

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.153.857+616.153.426.23]-008.61-074

Т. А. Рожкова, В. А. Амелюшкина, Е. Б. Яровая, Т. И. Коткина, П. П. Малышев, В. Н. Титов

ГИПЕРУРИКЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ ТРИГЛИЦЕРИДОВ. СОЧЕТАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ, СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ, Москва

Повышение уровня мочевой кислоты (МК) – гиперурикемию – нередко выявляют в крови при обследовании пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: артериальной гипертензией, атеросклерозом, сахарным диабетом, метаболическим синдромом и ожирением. Гиперурикемия и гипертриглицеридемия – два независимых фактора риска, особенно артериальной гипертензии. Высокий уровень МК в сочетании с гиперлипопroteinемией фенотипов IIa и IIb отмечен нами у 65% пациентов. У мужчин гиперурикемию выявляли чаще, чем у женщин; достоверное различие медианы и квартилей в группах с повышенным уровнем МК для показателей роста, массы тела, концентрации триглицеридов (ТГ), содержания фракций β-липопротеинов, пре-β-липопротеинов, apoE в сыворотке крови и apoB-100 ЛП, но не apoC-III и апопротеина E в липопротеинах высокой плотности. Повышение содержания в крови ТГ и МК – результат нарушений метаболизма жирных кислот и нуклеотидов при избыточном поступлении субстратов с пищей. Источником фруктозы можно считать фруктозу в сладких напитках. Фруктоза способна повысить уровень МК; катаболизм нуклеотидов находится под регуляторным влиянием фруктозы; дикарбоновые производные могут вызвать повышение уровня МК. Лечение пациентов с гипертриглицеридемией, гиперурикемией и гипергликемией следует начинать со снижения уровня ТГ, диетотерапии и далее, если необходимо, применять гиполлипидемическую терапию фибратами.

Ключевые слова: мочевая кислота, триглицериды

T.A. Rozhkova, V.A. Amelyushkina, Ye.B. Yarovaya, T.I. Kotkina, P.P. Malyshev, V.N. Titov

THE HYPERURICOSURIA IN PATIENTS WITH HIGH CONTENT OF TRIGLYCERIDES: THE COMBINATION OF GENETIC AND ENVIRONMENTAL FACTORS AND TACTICS OF TREATMENT

The increasing of uric acid level (hyperuricosuria) is regularly detected in blood during the examination of patient with such cardiovascular diseases as arterial hypertension, atherosclerosis, diabetes mellitus, metabolic syndrome and obesity. The hyperuricosuria and hypertriglyceridemia are two independent risk factors, especially for arterial hypertension. The higher level of uric acid combined with hyperlipoproteinemia (phenotypes IIa and IIb) was noted in 65% of patients. In males, hyperuricosuria was detected more often than in females. In groups with higher content of uric acid, the significant difference between median and quartiles was determined concerning the indicators of height, body mass, triglycerides concentration, β-lipoprotein fractions content, pre β-lipoprotein fractions content, apolipoprotein E in blood serum and apolipoprotein B=100 lipoproteins, but not both apolipoprotein C=III and apolipoprotein E in lipoproteins of high density. The increase of concentration of triglycerides and uric acid in blood is the outcome of disorder of metabolism of fat acids and nucleotides under surplus intake of substances with food. The fructose of sweet drinks can be considered as the source of fructose. The fructose is capable to increase the concentration of uric acid. The catabolism of nucleotides is under regulatory impact of fructose: dicarboxylic derivatives can provoke increase of uric acid concentration. The treatment of patients with hypertriglyceridemia, hyperuricosuria and hyperglycemia has to begin from decreasing of triglycerides concentration, dietotherapy and further, if it is necessary, to apply the hypolipidemic therapy with fibrates.

Key words: uric acid, triglycerides

Повышенный уровень мочевой кислоты (МК) – гиперурикемию – нередко выявляют в крови при первом обследовании пациентов, в том числе и с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая артериальную гипертензию (АГ), атеросклероз, сахарный диабет, метаболический синдром и ожирение [1, 3]. Не столь редки случаи сочетания высокого уровня триглицеридов (ТГ) с умеренной гиперурикемией [5]. Гиперурикемия и гипертриглицеридемия – это по сути два независимых фактора риска развития патологии сердца и сосудов, особенно АГ; последняя

всегда сочетается с высоким содержанием в плазме крови липопротеинов (ЛП) очень низкой плотности (ЛПОНП), апопротеина (апо)В-100 и низким уровнем холестерина (ХС) в ЛП высокой плотности (ЛПВП). Нарушение каждого из параметров переноса в составе ЛП и поглощения клетками жирных кислот (ЖК) является следствием реже наследственных, генетических факторов, чаще следовых влияний, нарушений биологической функции трофики – функции питания [2, 6]. В последнее время много работ посвящено выяснению причин столь частого повышения содержания МК в крови, которое может быть следствием усиления катаболизма экзогенных пуринов или эндогенной деструкции клеток (ДНК, РНК и АТФ) с развитием постабсорбционной секреции уратов в проксимальных канальцах нефрона, нарушения биологической функции эндозологии (“замусоривание” межклеточной среды) и формирования биологической реакции воспаления,

Для корреспонденции:

Рожкова Татьяна Алексеевна, канд. мед. наук, науч. сотр. отд. возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
Адрес: 12 55 , Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а
Телефон: 414-69-96
e-mail: rozhkova.ta@mail.ru

патофизиологической ретенционной гиперурикемии. Последняя, как правило, сочетается с повышением гидродинамического давления в проксимальном отделе артериального русла, артериального давления (АД) [6]. Нарушения обмена углеводов и ЖК, проявлением чего является гипертриглицеридемия, более чем у 40% пациентов сопровождается гиперурикемия [2, 7–9]. Каковы же причины сочетания нарушения переноса к клеткам ЖК в форме ТГ в составе ЛПОНП и накопления в межклеточной среде МК? Накопление чего является первичным и что происходит вторично и с чего начинать липидологию нормализацию сочетанных нарушений метаболизма ЖК и МК [10]?

Цель настоящей работы – оценить частоту сочетания гипертриглицеридемии и гиперурикемии при амбулаторном (консультативном) приеме пациентов с гиперлипопротеинемией (ГЛП), сопоставить их с иными факторами риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, объяснить возможные причины такого сочетания и определить, с чего начинать профилактику и лечение.

Материалы и методы. В группу для анализа включены 97 пациентов (45 мужчин) в возрасте от 18 до 70 лет, которых отобрали из большой группы пациентов с ГЛП, которые ежедневно проходят обследование при консультативном приеме. Основным критерий отбора – содержание ТГ более 2 ммоль/л; в группе преобладали лица более старшего возраста (медиана 50 лет, квартили 41 и 61 год). Такое распределение определило статистические методы обработки данных: расчет медиан и квартилей, а не средних значений. Пациенты обследованы по установленному алгоритму консультативного приема (клиническая, биохимическая и клиничко-генеалогическая составляющие) для лиц с ГЛП при определении наличия возможного наследственного фактора (первичные ГЛП) и сопутствующих заболеваний с развитием симптоматических, вторичных ГЛП. У обследованных с ГЛП выявлены следующие нарушения: у 52% – патология желчного пузыря (хронический холецистит), у 33% – мочекаменная болезнь и хронический пиелонефрит, у 37,5% – нарушение функции щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, компенсированный гипотиреоз, узловой эутиреоидный зоб, состояния после резекции доли щитовидной железы с терапией гормонами), у 52,8% – сахарный диабет 1-го и 2-го типа, у 65,9% – перенесенный панкреатит в анамнезе и признаки жировой дистрофии поджелудочной железы, по данным ультразвуковой диагностики, у 30,8% – нарушения функции печени. Частота сердечно-сосудистых заболеваний в группе составила: 44,8% – ишемическая болезнь сердца,

13,5% – перенесенный инфаркт миокарда, 18,7% – нарушения ритма сердца, 87,9% – гипертоническая болезнь, 21,9% – атероматоз брахиоцефальных артерий и (или) артерий нижних конечностей. Разные типы ксантом (кожные проявления ГЛП) выявлены у 36,5% пациентов, что можно расценивать как доказательства длительного нарушения обмена ЖК при высоких показателях ТГ. Отягощенная наследственность (ранние проявления сердечно-сосудистых заболеваний у родственников) отмечена у 51%. При сборе анамнеза выяснено, что пациенты не придерживаются диеты, которая необходима при ГЛП [13, 14, 34]. В пище велика доля углеводов, особенно легкоусвояемых, выпечки, высокое содержание ГЛЮ, соков, напитков углеводных и алкогольных, пива. Отмечены употребление большого количества пищи, чаще в вечернее время, высокая доля высококалорийных продуктов животного происхождения.

При биохимическом исследовании определяли содержание в крови ХС, ТГ, ХС ЛПВП, концентрацию аполипопротеинов (апо). Содержание ХС и ТГ измерено спектрофотометрическими ферментативными методами, ХС ЛПВП – прямым фотометрическим методом, С-реактивный белок, апоА-1 и апоВ-100 оценены методом иммунотурбидиметрии, уровень ГЛЮ – гексокиназным методом, МК – в реакции с уриказой, билирубина, креатинина – с использованием унифицированных методов, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, креатинкиназы и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ). Определение всех биохимических анализов выполнено на биохимическом автоматизаторе модели Architect С8000 фирмы Abbott (США). Концентрацию апоЕ и апоС-III определяли методом ракетного иммуноэлектрофореза, фракционный состав ЛП сыворотки крови оценивали методом электрофореза в геле агарозы фирмы Sebia (Франция). Обработка данных проведена с использованием пакетов статистических программ Statistica 6.0 и SPSS 17.0. Поскольку распределение исследуемых показателей существенно отклонялось от нормального, данные представлены в виде медиан и квартилей, а не средних величин. Для сравнения распределений показателей в 1-й (с нормальным уровнем МК) и 2-й (с высоким уровнем МК) группах использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. При анализе таблиц сопряженности 2 × 2 применяли точный двусторонний критерий Фишера.

Результаты и обсуждение. Содержание МК у 47 пациентов с умеренным (4,5 ммоль/л и менее) уровнем ТГ составляло (медиана и квартили) 306 [225–405] ммоль/л, у 49 пациентов с высоким (более 4,5 ммоль/л) уровнем

Таблица 1

Сравнение показателей у пациентов с гипертриглицеридемией при нормальном и повышенном уровне МК

Показатель	1-я группа (n = 24)		2-я группа (n = 54)		Достоверность различий
	среднее ± со (медиана)	мин-макс (квартили)	среднее ± со (медиана)	мин-макс (квартили)	
ХС, ммоль/л	8,13 ± 3,25 (7,23)	3,96 - 17,9 (6,5 - 9,8)	8,49 ± 3,2 (7,7)	4,1 - 17,3 (5,6 - 9,96)	нд
ТГ, ммоль/л	8,28 ± 13,6 (4,03)	1,08 - 63,8 (2,4 - 7,5)	9,87 ± 8,1 (8,27)	0,83 - 39,3 (3,5 - 14,2)	p < 0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,26 ± 0,41 (1,15)	0,56 - 2,43 (1,05 - 1,50)	1,18 ± 0,42 (1,1)	0,47 - 2,11 (0,84 - 1,52)	нд
Хиломикроны, %	5,6 ± 8,1 (0,85)	0 - 28,2 (0 - 8,4)	6,3 ± 8,1 (2,4)	0 - 29,7 (0 - 10,8)	нд
β-ЛП, %	44,8 ± 22,1 (52,2)	0 - 75,0 (27,4 - 62,9)	30,2 ± 21,0 (31,7)	0 - 71,0 (14,3 - 47,0)	p < 0,005
Пре-β-ЛП, %	34,5 ± 21,4 (30,5)	4,8 - 80,5 (16,9 - 55,7)	47,7 ± 23,5 (46,9)	9,8 - 86,0 (25,2 - 70,3)	p < 0,05
-ЛП, %	15,6 ± 4,7 (14,5)	7,9 - 30,7 (12,6 - 18,3)	14,7 ± 6,7 (14,2)	3,3 - 33,9 (10,3 - 17,5)	нд

Примечание. Представлены средние значения, стандартное отклонение, медианы, квартили (25–75%). Сравнение ранговой корреляции групп критерий Манна–Уитни, значение p); со – стандартное отклонение, ХС – холестерин, нд – недостоверно.

Таблица 2

Содержание апопротеинов у пациентов с гипертриглицеридемией при нормальном и повышенном уровне МК

Показатель	1-я группа (n = 24)		2-я группа (n = 54)	
	среднее ± со (медиана)	мин-макс (квартили)	среднее ± со (медиана)	мин-макс (квартили)
ЛП(а), мг/дл	27,4 + 32,7 (12,8)	1,9 - 102,0 (5,8 - 31,7)	16,1 + 20,2 (8,0)	0,8 - 75,6 (3,3 - 20,0)
ЛП-Е общ. *, мг%	8,5 + 6,4 (5,8)	3,2 - 24,0 (4,6 - 9,8)	12,0 + 8,4 (7,9)	2,6 - 33,2 (6,0 - 16,4)
ЛП-Е, мг%	4,2 + 1,98 (3,9)	1,0/9,6 (3,0 - 5,4)	4,3 + 2,5 (4,0)	0,8 - 11,2 (2,8 - 5,4)
ЛП-В:Е**, мг%	4,2 + 7,12 (0,8)	0,2/23,0 (0,4 - 3,0)	7,7 + 7,8 (4,6)	0,2 - 27,8 (1,5 - 11,8)
ЛП-СIII общ, мг%	5,98 + 1,98 (5,9)	3,2/10,6 (4,3 - 7,6)	7,2 + 3,9 (6,45)	2,6 - 25,0 (4,6 - 9,3)
ЛП-СIII, мг%	1,7 + 0,48 (1,7)	1,0/2,6 (1,3 - 2,1)	2,2 + 1,5 (1,9)	0,7 - 9,0 (1,4 - 2,5)
ЛП-В:СIII, мг%	4,3 + 2,1 (3,8)	1,6/9,1 (2,8 - 5,6)	5,2 + 3,8 (4,6)	0,9 - 23,2 (2,8 - 6,9)
АпоА-1, мг%	153,1 + 22,1 (148,0)	127,0/213,0 (137,0 - 172,0)	154,4 + 30,7 (148,5)	112,0 - 239,0 (132,0 - 177,0)
АпоВ, мг%	152,8 + 54,2 (130,0)	90,0/261,0 (117,0 - 188,0)	126,6 + 31,7 (128,0)	68,0 - 203,0 (104,0 - 148,0)

Примечание. Представлены средние значения, медианы, квартили (25–75%). Сравнение ранговой корреляции групп (критерий Манна–Уитни, значение *p*): * – *p* < 0,05, ** – *p* < 0,005; со – стандартное отклонение.

ТГ – 402 [335–475] ммоль/л (*p* = 0,003). В табл. 1 показана прямая достоверная коррелятивная зависимость между содержанием МК и ТГ в плазме крови. Степень урикемии достоверно выше у пациентов с более высоким уровнем ТГ по сравнению с группой с умеренно повышенным уровнем ТГ. Степень гиперурикемии определена и у пациентов с разными фенотипами (типами) ГЛП в двух группах, сформированных по данным электрофореза ЛП в соответствии с классификацией Д. Фредриксона (табл. 2). Высокий уровень МК у обследованных с ГЛП фенотипов II и II б (чистая гиперхолестеринемия и смешанная гиперлипидемия – семейная комбинированная ГЛП) отмечен у 65% пациентов; более 60% обследованных со смешанной ГЛП имели гиперурикемию. Среди более редких пациентов с ГЛП фенотипов (типов) III и V с наиболее высокими цифрами ТГ высокий уровень МК выявлен почти что у 80% (критерий Фишера, *p* = 0,0017). Одновременно отмечена более частая и более выраженная гиперурикемия у мужчин по сравнению с женщинами. Среди мужчин высокое содержание МК отмечено у 89%, а среди женщин – у 51% (достоверность слабая, критерий Фишера, *p* < 0,1).

Далее проведен сравнительный анализ ряда клинико-биохимических показателей в группе пациентов с гипертриглицеридемией при физиологическом содержании МК (1-я группа, уровень МК менее 300 мкмоль/л) и при более высокой концентрации МК (2-я группа, уровень МК более 300 мкмоль/л; табл. 3). Пациентов с повышенным уровнем МК во всей обследованной группе оказалось в 2 раза больше, чем лиц с физиологическими показателями урикемии. При сравнении медиан и квартилей в этих группах по уровню МК (среди лиц с высокими значениями ТГ) не выявлено взаимосвязи с такими факторами, как возраст, уровень систолического и диастолического АД, содержание ХС и ХС ЛПВП, процентному соотношению хиломикронов и α-ЛП, ЛП(а) при электрофорезе, содержанию апоЕ и апоС-III как в сыворотке крови, так и в отдельных классах ЛП. Одновременно получено достоверное различие медианы и квартилей в группах с нормальным и повышенным уровнем МК для таких показателей, как рост и масса тела (избыточная масса тела), концентрация ТГ, процентное содержание фракций β-ЛП, пр-β-ЛП, апоЕ в сыворотке крови и апоВ-100 ЛП, но не апоС-III и апоЕ в ЛПВП и не апоЕ. Это можно расценивать как скрытые генетически

зависимые нарушения, которые спровоцированы избыточным потреблением пищи, усиленной индукцией субстратом; полученные данные отражены в табл. 1–3. Из биохимических и клинических показателей с уровнем урикемии соотносятся только содержание билирубина, активность АСТ, АЛТ, ГГТ, которые отражают средовые воздействия факторов избыточного питания. употребления алкоголя и нарушения функции гепатобилиарной системы. Установлена прямая зависимость между значением индекса массы тела и содержанием в крови ТГ (*r* = 0,34, *p* < 0,001), МК (*r* = 0,22, *p* < 0,01) и глюкозы (*r* = -0,37, *p* < 0,01) по группе в целом и более отчетливая – в подгруппе мужчин: ТГ (*r* = 0,42, *p* < 0,01), МК (*r* = 0,38, *p* < 0,01) и ГЛЮ (*r* = 0,4, *p* < 0,01).

Одновременное повышение содержания в сыворотке крови ТГ и МК наиболее часто является результатом нарушений метаболизма ЖК и нуклеотидов в условиях избыточного поступления с пищей экзогенных субстратов в составе пищи животного происхождения. Пурины являются компонентом животной высокоэнергетичной белковой пищи, катаболитом которых у человека и приматов является МК. При этом не столь легко выявить проявления генетической предрасположенности [2, 5, 9]; фенотипические проявления: концентрацию МК могут контролировать и полигенные механизмы при экспрессии разных генов. Верхний уровень физиологического содержания МК в сыворотке крови составляет 400–420 мкмоль/л. Это близко к максимальной величине растворимости натриевых и калиевых уратов в гидрофильной, водной среде. Если концентрация уратов превышает 500 мкмоль/л, часть МК циркулирует в крови и межклеточной среде в форме микрокристаллов. Когда гиперурикемия является наследственной и появляются симптомы подагры, концентрация МК превышает 800 мкмоль/л и большая часть уратов находится в форме микрокристаллов. Вот у этих-то больных и можно выявить семейную предрасположенность к заболеванию с частотой от 12 до 81% в разных популяциях. Наличие гиперурикемии (порой бессимптомной) отмечено у 25% родственников больных подагрой. По данным ранее проведенных исследований, гиперурикемию имеет 12% взрослого населения США, 17% населения Франции, 7% – Испании, 19,3% – России [5, 8]. Развитие гиперурикемии может происходить после чрезмерных неконтролируемых физических упражнений, после приема алкоголя и после

Клинические, биохимические и физиологические показатели у пациентов с нормальным и повышенным уровнем МК

Показатель	Достоверность различий показателей в группах	1-я группа (n = 24)		2-я группа (n = 54)	
		M ± σ (медиана)	мин.-макс (квартили)	M ± σ (медиана)	мин.-макс. (квартили)
СРБ, мг/дл	нд	0,33 + 0,2 (0,27)	0,06 - 0,8 (0,18 - 0,47)	0,56 + 0,87 (0,27)	0,02 - 5,0 (0,13 - 0,58)
Глюкоза, ммоль/л	нд	7,2 + 4,36 (5,4)	4,3 - 18,3 (4,9 - 6,09)	6,9 + 3,1 (5,6)	4,2 - 18,0 (5,1 - 7,6)
ГГТ, Ед/л	0,0247*	44,3 + 36,9 (31,5)	13,0 - 174,0 (20,0 - 54,0)	82,5 + 105,1 (52,5)	8,0 - 534,0 (29,0 - 81,0)
АСТ, Ед/л	0,0008*	20,2 + 5,6 (19,5)	12,0 - 34,0 (15,5 - 23,0)	28,2 + 14,1 (26,0)	10,0 - 100,0 (20,0 - 32,0)
АЛТ, Ед/л	0,0489*	24,9 + 12,0 (21,0)	7,0 - 54,0 (17,5 - 32,0)	35,4 + 21,0 (34,0)	10,0 - 118,0 (17,0 - 44,0)
Креатинкиназа, Ед/л	нд	99,6 + 82,6 (72,5)	40,0 - 446,0 (62,0 - 112,0)	150,0 + 203,2 (101,0)	31,0 - 1174,0 (62,0 - 160,0)
Билирубин, мкмоль/л	0,0505*	11,1 + 5,9 (9,9)	4,0 - 34,0 (8,4 - 11,8)	13,7 + 6,8 (13,0)	4,9 - 37,0 (9,0 - 17,0)
Креатинин, мкмоль/л	нд	84,2 + 19,5 (80,0)	58,0 - 125,0 (69,5 - 96,0)	89,5 + 19,9 (87,0)	54,0 - 140,0 (75,0 - 109,0)
Щелочная фосфатаза, Ед/л	нд	188,4 + 107,6 (162,0)	79,0 - 504,0 (118,0 - 203,0)	153,1 + 68,6 (128,0)	66,0 - 387,0 (108,0 - 169,0)
Возраст, годы	нд	49,3 + 15,1 (52,0)	12,0 - 70,0 (40,5 - 58,5)	50,8 + 11,6 (52,5)	16,0 - 71,0 (41,0 - 59,0)
Индекс массы тела, м ² /кг	нд	29,5 + 4,2 (28,7)	23,4 - 40,1 (26,4 - 32,2)	30,6 + 4,5 (30,4)	18,5 - 39,9 (27,9 - 32,8)
АД, мм рт. ст.:					
систолическое	0,0884	127,7 + 20,3 (123,5)	98,0 - 180,0 (115 - 137,5)	136,2 + 19,5 (131,0)	100,0 - 175,0 (120,0 - 155,0)
диастолическое	нд	84,0 + 12,0 (85,0)	60,0 - 110,0 (80,0 - 91,0)	85,2 + 11,9 (84,0)	60,0 - 114,0 (80,0 - 92,5)

Примечание. Представлены средние значения, медианы, квартили (25–75%). Сравнение по ранговой корреляции групп (по критерию Манна-Уитни). * – $p < 0,05$.

длительного голодания. Избыточное питание как алиментарный фактор может увеличить частоту подагры у лиц с повышенным материальным достатком, обильным питанием, малоподвижным образом жизни, частым употреблением алкоголя и пищи животного происхождения, однако МК и ТГ являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и механизмы становления гиперурикемии и гипертриглицеридемии рационально вначале рассмотреть отдельно. Все связанное с подагрой можно из обсуждения исключить в связи с отсутствием у пациентов высоких показателей урикемии. Почему же у столь большого числа людей в популяции и более чем у половины пациентов повышено содержание МК в крови?

Умеренную гиперурикемию, которую столь часто можно выявить у пациентов не только с сердечно-сосудистыми заболеваниями, по механизмам развития можно охарактеризовать как продуктивную и ретенционную. Продуктивная гиперурикемия может быть экзогенной и эндогенной. Первая обусловлена постоянно высоким содержанием предшественников уратов (ДНК, РНК, нуклеотиды) в пище. Продуктами с повышенным содержанием субстратов, которые *in vivo* подвергаются катаболизму с образованием МК, являются мясная пища, особенно говядина и субпродукты (печень, почки), икра красная и черная, яйца, безалкогольные сладкие напитки. В некоторых овощах (помидоры, горох, бобы, грибы, цветная капуста, спаржа, шпинат) содержание пуринов и МК также является высоким [5, 8]. Новым субстратом для образования *in vivo* МК можно считать фруктозу, которую применяют в виде кукурузного сиропа и которая составляет основу всех сладких напитков. В США с 1977 по 2004 г. содержание кукурузного сиропа (фруктозы) в составе сладких напитков и выпечки увеличилось с 18 до 42% [24]. Фруктоза как моносахарид и

легкоусвояемый углевод является субстратом для синтеза в гепатоцитах ЖК, их этерификацию в олеиновые ТГ, из которых апоВ-100 формирует ЛПОНП. Длительное нахождение их в крови мы определяем как гипертриглицеридемия или полосу пре-β-ЛП при электрофорезе. Напомним, что поглощение клетками фруктозы не регулировано инсулином; клетки поглощают ее через специфические глюкозные транспортеры ГЛЮТ5, в то время как инсулинзависимыми являются только ГЛЮТ4.

Второй необычной стороной метаболизма фруктозы является ее способность вызывать гиперурикемию [31]. Образование или выведение уратов как продуктов метаболизма (катаболитов) нуклеотидов находится под регуляторным влиянием содержания фруктозы. При метаболизме фруктозы образуются дикарбонильные производные, которые способны инициировать гиперурикемию [22]. И если избыточное потребление фруктозы может быть условием формирования метаболического синдрома, то гиперурикемия является основой этого варианта нарушения метаболизма [26]. Эксперименты показали, что у крыс сочетание в пище повышенного содержания трансформ (афизиологических) ЖК с избытком фруктозы может быть причиной развития микроочагов некроза в паренхиме печени [32]. Добавление кукурузного сиропа (фруктозы) в пищу добровольцам (женщинам с избыточной массой тела) повышает в крови концентрацию МК [23]. В клинических наблюдениях при введении пациентам 70 г фруктозы рег ос максимальное повышение содержания МК и ТГ отмечено через 120 мин. Вызывает гиперурикемию и назначение пациентам цитостатиков, в частности циклоспорина [35]. Ни в одной работе, однако, содержание МК в моче не определено и не сопоставлено с показателем гиперурикемии; не уделено также внимания реабсорбции фруктозы из профильтрованной че-

рез базальную мембрану первичной мочи. Возможно, что гиперурикемия при действии фруктозы в отличие от повышения уровня ТГ является не продуктивной, а ретенционной. Продуктивными являются и гиперурикемические кризы, которые развиваются при синдроме цитолиза, деструкции неоплазированных клеток при терапии цитостатиками рентгенорадиологическими методами [30]. Вторичная умеренная гиперпродукция МК может быть вызвана усиленной гибелью клеток, миелолиферативными заболеваниями, псориазом, приемом лекарственных средств, в частности диуретиков. С 1970-х годов антигипертензивная терапия стала более распространенной и измерение уровня МК стало стандартной процедурой при АГ. Каковы же теоретические основы формирования ретенционной гиперурикемии?

В течение миллионов лет в организме человека и приматов синтезировалась аскорбиновая кислота и МК (при действии уриказы) окисляла ее в аллантиин, который и экскретировался с мочой; микроколичества МК, которые, вероятно, попадали в мочу, полностью реабсорбировались в проксимальных канальцах нефрона [15]. На одной из ступеней филогенеза у приматов и человека произошла мутация “гена аскорбиновой кислоты” и организм человека остался без единственного водорастворимого захватчика (акцептора) активных форм кислорода (АФК). По воле природы далее только у приматов и человека произошла мутация “гена уриказы минус” и у приматов вместо аллантиина стали фильтроваться ураты, которые как и прежде, подвергались полной реабсорбции. МК стала катаболитом, поэтому эпителий проксимальных канальцев сформировал секрецию уратов и процесс постсекреторной реабсорбции. Кроме того, МК при отсутствии аскорбиновой кислоты стала исполнять роль захватчика АФК. В связи с этим при каждом инциденте “замусоривания” межклеточной среды биологическим “мусором” большой молекулярной массы, при формировании биологической реакции воспаления, увеличении продукции нейтрофилами АФК происходит уменьшение секреции уратов и увеличение постсекреторной реабсорбции МК с развитием ретенционной гиперурикемии. После того как МК захватывает АФК, она превращается в физиологический аллантиин. В физиологических условиях более 60% АФК инактивируют именно ураты [27], поэтому при всех патологических процессах, при которых происходит образование “мусора” большой молекулярной массы и формируется биологическая реакция воспаления, всегда срабатывают механизмы ретенционной гиперурикемии и происходит повышение концентрации МК в сыворотке крови [19]. По данным метаанализа (28 141 участник), содержание МК в крови положительно коррелирует с АД, уровнем креатинина и инсулина натощак, показателями теста нарушения чувствительности (резистентности) к инсулину и клиническими проявлениями метаболического синдрома, включая гипертриглицеридемию [34].

Мы полагаем, что при каждом инциденте биологической реакции воспаления и усилении продукции нейтрофилами АФК, при необходимости в инактиваторах АФК (анионах уратов) в проксимальных канальцах нефрона при действии паракринных механизмов происходит уменьшение секреции и увеличение постсекреторной реабсорбции уратов с развитием компенсаторной, ретенционной гиперурикемии. Увеличение содержания МК в сыворотке крови поэтому наиболее часто является маркером активации биологической реакции воспаления. Наличие в проксимальных ка-

нальцах анионных переносчиков уменьшает секрецию и выведение из межклеточной среды анионов уратов взамен на иные анионы: лактат, β -гидроксипутират, анионы мочегонных препаратов, циклоспорин и т. д. с развитием гиперурикемии. Мы полагаем, что одновременно с усилением постсекреторной реабсорбции уратов в проксимальных канальцах нефрона происходит активация и реабсорбция ионов Na, поэтому столь часто формируются ретенционная гиперурикемия и повышение АД [16]. По сути проксимальные канальцы нефрона регулируют как содержание натрия в локальном пуле внутрисосудистой среды, так и инактивацию АФК при формировании ретенционной гиперурикемии [21]. Можно полагать, что сочетание биологической реакции воспаления гиперурикемии и повышение АД является патофизиологической триадой при каждом инциденте биологической реакции воспаления независимо от ее этиологии. Повышение содержания МК в детском возрасте может быть предиктором формирования АГ у взрослых.

Действие избытка АФК разнообразно и всегда нежелательно; исходя из становления биологических структур и функций на разных ступенях филогенеза, одним из ранних нефизиологических действий АФК явилось инактивация оксида азота (NO) – гуморального медиатора, который инициирует функцию локальных перистальтических насосов в паракринных сообществах клеток – в клетках артериол мышечного типа. Результатом этого является превращение NO в пероксинитрит (ONOO⁻) и нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, т. е. нарушение кровообращения на уровне паракринных сообществ клеток [17]. Это и определяет патогенетическую связь компенсаторной гиперурикемии с патологией периферических артерий [18, 29], дистального отдела артериального русла [4]. Намного позже в филогенезе при формировании замкнутой системы кровообращения и локального пула внутрисосудистой среды нарушение эндотелийзависимой вазодилатации стало причиной увеличения периферического сопротивления кровотоку и повышения гидродинамического давления в проксимальном отделе артерий эластического типа, т. е. АД. Складывается следующая последовательность патофизиологических событий:

- происходит “замусоривание” межклеточной среды эндогенными флогенами (белками с молекулярной массой более 70 кД) в результате разных патологических процессов;

- развитие биологической реакции воспаления и усиление продукции АФК нейтрофилами инициирует компенсаторную гиперурикемию, повышение содержания первичных и вторичных медиаторов воспаления [10, 13];

- нарушение эндотелийзависимой вазодилатации и доступности NO для гладкомышечных клеток периферических насосов нарушает перфузию клеток на уровне паракринных сообществ и повышает периферическое сопротивление кровотоку;

- для компенсации нарушенного кровообращения в дистальном отделе артериального русла сосудодвигательный центр и сердце как центральный насос инициируют повышение гидродинамического давления в проксимальном отделе артериального русла, т. е. АД. Ретенционная гиперурикемия и повышение уровня гломерулярной фильтрации являются достоверными факторами в становлении АГ [21, 25]. МК рассматривают как фактор риска и после трансплантации сердца [9]. Вернемся, однако, к продуктивной гиперурикемии.

Оценка гиперурикемии при АГ (491 пациент) составила 37,8% при наличии клинических проявлений метаболического синдрома и только 22% при их отсутствии [1]. Практически сочетание гиперурикемии, высоких показателей ТГ и проявлений метаболического синдрома является доказательством продуктивного ее происхождения. В последнее время внимание уделяют избыточному потреблению с пищей фруктозы, что всегда приводит к гипертриглицеридемии и гиперурикемии [28], однако при понижении гиперурикемии снижается и АД. В то же время это далеко не единственный субстрат растительной пищи, способный нарушить биологическую функцию трофики – функцию питания. Все растительные продукты с высоким содержанием белка богаты и пуринами: МК, аденином, гуанином, ксантином и гипоксантином. Это в полной мере относится к бобовым культурам, которые рассматривают как растительное замещение животной пищи. Одновременно заметим, что, с позиций общей биологии резистентность к инсулину является одним из постоянных проявлений биологической реакции воспаления. Поэтому резистентность к инсулину и роль МК как фактора риска выявлены и для сахарного диабета 2-го типа [11, 12]. Патофизиологическую связь между высоким уровнем ТГ и гиперурикемией подтверждает и клиническое применение фибратов, которые одновременно достоверно снижают содержание в сыворотке крови как ТГ, так и МК при одновременном увеличении экскреции уратов [33]. В другом клиническом наблюдении пациентам с выраженной гипертриглицеридемией назначали диету, обогащенную ω -3 эссенциальными полиеновыми и среднепечечными ЖК; уже в течение 7 дней это привело к выраженному снижению концентрации ТГ и достоверному уменьшению содержания уратов [14]. Безусловно, лечение пациентов с гипертриглицеридемией следует начинать со снижения уровня ТГ, с диетотерапии и далее, если необходимо, можно применять и гиполипидемическую терапию.

ЛИТЕРАТУРА

- Алмазов В. А., Благодосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Красильникова Е. И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. – СПб., 1999.
- Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Караулова Ю. Л. // Рос. мед. журн. Кардиология. – 2002. – Т. 10, № 10.
- Ощепкова Е. В., Дмитриев В. А., Половиткина О. В., Тутов В. Н. // Системные гипертензии. – 2009. – № 2. – С. 51–54.
- Тутов В. Н. Лабораторная диагностика и диетотерапия гиперлипидемий (биологические основы). – М., 2006.
- Тутов В. Н. Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов. – Тверь, 2008.
- Тутов В. Н., Амелюшкина В. А., Рожкова Т. А. и др. // Клини. лаб. диагн. – 2008. – № 5. – С. 21–36.
- Томпсон Г. П. Руководство по гиперлипидемии. – Лондон, 1991.
- Angelopoulos T. J., Lowndes J., Zukley L. et al. // J. Nutr. – 2009. – Vol. 139, N 6. – P. 12425–12455.
- Antonio N., Prieto D., Antunes M. J. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2010. – Vol. 38, N 2. – P. 187–191.
- Brodov Y., Behar S., Goldenberg I. et al. // Am. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 104. – P. 194–198.
- Cardona F., Rojo-Martinez G., Almaraz M. et al. // Endocrinol. Nutr. – 2009. – Vol. 56, N 2. – P. 66–70.
- Cirillo P., Sautin Y. Y., Kanellis J. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Vol. 24. – P. 1384–1387.
- Feig D. I., Kang D. H., Johnson R. J. // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 1811–1821.
- Hauenschild A., Bretzel R. G., Schnell-Kretschmer H. et al. // Ann. Nutr. Metab. – 2010. – Vol. 56, N 3. – P. 170–175.
- Johnson R. J., Feig D. I., Herrera-Acosta J., Kang D. H. // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 18–20.
- Kanai Y. // Nippon Rinsho. – 2008. – Vol. 66, N 4. – P. 659–666.
- Kanellis J., Kang D. H. // Semin. Nephrol. – 2006. – Vol. 25, N 1. – P. 39–42.
- Khan F., George J., Wong K. et al. // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 200. – P. 374–379.
- Kiri, az N., Asgun F., Alioglu E. et al. // J. Clin. Hypertens. – 2010. – Vol. 12. – P. 136–144.
- Kirschbaum B. // Med. Hypothes. – 2001. – Vol. 56, N 6. – P. 625–629.
- Liang J., Xue Y., Zou C. et al. // J. Hypertens. – 2009. – P. 1761–1765.
- Lo C. Y., Li S. M., Wang Y. et al. // Food. Chem. – 2008. – Vol. 107. – P. 1099–1105.
- Lowndes J., Zukley L., Nguyen V. et al. // Obesity. – 2007. – Vol. 15. – P. 156–164.
- Marriott B. P., Cole N., Lee E. // J. Nutr. – 2009. – Vol. 139. – P. 1228–1235.
- Mene P., Punzo G. // J. Hypertens. – 2008. – Vol. 26. – P. 2085–2092.
- Nakagawa T., Hu H. B., Zharikov S. et al. // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2006. – Vol. 290. – P. 625–631.
- Nieto F. J., Iribarren C., Gross M. D. et al. // Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 148. – P. 131–139.
- Perez-Pozo S. E., Schold J., Nakagawa T. et al. // Int. J. Obes. – 2010. – Vol. 34, N 3. – P. 454–461.
- Shankar A., Klein B., Nieto F. J., Klein R., // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 196. – P. 749–755.
- Stanhope K. L., Havel P. J. // J. Nutr. – 2010. – Vol. 9. – P. 1236–1241.
- Stirpe F., Della C. E., Boneti F. et al. // Lancet. – 1970. – Vol. 2. – P. 1310–1311.
- Tetri L. H., Bassarogoglu M., Brunt E. M. et al. // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2008. – Vol. 295. – P. 987–995.
- Uetaki D., Ohno I., Ichida K. et al. // Intern. Med. – 2010. – Vol. 49. – P. 89–94.
- van der Harst P., Bakker S. J., de Boer R. A. et al. // Hum. Mol. Genet. – 2010. – Vol. 19, N 2. – P. 387–395.
- Zawiasa A., Saklerek-Kubicka M., Fijaikowska-Morawska J. et al. // Transplant. Proc. – 2009. – Vol. 41, N 1. – P. 188–191.

Поступила 25.03.11