

Н. А. Куницкая^{1,2}, М. А. Андрианова², И. Л. Джалалова²

ГИПЕРУРИКЕМИЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ОБЗОР)

¹ ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздравсоцразвития РФ;

² ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ

Гиперурикемия и подагра широко распространены во всем мире [1, 2]. Влияние подагры на качество жизни достаточно подробно описано в литературе, причем основная роль отведена острым приступам артрита [3, 4]. Рассматривается и предположение о возможной связи между гиперурикемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако до настоящего времени остается нерешенным вопрос, является ли гиперурикемия независимой причиной развития различных сердечно-сосудистых заболеваний.

В 1965 г. А. В. Hill [5] представил выводы, основанные на эпидемиологических исследованиях. Эти данные имеют свои ограничения и исключения, однако могут быть информативными, так как показывают, что гиперурикемия является независимым фактором сердечно-сосудистых заболеваний. Далее, интересное положение выдвигает К. J. Rothman [5], который рассматривает гиперурикемию как «событие, или характеристику, которое обязательно предшествует началу заболевания». Связь между гиперурикемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями обсуждается уже в течение многих лет, однако до сих пор отсутствуют убедительные эпидемиологические данные.

Целью настоящего обзора является обобщение всех имеющихся эпидемиологических и клинических данных для переоценки связи между гиперурикемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями [6–8].

Влияние гиперурикемии на сосудистый эндотелий (экспериментальные данные). В исследовании использовали модели крыс, у которых гиперурикемию вызывали ингибированием уриказы, что приводило к развитию заболевания сосудов почек [9, 10]. Данные нарушения были частично обратимыми после использования фебукостата [11, 12]. Рассматривали несколько механизмов повреждения эндотелия уратами. Было выявлено, что мочевая кислота может стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, выработку ангиотензина II и окислительный стресс. Эти изменения обратимы при использовании каптоприла или лозартана, эффект которых, как известно, опосредуется через ренин-ангиотензиновую систему [13]. Гемодинамические нарушения, обнаруженные в экспериментальных условиях, были остановлены путем воздействия на процессы окислительного стресса [14].

T. N. Cheng и соавторы [15] утверждают, что изменения в экспрессии эндотелина-1 связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с гиперурикемией. Эндотелин-1 оказывает мощное сосудосуживающее действие, связываясь с рецепторами ET_A и ET_B эндотелиоцитов [16]. Гладкомышечные клетки аорты человека в эксперименте при взаимодействии с различными концентрациями уратов давали дозозависимую клеточную пролиферацию, зависимую также от активности NADPH-оксидазы как

одного из механизмов продукции активных форм кислорода. Интересно, что данные эффекты были обратимы под воздействием антиоксидантов типа N-ацетилцистеина. До настоящего времени известно только о внеклеточном существовании уратов, однако появились данные о наличии урат-анионообменного транспортера (URAT-1) не только в почечных канальцах, но и в эндотелиальных клетках [17].

Гипеурикемия и гипертония. Несколько проведенных популяционных исследований установили тесную связь между повышением уровня уратов в сыворотке и последующим развитием артериальной гипертензии [8]. Подобная взаимосвязь обнаружена и у пациентов с ревматоидным артритом [18]. Степень, в которой эпидемиологические исследования могут выявлять потенциальные факторы, является переменной величиной, но большинство исследований рассматривают такие причины, как роль диуретиков, диетические факторы и потребление алкоголя.

Два недавно опубликованных исследования расширили предполагаемую роль гиперурикемии в качестве одной из причин гипертонии [19, 20]. Тридцать подростков в возрасте от 11 до 17 лет с 1-й стадией артериальной гипертензии и гиперурикемией (содержание уратов в сыворотке > 6 мг/дл) без предшествующего лечения были разделены на две группы — принимающие аллопуринол или плацебо [19]. В течение 4-х недель пациенты получали лечение — 200 мг аллопуринола или плацебо. У группы, принимающей аллопуринол, систолическое и диастолическое давление было значительно снижено по сравнению с соответствующим давлением в группе, принимающей плацебо. Эффект уратов может быть опосредован через ренин-ангиотензиновую систему [13], при этом отмечено, что средняя активность ренина в плазме значительно ниже у пациентов, принимающих аллопуринол [19]. D. I. Feig и соавторы [19] предполагают, что артериальная гипертензия у подростков является урат-чувствительной и нечувствительной к соли.

По мере прогрессирования заболевания, сопровождающегося характерными изменениями интимы и мышечного слоя, артериальная гипертензия становится чувствительной к соли и урат-нечувствительной. Эти данные были подтверждены в другом исследовании, в котором участвовало 48 пациентов с гиперурикемией (содержание уратов в сыворотке > 7 мг/дл) [20]. В течение 12 недель больные получали лечение аллопуринолом в дозе 300 мг в день. При анализе показателей систолического и диастолического давления не было выявлено достоверных различий по сравнению с лицами с нормальным содержанием уратов в сыворотке крови.

Гиперурикемия и сосудистые заболевания. В настоящее время существуют данные, свидетельствующие о взаимосвязи между уровнем уратов в сыворотке и таким маркером атеросклероза, как толщина комплекса интима-медиа. В перекрестном исследовании с участием 234 здоровых женщин в постменопаузе была выявлена значимая связь между концентрацией уратов и комплексом интима-медиа независимо от таких факторов, как уровень систолического и диастолического давления, концентрация глюкозы, липидов и креатинина в сыворотке, использование мочегонных препаратов и курение [21–23]. У пациентов с артериальной гипертензией и гиперурикемией показатели комплекса интима-медиа были значительно выше, чем в контрольной группе [24]. Значимая связь между содержанием уратов в сыворотке и комплексом интима-медиа наблюдалась и в группе из 120 детей, страдающих ожирением [25].

Взаимосвязь гиперурикемии и атеросклероза также подробно описана [26]. E. Tatli и соавторы [26] проанализировали наблюдение за 80 пациентами старше 35 лет с на-

личием инфаркта миокарда в анамнезе, которые были разделены на две группы в зависимости от наличия изменений, характерных для ИБС по данным ангиографии (36 пациентов) и с отсутствием таковых (44 пациента). Данные группы не различались по демографическим характеристикам и факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний, однако у всех пациентов 1 группы средний уровень уратов был 7,0 мг/дл в отличие от пациентов 2 группы, в которой уровень уратов был 4,9 мг/дл.

Другие исследования показали, что уровень уратов сыворотки может быть прогностическим фактором для развития различных заболеваний сосудов. M. Dunkelgrun и соавторы [7] на основании ретроспективного анализа 936 пациентов с ИБС выявили, что более высокие уровни сывороточных уратов были связаны со смертностью от нефатального инфаркта миокарда. Обзор двух крупных исследований в Великобритании показал, что более высокому уровню сывороточных уратов присвоен более высокий риск для последующих острых коронарных событий у женщин после острого ишемического инсульта или транзиторного нарушения мозгового кровотока [2]. Ретроспективный анализ 466 пациентов, поступивших в стационар с диагнозом острого инфаркта миокарда, показал, что уровень уратов может быть значительным и независимым предиктором смертности.

Взаимосвязь гиперурикемии с цереброваскулярными заболеваниями также становится все более очевидной в последние годы. D. J. Schretlen и соавторы [28] на основании результатов магнитно-резонансной томографии головного мозга обнаружили дефекты в белом веществе у 46 человек. Так, сывороточный уровень уратов у мужчин был более 5,75 мг/дл, у женщин — более 4,8 мг/дл по сравнению с 131 контрольным индивидуумом. Эта взаимосвязь оставалась значимой после учета демографических и других потенциально важных факторов. D. J. Schretlen и соавторы [29] также описали связь между уровнем уратов и когнитивными дисфункциями у пожилых людей.

S. W. Muir [30] изучал возможность терапевтического вмешательства с использованием низкой (100 мг/сутки) и стандартной (300 мг/сутки) доз аллопуринола у 50 пациентов, недавно перенесших ишемический инсульт, которые участвовали в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. Аллопуринол хорошо переносился и значительно снижал уровень уратов в сыворотке. Данное лечение также сопровождалось снижением содержания провоспалительных внутриклеточных молекул адгезии-1, которые обычно присутствуют в большом количестве после ишемического инсульта. Следует отметить, что, как и ожидалось, аллопуринол снижал содержание С-реактивного белка и IL-6 [1].

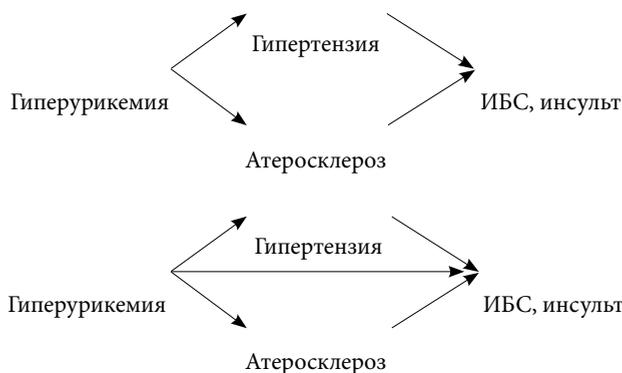
Гиперурикемия и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. В 1999 г. были опубликованы результаты Фрамингемского исследования, которое не выявило взаимосвязи гиперурикемии и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В данном исследовании участвовало 6763 человек (117 376 человеко-лет наблюдения). Никаких существенных ассоциаций не было выявлено у мужчин и женщин после внесения поправок на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и использования мочегонных препаратов. Данные результаты поставили вопрос об обсуждаемой взаимосвязи [31]. После этого были опубликованы результаты еще нескольких эпидемиологических исследований, которые также не выявили взаимосвязи [3]. J. Strasak и соавторы [32] изучали связи между уровнем уратов в сыворотке и смертностью от ИБС, застойной сердечной недостаточности и от инсульта у 83 683 здоровых мужчин в течение 20 лет. После внесения поправок у мужчин с уровнем уратов сыворотки более 6,7 мг/дл

имелся более высокий риск смерти от сердечной недостаточности, инсульта, но не от ИБС, в сравнении с теми мужчинами, у которых был более низкий уровень уратов (< 4,6 мг/дл). Эта же группа исследователей провела аналогичный анализ у 28 613 женщин старше 50 лет в течение 21 года [33]. В этой популяции риск смерти от ИБС, застойной сердечной недостаточности и от инсульта наблюдался у женщин с уровнем уратов в сыворотке более 5,4 мг/дл.

Существуют сообщения о связи между уровнем уратов и сердечно-сосудистой смертностью у пациентов с ишемической болезнью сердца, но они очень противоречивы [10, 34–36].

Таким образом, проведение различных видов исследований по-прежнему необходимо для более точного описания данной взаимосвязи, в частности фармакоэпидемиологических исследований для определения влияния препаратов для лечения подагры на сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения.

Если данная взаимосвязь будет точно доказана, можно будет ответить на вопрос, является ли гиперурикемия прямым или опосредованным причинным фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертония, атеросклероз, метаболический синдром [37]. Эту теорию причинно-следственных связей можно изобразить следующим образом (рисунок).



Возможные пути взаимосвязи гиперурикемии и сердечно-сосудистых заболеваний

Литература

1. Kelkar A., Kuo A., Frishman W.H. Allopurinol as a cardiovascular drug // *Cardiol Rev.* 2011. Vol. 19. P. 265–271.
2. Koton S., Howard S.C., Warlow C.P. et al. Serum urate predicts long-term risk of acute coronary events in women after a transient ischaemic attack and stroke // *Cerebrovasc Dis.* 2008. Vol. 26. P. 517–524.
3. Brook R. A., Kleinman N. L., Patel P. A. et al. The economic burden of gout on an employed population // *Curr Med Res Opin.* 2006. Vol. 22. P. 1381–1389.
4. Klemp P., Stansfield S. A., Castle B., Robertson M. C. Gout is on the increase in New Zealand // *Ann Rheum Dis.* 1997. Vol. 56. P. 22–26.
5. Hill A. B. The environment and disease: association or causation? // *Proc R Soc Med.* 1965. Vol. 58. P. 295–300.
6. Baker J.F., Krishnan E., Chen L., Schumacher H. R. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? // *Am J Med.* 2005. Vol. 118. P. 816–826.

7. *Edwards N.L.* The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease // *Cleve Clin J Med.* 2008. Vol. 75. P.13–16.
8. *Feig D.I., Kang D.H., Johnson R.J.* Uric acid and cardiovascular risk // *N Engl J Med.* 2008. Vol. 359. P.1811–1821.
9. *Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C.* et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002. P.283–285.
10. *Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Santamaria J.* et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats // *Kidney Int.* 2005. Vol. 67. P.237–247.
11. *Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Soto V.* et al. Treatment with the xanthine oxidase inhibitor febuxostat lowers uric acid and alleviates systemic and glomerular hypertension in experimental hyperuricaemia // *Nephrol Dial Transplant.* 2008. Vol. 23. P.1179–1185.
12. *Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Soto V.* et al. Effect of febuxostat on the progression of renal disease in 5/6 nephrectomy rats with and without hyperuricemia // *Nephron Physiol.* 2008. Vol. 108. P.69–78.
13. *Corry D.B., Eslami P., Yamamoto K.* et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin–angiotensin system // *J Hypertens.* 2008. Vol. 26. P.269–275.
14. *Sanchez-Lozada L.G., Soto V., Tapia E.* et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008. Vol. 295. P.F1134–F1141.
15. *Cheng T.H., Lin J.W., Chao H.H.* et al. Uric acid activates extracellular signal-regulated kinases and thereafter endothelin-1 expression in rat cardiac fibroblasts // *Int J Cardiol.* 2008. Vol. 113. P.23–26.
16. *Arai H., Hori S., Aramori I.* et al. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor // *Nature.* 1990. Vol. 348. P.730–732.
17. *Enomoto A., Kimura H., Chairoungdua A.* et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels // *Nature.* 2002. Vol. 417. P.447–452.
18. *Panoulas V.F., Douglas K.M., Milionis H.J.* et al. Serum uric acid is independently associated with hypertension in patients with rheumatoid arthritis // *J Hum Hypertens.* 2008. Vol. 22. P.177–182.
19. *Feig D.I., Soletsky B., Johnson R.J.* Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial // *JAMA.* 2008. Vol. 300. P.924–932.
20. *Kanbay M., Ozkara A., Selcoki Y.* et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions // *Int Urol Nephrol.* 2007. Vol. 39. P.1227–1233.
21. *Kalay N., Aytakin M., Kaya M.G.* et al. The relationship between inflammation and slow coronary flow: increased red cell distribution width and serum uric acid levels // *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2011. Vol. 39. P.463–468.
22. *Kanbay M., Afsar B., Covic A.* Uric acid as a cardiometabolic risk factor: to be or not to be // *Contrib Nephrol.* 2011. Vol. 171. P.62–67.
23. *Montalcini T., Gorgone G., Gazzaruso C.* et al. Relation between serum uric acid and carotid intima-media thickness in healthy postmenopausal women // *Intern Emerg Med.* 2007. Vol. 2. P.19–23.
24. *Tavil Y., Kaya M.G., Oktar S.O.* et al. Uric acid level and its association with carotid intima-media thickness in patients with hypertension // *Atherosclerosis.* 2008. Vol. 197. P.159–163.
25. *Pacifico L., Cantisani V., Anania C.* et al. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children // *Eur J Endocrinol.* 2009. Vol. 160. P.45–52.
26. *Tatli E., Aktöz M., Buyuklu M., Altun A.* The relationship between coronary artery disease and uric acid levels in young patients with acute myocardial infarction // *Cardiol J.* 2008. Vol. 15. P.21–25.
27. *Dunkelgrun M., Welten G.M., Goei D.* et al. Association between serum uric acid and perioperative and late cardiovascular outcome in patients with suspected or definite coronary artery disease undergoing elective vascular surgery // *Am J Cardiol.* 2008. Vol. 102. P.797–801.
28. *Schretlen D.J., Inscore A.B., Vannorsdall T.D.* et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults // *Neurology.* 2007. Vol. 69. P.1418–1423.

29. Schretlen D. J., Inscore A. B., Jinnah H. A. et al. Serum uric acid and cognitive function in community-dwelling older adults // *Neuropsychology*. 2007. Vol. 21. P. 136–140.
30. Muir S. W., Harrow C., Dawson J. et al. Allopurinol use yields potentially beneficial effects on inflammatory indices in those with recent ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Stroke*. 2008. Vol. 39. P. 3303–3307.
31. Culleton B. F., Larson M. G., Kannel W. B., Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study // *Ann Intern Med*. 1999. Vol. 131. P. 7–13.
32. Strasak A., Ruttman E., Brant L. et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83,683 Austrian men // *Clin Chem*. 2008. Vol. 54. P. 273–284.
33. Strasak A. M., Kelleher C. C., Brant L. J. et al. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study // *Int J Cardiol*. 2008. Vol. 125. P. 232–239.
34. Hisatome I. Impact of serum uric acid level on the cardiovascular system as a risk factor // *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2010. Vol. 136. P. 325–329.
35. Hsu S. P., Pai M. F., Peng Y. S. et al. Serum uric acid levels show a 'J-shaped' association with all-cause mortality in haemodialysis patients // *Nephrol Dial Transplant*. 2004. Vol. 19. P. 457–462.
36. Suliman M. E., Johnson R. J., Garcia-Lopez E. et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD // *Am J Kidney Dis*. 2006. Vol. 48. P. 761–771.
37. Zapolski T., Waciński P., Kondracki B. et al. Uric acid as a link between renal dysfunction and both pro-inflammatory and prothrombotic state in patients with metabolic syndrome and coronary artery disease // *Kardiol Pol*. 2011. Vol. 69(4). P. 319–326.

Статья поступила в редакцию 20 марта 2012 г.