — Vol. 16. — P. 26.
30. Satizabal C.L., Zhu Y.C., Mazoyer B., et al. Circulating IL-6 and CRP are associated with MRI findings in the elderly: The 3C-Dijon Study // *Neurology.* — 2012. — Vol. 78. — P. 720-727. doi: 10.1212/WNL.0b013e318248e50f.
31. Schrag M., Mueller C., Zabel, M., et al. Oxidative stress in blood in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A meta-analysis // *Neurobiol. Dis.* — 2013. — Vol. 59. — P. 100-110. doi: 10.1016/j.nbd.2013.07.005.
32. Shao X., Lu W., Gao F., et al. Uric Acid Induces Cognitive Dysfunction through Hippocampal Inflammation in Rodents and Humans. // *J. Neurosci.* — 2016. — Vol. 36. — P. 10990-11005. DOI 10.1523/JNEUROSCI.1480-16.2016
33. Shen C., Guo Y., Luo W., et al. Serum urate and the risk of Parkinson's disease: Results from a meta-analysis. // *Can. J. Neurol. Sci.* — 2013. — Vol. 40. — P. 73-79.
34. So A., Thorens B. Uric acid transport and disease // *J. Clin. Investig.* — 2010. — Vol. 120. — P. 1791-1799. doi: 10.1172/JCI42344.
35. Solfrizzi V., Custodero C., Lozupone M., et al. Relationships of dietary patterns, foods, and micro- and macronutrients with Alzheimer's disease and late-life cognitive disorders: A systematic review // *J. Alzheimers Dis.* — 2017. — Vol. 59. — P. 815-849. doi: 10.3233/JAD-170248.
36. Tanaka A., Kawaguchi A., Tomiyama H., et al. Cross-sectional and longitudinal associations between serum uric acid and endothelial function in subjects with treated hypertension // *Int. J. Cardiol.* — 2018. — Vol. 272. — P. 308-313. doi:10.1016/j.ijcard.2018.06.017.
37. Ticinesi A., Lauretani F., Ceda G.P., et al. Uric acid and endothelial function in elderly community-dwelling subjects // *Exp. Gerontol.* — 2017. — Vol. 89. — P. 57-63.
38. Verhaaren B.F., Vernooij M.W., Dehghan A., et al. The relation of uric acid to brain atrophy and cognition: The Rotterdam Scan Study // *Neuroepidemiology.* — 2013. — Vol. 41. — P. 29-34. doi: 10.1159/000346606.
39. Wang F., Zhao M., Han Z., et al. Hyperuricemia as a Protective Factor for Mild Cognitive Impairment in Non-Obese Elderly // *Tohoku J. Exp. Med.* — 2017. — Vol. 242. — P. 37-42. doi: 10.1620/tjem.242.37.
40. Waring W.S., Adwani S.H., Breukels O., et al. Hyperuricemia does not impair cardiovascular function in healthy adults // *Heart.* — 2004. — Vol. 90. — P. 155-159. doi:10.1136/hrt.2003.016121.
41. Wen M., Zhou B., Chen Y.H., et al. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: A meta-analysis // *PLoS ONE.* — 2017. — Vol. 12. — P. 0173731. doi: 10.1371/journal.pone.0173731.
42. Xue L., Liu Y., Xue H., et al. Low uric acid is a risk factor in mild cognitive impairment // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* — 2017. — Vol. 13. — P. 2363-2367. doi: 10.2147/NDT.S145812.
43. Ye B.S., Lee W.W., Ham, J.H., et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Does serum uric acid act as a modulator of cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarker related cognitive decline? // *Eur. J. Neurol.* — 2016. — Vol. 23. — P. 948-957. doi: 10.1111/ene.12969.

Надійшла до редакції 25.06.2019 року

URIC ACID AND DEMENTIA: A PATHOGENIC FACTOR OR MARKER OF COGNITIVE HEALTH?

I.Yu. Golovach, Ye.D. Yehudina

Abstract

In epidemiological studies, hyperuricemia was recognized as an independent risk factor for the development of cardiovascular diseases. However, uric acid (UA) can have a positive effect due to its antioxidant properties, which may be particularly relevant in the context of the development of neurodegenerative diseases. In this paper, we critically revise recent data on the relationship between serum UA levels and cognitive functions in the elderly, with emphasis on etiological factors for cognitive impairment, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and vascular dementia, and on the relationship between UA, dementia and diet. Despite the high heterogeneity in existing studies, due to the different characteristics of the studied populations and heterogeneous methods for assessing cognitive dysfunction, it can be concluded that serum UA can modulate cognitive function in various ways according to the dementia etiology. Current research does show that UA can have a neuroprotective effect in Alzheimer's and Parkinson's disease, and hypouricemia is a risk factor for faster progression of neurodegenerative diseases and to be a possible marker of malnutrition in these patients. However, high levels of serum UA adversely affect the course of the disease in vascular dementia. Further studies are needed to clarify the pathophysiological role of UA in various types of dementia and its clinical and prognostic significance.

Keywords: hyperuricemia, uric acid, cognitive impairment, dementia, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, neurodegenerative diseases, risk factor.