

УДК 616.12-008.331.1-092+616-056.52-16

А. Л. Загайко, Т. А. Брюханова, А. И. Шкапо

*Национальный фармацевтический университет*

## ГИПЕРУРИКЕМИЯ КАК ЭЛЕМЕНТ ПАТОГЕНЕЗА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

*Метаболический синдром как мультиморбидная патология имеет многогранный патогенез, во многих звеньях которого принимает участие мочева кислота. Гиперурикемия играет одну из ключевых ролей в процессах воспаления, эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, атерогенеза. Таким образом, избыток уратов при сопутствующем метаболическом синдроме может рассматриваться как независимый фактор сердечно-сосудистого риска. В статье рассмотрены основные аспекты взаимосвязи гиперурикемии и компонентов метаболического синдрома.*

*Ключевые слова:* метаболический синдром; мочева кислота; гиперурикемия; инсулинорезистентность; ожирение

### ВСТУПЛЕНИЕ

Гиперурикемия (ГУ) – повышение уровня мочева кислоты (МК) в сыворотке крови выше 360 мкмоль/л у женщин и выше 420 мкмоль/л у мужчин [5]. Асимптомное повышение уровня МК в сыворотке крови встречается у 5-8 % в популяции, при этом только у 5-20 % из них развивается подагра [8]. В настоящее время это патологическое состояние привлекает пристальное внимание исследователей, что обусловлено ассоциацией повышенного уровня МК с развитием ряда патологий, которые относят к «болезням цивилизации»: ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет. Кроме того, гиперурикемия является независимым фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний и коррелирует с различными поражениями почек.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) лидируют среди причин смертности у мужчин в возрасте моложе 65 лет и занимают второе место у женщин [11]. Высокая распространенность патологий этой нозологической группы требует разработки эффективных методов, которые позволили бы предупреждать их развитие/прогрессирование. Коррекция основных факторов риска ССЗ – метаболических нарушений (ожирение, сахарный диабет 2 типа, атеросклероз и др.), артериальной гипертензии, модификация образа жизни позволяет эффективно контролировать течение и предупреждать их осложнения.

Данные клинических наблюдений и эпидемиологических исследований последних лет позволили

выявить причинно-следственную связь между повышением уровня МК в сыворотке крови и частотой развития ССЗ. Среди причин, влияющих на уровень МК, лидирует метаболический синдром (МС) – совокупность модифицируемых факторов риска развития ССЗ, атеросклероза и сахарного диабета 2 типа (СД 2) [2-3, 7]. Актуальность изучения проблемы МС обоснована высокой распространенностью в популяции и неуклонным ростом заболеваемости с одной стороны, а также увеличением показателей общей смертности (в первую очередь вследствие ССЗ) – с другой. Таким образом, МС является мультидисциплинарной проблемой, а изучение отдельных компонентов его патогенеза и поиск способов их коррекции – важной задачей в сфере медико-фармацевтических наук, решение которой позволит определять прогноз и возможность профилактики осложнений синдрома.

На сегодняшний день данные ряда исследований указывают на роль бессимптомной ГУ в развитии и прогрессировании МС. У пациентов с МС уровень МК равен примерно 0,5-1 мг/дл, что превышает средние значения в популяции. При этом выраженность ГУ зависит от наличия компонентов МС и прямо коррелирует с увеличением их числа. Согласно результатам популяционного исследования уровень МК сыворотки крови увеличивался с 4,6 мг/дл у пациентов без компонентов МС до 5,9 мг/дл у пациентов с наличием трех компонентов МС. При этом уровень МК не увеличивался у пациентов, имеющих более трех компонентов МС [7-8].

Установлено, что сочетание повышенного уровня МК, МС и артериальной гипертензии встречается с частотой до 60 %. В случае антигипертензивной

терапии диуретиками частота встречаемости ГУ при АГ возрастает до 50 %; при резистентной и злокачественной АГ может достигать 75 % [8].

Несмотря на то, что данные ряда эпидемиологических исследований свидетельствуют о корреляционной зависимости ГУ с компонентами МС, эти результаты являются довольно противоречивыми и не могут однозначно указать, какую роль МК играет в патогенезе МС и ассоциированных с ним заболеваний. Поскольку ни один из предполагаемых механизмов повышения уровня МК у этой категории пациентов не доказан, данное научное направление требует дальнейшего более детального изучения.

Следует отметить, что ни в одной из действующих версий рекомендаций по диагностике и лечению МС (International Diabetes Federation (IDF), 2006; Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), второй пересмотр 2009 г.; National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), 2004; ВОЗ, 1998; American Association Of Clinical Endocrinologists (AAACE), 2003) ГУ не включена в кластер проявлений МС и не признана его критерием. Это обусловлено результатами отдельных исследований, в т. ч. Фрамингемского – самого продолжительно действующего исследования по изучению сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития. В нем не было выявлено прямой зависимости между уровнем МК в сыворотке крови и развитием сердечно-сосудистых осложнений после устранения других модифицируемых факторов (АГ, избыточная масса тела).

Однако на сегодняшний день проведен ряд клинико-эпидемиологических исследований, результаты которых достоверно подтверждают корреляцию между концентрацией МК в крови и развитием МС и его компонентов, отражающих выраженность инсулинорезистентности (ИР) – ожирение, триглицеридемия, гиперинсулинемия и гликемия.

Предполагается двойной механизм ассоциации ГУ с ИР: ксантиноксидоредуктаза (основной фермент синтеза МК) является одним из ключевых факторов дифференциации адипоцитов. Данные литературы свидетельствуют о достоверной корреляции ГУ с дисбалансом адипокинов – адипонектина и ретинол-связывающего протеина-4. Гиперпродукция ретинол-связывающего протеина-4 обуславливает нарушение утилизации глюкозы скелетными мышцами и активизирует глюконеогенез в печени, что соответствует ранним стадиям ИР [7, 11].

Кроме того, повышение уровня МК у пациентов с гиперинсулинемией обусловлено способностью инсулина замедлять клиренс МК в проксимальных канальцах почек. При эугликемической гиперинсулинемии усиливается реабсорбция уратов, что, возможно, является главным патогенетическим аспектом в формировании как неконтролируемой подагры, так и АГ у пациентов с гиперинсулинемией и ИР [1-3].

Следует отметить, что исследования, проведенные в этой области, свидетельствуют о высокой частоте встречаемости гиперинсулинемии и ИР у больных с подагрой – 95 % и 76 % соответственно [1]. Это позволяет предположить, что ИР является для больных подагрой облигатным состоянием. Данные ряда исследователей свидетельствуют о влиянии ИР не только на развитие факторов риска, приводящих к ССЗ (увеличение атерогенных фракций липидов, повышение индекса массы тела, СД 2 и др.), но и на течение непосредственно подагры – пациенты с выявленной ИР демонстрировали тенденцию к затяжному течению подагрического артрита.

В ходе крупномасштабного исследования, проведенного в 2013 году, был установлен относительный риск развития МС у пациентов при различных значениях уровня МК в сыворотке крови. В нем приняли участие 7399 пациентов с исходно нормальным уровнем МК и отсутствием МС. Результаты свидетельствуют о том, что при содержании МК на уровне верхней границы референсных значений риск развития МС составляет 1,29 у мужчин и 1,62 у женщин. Относительный риск развития МС при ГУ составляет 1,634-2,67 у мужчин и 1,626-2,14 у женщин. При повышении содержания МК на 1 мг/дл риск возрастает в 1,26 раза у мужчин и в 1,71 раза у женщин [5]. Таким образом, содержание МК в крови напрямую коррелирует с риском возникновения МС и как следствие – его сопутствующих патологий (в том числе ССЗ), что позволяет рассматривать показатели азотистого метаболизма в качестве ранних предикторов возникновения ряда заболеваний, ассоциированных с ИР и МС.

Экспериментально была подтверждена роль МК в развитии ИР. В клиническом исследовании 2011 года было установлено статистически значимое возрастание риска ИР (по индексу HOMA-IR – homeostasis model assessment of insulin resistance) при увеличении содержания МК в сыворотке крови от нижнего к верхнему квартилю: отношение рисков у мужчин составляет 2,51 (95 % ДИ 1,22-5,16), у женщин 1,88 (95 % ДИ 1,06-3,31). Аналогичные результаты были получены Yoo T.W. и соавт. в 2005 году в исследовании с участием 53,477 пациентов по выявлению ассоциации повышения индекса HOMA и увеличения содержания МК в сыворотке крови [4-5].

Еще одним аспектом, подтверждающим взаимосвязь ГУ с ИР, является оценка типа ожирения, характерного для пациентов с повышенным уровнем МК. В исследовании Matsuura F. и соавт. (1998) было продемонстрировано, что пациенты с висцеральным типом ожирения имеют достоверно более высокий уровень МК по сравнению с пациентами, у которых отложения жира локализованы преимущественно подкожно. Как известно, именно висцеральное ожирение коррелирует с синдромом ИР. Кроме того, у паци-

ентов с висцеральным ожирением в сыворотке крови были значительно выше показатели уровня триглицеридов, холестерина и глюкозы натощак, что свидетельствует о более неблагоприятном прогнозе в плане метаболических осложнений. Сопоставимые результаты были продемонстрированы в ряде аналогичных исследований: Vonoga E. и соавт. (1996) – исследование с участием 957 пациентов, в котором было продемонстрировано не только наличие взаимосвязи между сывороточным уровнем МК и висцеральным ожирением, но и прямая корреляция ГУ с триглицеридемией и увеличением риска ССЗ. В исследовании Nikita M. и соавт. (2007) при участии 508 пациентов была доказана прямая корреляция между ГУ и висцеральным типом ожирения, ИР (по индексу НОМА), триглицеридемией и содержанием общего холестерина. Кроме того, была продемонстрирована обратная взаимосвязь между уровнем МК в сыворотке крови и содержанием липопротеинов высокой плотности (антиатерогенная фракция) [5].

Помимо взаимосвязи с ИР ГУ тесно коррелирует с другими составляющими МС: избыточной массой тела, дислипидемией и гипергликемией. Например, в исследовании Puig J. G. и соавт. (2008, Испания), проведенном с участием 503 пациентов, изучалась взаимосвязь между ГУ, МС и уровнем С-реактивного белка (СРБ) [4]. Было установлено, что повышенное содержание МК в сыворотке крови сопровождалось наличием у испытуемых МС и его отдельных компонентов: корреляционная связь между содержанием МК и показателем объема талии (ОТ) составляла не менее 0,455 ( $p < 0,01$ ). При этом ГУ была независимо ассоциирована с показателем СРБ. Схожие результаты были получены в более масштабном исследовании Li C. et al. (2004-2006, Китай), проведенном на 2374 добровольцах. Результаты свидетельствуют о статистически достоверной взаимосвязи между ГУ, ОТ, уровнем АД и содержанием триглицеридов в сыворотке крови. Наиболее значимая корреляция наблюдалась между повышенным содержанием МК-триглицеридов сыворотки крови (0,379) и содержанием МК – показателем ОТ (0,234). Кроме того, была выявлена зависимость между ростом концентрации МК и одновременным увеличением ОТ [2, 11]. Полученные в этих исследованиях результаты демонстрируют, что ГУ на фоне МС усугубляет течение ИР, что, в свою очередь, негативно отражается на состоянии углеводного обмена – у этой категории пациентов наблюдаются более высокие показатели гликемии, гликозилированного гемоглобина, инсулина плазмы. Прогрессирование ИР, в свою очередь, приводит к повышенной реабсорбции уратов в проксимальных почечных канальцах, что замыкает «порочный круг» и стимулирует нарастание тяжести ГУ.

Согласно данным ряда авторов, ИР инициирует активацию ряда патологических каскадов, одним из которых является оксидативный стресс [1, 3, 6]. Ре-

ализация МК провоспалительной и прооксидативной активности подтверждается наличием маркеров воспаления на фоне ГУ: лейкоцитоза, нейтрофилии, интерлейкинов – 1- $\beta$ , 6, 18 (ИЛ-1- $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-18), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), СРБ. Эти данные были подтверждены в крупном клиническом исследовании T. Lyngdoh и соавт. (2011, Швейцария) при участии 6085 пациентов в возрасте от 35 до 72 лет. Согласно результатам ГУ была ассоциирована с повышенной сывороточной концентрацией ИЛ-6, TNF- $\alpha$ , СРБ независимо от ряда факторов – пол, возраст, индекс массы тела. Однако наблюдалась обратная корреляция между повышенным содержанием МК и ИЛ-1- $\beta$ . Это свидетельствует о том, что МК является триггерным фактором развития процесса воспаления [5-6]. Это обусловлено гиперактивацией ксантиноксидазной системы, что приводит к избыточной генерации активных форм кислорода с одновременным угнетением антиоксидантных систем. Дисбаланс про- и антиоксидантных систем приводит к образованию вторичных продуктов, проявляющих провоспалительный и профибриногенный эффекты в отношении гладкомышечных клеток эндотелия сосудистой стенки. Это в конечном итоге приводит к развитию эндотелиальной дисфункции посредством повышения уровня диметиларгинина (ингибитор NO-синтазы), увеличения продукции вазоконстрикторных веществ (ангиотензин II, эндотелин-1, тромбоксан A2, норэпинефрин), усиления инактивации NO активными формами кислорода. Таким образом, ряд патологических процессов: активация воспаления, гиперпродукция свободных радикалов, пролиферативные процессы гладкомышечных клеток сосудистой стенки в итоге приводят к нарушению эластичности сосудов, что влечет за собой формирование АГ, резистентной к антигипертензивной терапии с поражением органов-мишеней (в первую очередь почек, головного мозга, сердца). Ведущая роль МК в формировании АГ на фоне МС подтверждена данными ряда крупномасштабных клинических исследований. Например, по результатам Worksite Treatment Program (2004, США), в котором приняли участие свыше 8 тысяч пациентов, был установлен риск развития кардиоваскулярных осложнений (32 %) при повышении содержания МК на 1 мг/дл у пациентов с контролируемой гипертензией [8, 9-10].

Таким образом, на сегодняшний день ГУ рассматривается как одна из составляющих МС, что подтверждено данными ряда крупномасштабных клинических исследований. Содержание МК в сыворотке крови является важным маркером, определяющим тяжесть и прогноз заболеваний, ассоциированных с МС (в том числе – ССЗ). Углубленное изучение этого научного направления является актуальной и перспективной задачей медико-фармацевтических наук, что позволит в дальнейшем разрабатывать эффективные схемы фармакологической коррекции МС и его

компонентов с позиции влияния на составляющие пуринового обмена.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ  
ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ**

1. Березин А. Е. Прогностическая ценность асимптомной гиперурикемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А. Е. Березин, А. А. Кремзер // Укр. кардіол. журн. – 2013. – № 4. – С. 93-99.
2. Беспалова И. Д. Бессимптомная гиперурикемия как компонент метаболического синдрома / И. Д. Беспалова, В. В. Калужин, Ю. А. Медянцева // Бюл. сибирской медицины. – 2012. – № 3. – С. 14-18.
3. Денисов И. С. Исходы подагры. Обзор литературы. Ч. II. Коморбидные заболевания, риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти при подагре / И. С. Денисов, М. С. Елисеев, В. Г. Барскова // Проблемы практ. ревматол. – 2013. – № 6 (51). – С. 703-710.
4. Недогода С. В. Возможности коррекции гиперурикемии при метаболическом синдроме / [С. В. Недогода, А. С. Саласюк, И. Н. Барыкина и др.] // Мед. совет. – 2014. – № 2. – С. 18-24.
5. Польская И. И. Изучение взаимосвязи подагры и метаболического синдрома / И. И. Польская, И. М. Марусенко // Современная ревматол. – 2011. – № 2. – С. 20-26.
6. Шуба Н. М. Гиперурикемия – мультиморбидная патология в ревматологии / Н. М. Шуба // Укр. ревматол. журн. – 2013. – № 2 (52). – С. 14-22.
7. Baldwin W. Hyperuricemia as a Mediator of the Pro-inflammatory Endocrine Imbalance in the Adipose Tissue in a Murine Model of the Metabolic Syndrome / [W. Baldwin, S. McRae, G. Marek et al.] // DIABETES. – 2011. – Vol. 60. – P. 1258-1269.
8. Billiet L. Review of Hyperuricemia as New Marker for Metabolic Syndrome / L. Billiet, S. Doaty, J. D. Katz, M. T. Velasquez // ISRN Rheumatol. – 2014. – P. 1-7.
9. Cohen E. Hyperuricemia and Metabolic Syndrome: Lessons from a Large Cohort from Israel / [E. Cohen, I. Krause, A. Fraser et al.] // IMAJ. – 2012. – Vol. 14. – P. 676-680.
10. Michio O. Association of urine acidification with visceral obesity and the metabolic syndrome / [O. Michio, K. Tetsuhiro, G. Kayoko et al.] // Endocrine J. – 2011. – Vol. 5 (58). – P. 363-367.
11. Soltani Z. Potential Role of Uric Acid in Metabolic Syndrome, Hypertension, Kidney Injury, and Cardiovascular Diseases: Is It Time for Reappraisal? / Z. Soltani, K. Rasheed, D. R. Kapusta, E. Reisin // Curr. Hypertens. Rep. – 2013. – Vol. 15. – P. 175-181.

**УДК 616.12-008.331. 1-092+616-056.52-16****А. Л. Загайко, Т. О. Брюханова, А. І. Шкапо****ГІПЕРУРИКЕМІЯ ЯК ЕЛЕМЕНТ ПАТОГЕНЕЗУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ**

Метаболічний синдром як мультиморбідна патологія має багатогранний патогенез, у багатьох ланках якого бере участь сечова кислота. Гіперурикемія відіграє одну з ключових ролей у процесах запалення, ендотеліальної дисфункції, інсулінорезистентності, атерогенезу. Таким чином, надлишок уратів при супутньому метаболічному синдромі може розглядатися як незалежний фактор серцево-судинного ризику. Розглянуті основні аспекти взаємозв'язку гіперурикемії і компонентів метаболічного синдрому.

**Ключові слова:** метаболічний синдром; сечова кислота; гіперурикемія; інсулінорезистентність; ожиріння

**UDC 616.12-008.331. 1-092+616-056.52-16****A. L. Zagayko, T. A. Briukhanova, A. I. Shkapo****HYPERURICEMIA AS AN ELEMENT OF THE PATHOGENESIS OF THE METABOLIC SYNDROME**

Metabolic syndrome as multimorbidity pathology has a multifaceted pathogenesis, many parts of which participates uric acid. Hyperuricemia plays a key role in the processes of inflammation, endothelial dysfunction, insulin resistance, atherogenesis. Thus, the excess urates with concomitant metabolic syndrome can be considered as an independent factor of cardiovascular risk. The article describes the main aspects of the hyperuricemia intercommunication with metabolic syndrome.

**Key words:** metabolic syndrome; uric acid; hyperuricemia; insulin resistance; obesity

*Адрес для переписки:*

61002, г. Харьков, ул. Мельникова, 12.

Тел. (факс): 8(057)7063099.

Национальный фармацевтический университет

Поступила в редакцию

19.12.2014 г.