

ПЕДИАТРИЯ

ОСОБЕННОСТИ СПЕКТРА ЛИПОПРОТЕИДОВ У ДЕВОЧЕК С БЕССИМПТОМНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ

Малявская С.И., Торопыгина Т.А., Триль В.Е., Терновская В.А.

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

Резюме

Для оценки взаимосвязи между уровнем мочевой кислоты в крови и показателями спектра липидов и липопротеидов, обследовано 539 школьниц г. Архангельска в возрасте от 7 до 17 лет. При использовании в качестве верхнего предела нормы показателя мочевой кислоты, равного 0,31 ммоль/л, частота носительства хронической бессимптомной гиперурикемии среди девочек г. Архангельска достигает 25%. Выявлено, что при показателях мочевой кислоты более 0,31 ммоль/л имеются достоверно более высокие уровни холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, при этом средние значения холестерина превышают значения, рекомендованные ВОЗ как нормохолестеринемические для детского и подросткового возраста. С другой стороны, при наличии дислипидемии уровень мочевой кислоты выше 0,31 ммоль/л встречается достоверно чаще. Величина всех исследованных липидов и липопротеидов прямо пропорциональна уровню мочевой кислоты и обратно пропорциональна показателям экскреции уратов, независимо от патогенетического механизма, лежащего в основе гиперурикемии.

Результаты нашего исследования позволили установить, что хроническая гиперурикемия сочетается с атерогенным фенотипом липидов и липопротеидов уже в детском возрасте и, возможно, является индикатором атерогенного риска, поэтому использование более низких показателей мочевой кислоты в качестве нормальных значений для популяции, оправдано с точки зрения первичной и вторичной профилактики атеросклероза. Полученные нами результаты позволяют рекомендовать углубленное исследование липидного обмена при показателях мочевой кислоты выше 0,31 ммоль/л.

Ключевые слова: хроническая бессимптомная гиперурикемия, спектр липопротеидов, атерогенный фенотип, профилактика атеросклероза, подростковый возраст.

На протяжении многих лет основными проявлениями нарушения обмена мочевой кислоты (МК) считались клиника нервно-артритического диатеза (НАД) у детей и подагрического приступа у взрослых. В настоящее время более актуальной стала проблема хронической бессимптомной гиперурикемии (ГУ), переоценка ее значения обусловлена рядом выявленных фактов.

Во-первых, у детей и у взрослых отмечается прогрессирующий рост популяционной частоты ГУ, достигающей 28,5% [2, 3, 12].

Во-вторых, эпидемиологические и клинические исследования доказали связь ГУ с гиперинсулинемией (ГИ), инсулинорезистентностью (ИР), абдоминальным ожирением, атерогенными дислипидопроteinемиями (ДЛП), повышенным уровнем триглицеридов (ТГ) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [3, 4, 6, 12]. Показано, что увеличение сывороточной концентрации МК (МКс) является результатом инсулининдуцированного ускорения канальцевой реабсорбции уратов, при этом клиренс МК уменьшается пропорционально степени ИР у здоровых людей [5, 10]. К концу XX века сформировалась научная концепция, согласно которой хроническая бессимптомная ГУ является компонентом метаболи-

ческого инсулинорезистентного синдрома (МИС) [3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 12]. С педиатрической точки зрения, наиболее интересен факт, что ГУ может задолго предшествовать клинической реализации инсулинорезистентного фенотипа.

Целью настоящего исследования явилось выявление и оценка взаимосвязей между уровнем МК в крови и показателями спектра ЛП.

Материал и методы

Было проведено обследование 539 школьниц г. Архангельска в возрасте от 7 до 17 лет.

Лабораторное исследование биохимических показателей сыворотки крови включало определение уровня МКс, холестерина (ХС), ЛПВП и ТГ с помощью реагентов фирмы «Диа-Сис» (Германия) на автоматическом биохимическом анализаторе «COBAS-MIRA-S» фирмы «Хоффманн-Ла-Рош» (Австрия). Обследование проводилось в утреннее время, натощак. Ряд показателей рассчитывали математически — липопротеиды низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП), индекс атерогенности (отношение уровня ЛПНП к ЛПВП) и процент включения ЛПВП в ХС.

Оценка липидного спектра сыворотки крови про-

водилась на основании данных Национальной программы изучения холестерина крови (NCEP) для детей и подростков. Дети, у которых содержание ХС не превышало 5,2 ммоль/л, а уровень ЛПНП — 3,35 ммоль/л, составили группу с нормолипидемией. Заключение о комбинированной дислипидемии (ДЛП) выносилось при сочетанном увеличении уровня ХС и ЛПНП. У части девочек (106 человек) проводили сопоставление уровня МКс и суточной уратурии по клиренсу уратов. На основании полученных результатов выделяли 3 основных патогенетических варианта нарушения ПО: метаболический, почечный и смешанный типы. Нормальный тип обмена МК выявлен у 38 человек, они составили группу контроля (ГК).

Для всех показателей рассчитаны средние величины ($\bar{M}$), ошибка средней (m) и стандартное отклонение (σ). После проверки гипотезы о нормальности распределения признаков достоверность различий между показателями (p) оценивалась по параметрическому t -критерию Стьюдента. Для сравнения групп по категориям переменных использовался критерий χ^2 Макнемара. Распространенность отдельных признаков указана в процентах от общего числа больных.

Результаты и обсуждение

В настоящее время в отношении границ нормы уровня МК крови у детей нет полного согласия. К примеру, Н.У.Тиц (1986) рекомендует использовать только верхний предел нормы для детей — 0,32 ммоль/л; в отечественной литературе за норму предлагается принимать значение показателя между 0,13 и 0,27 ммоль/л. По общепринятым правилам, за границы нормы принимают показатели, соответствующие 10 и 90 центилям (у нас, соответственно 0,13 и 0,36 ммоль/л). Однако, сопоставляя эти показатели с данными, полученными при изучении спектра ЛП, мы сочли возможным принять за границы нормы МК крови не эти цифры, а значения, полученные при делении всех детей на квартили с использованием вариационного ряда, построенного на основе показателей уровня МК крови. При этом границами нормы мы считали уровни, соответствующие границам верхнего и нижнего квартилей [1]. Благодаря этому, нами были получены три группы детей, различающихся по уровню МКс — группа нижнего квартиля (с МКс менее 0,19 ммоль/л); группа, находящаяся в пределах квартильного размаха (0,2–0,31 ммоль/л), и группа верхнего квартиля (с показателем МКс больше 0,31 ммоль/л). Это соответствует данным литературы о высшем пределе для МК у детей. Процентильное распределение уровня МКс у обследованных детей представлено на рис. 1.

При использовании в качестве верхнего предела нормы показателя МКс, равного 0,31 ммоль/л, часто-

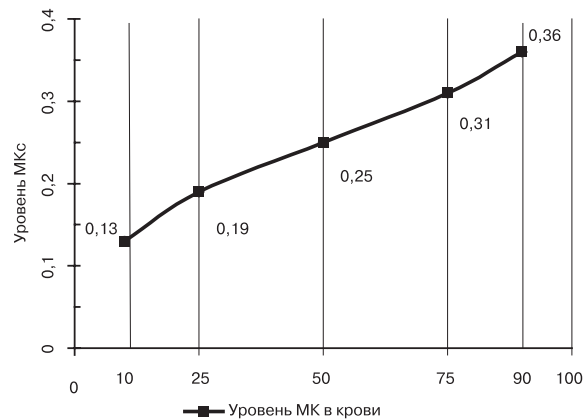


Рис. 1. Процентильное распределение показателей МКс с использованием в качестве границ норм отрезных точек в 10, 25, 75 и 90% (по оси абсцисс).

та носительства хронической бессимптомной ГУ среди девочек г. Архангельска достигает 25%.

Результаты последующей сравнительной оценки спектра ЛП в этих группах приведены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что более высоким значениям МКс соответствуют высокие показатели ЛП атерогенных классов, в то время как низким — более высокие значения антиатерогенных ЛП. Особенно четко это выявляется при показателях МКс, лежащих в зоне верхнего квартиля. Дети с уровнем МКс более 0,31 ммоль/л (IV квартиль) имели достоверно более высокие уровни ХС, ТГ, ЛПНП и индекса ЛПНП/ЛПВП по сравнению с детьми из I–III квартилей, при этом средние значения ХС превышают значения, рекомендованные ВОЗ как нормохолестеринемические для детского и подросткового возраста. Уровень МКс выше 0,31 ммоль/л чаще сочетается с ДЛП (рис.2).

С другой стороны, при разделении всех детей на две группы по признаку наличия или отсутствия

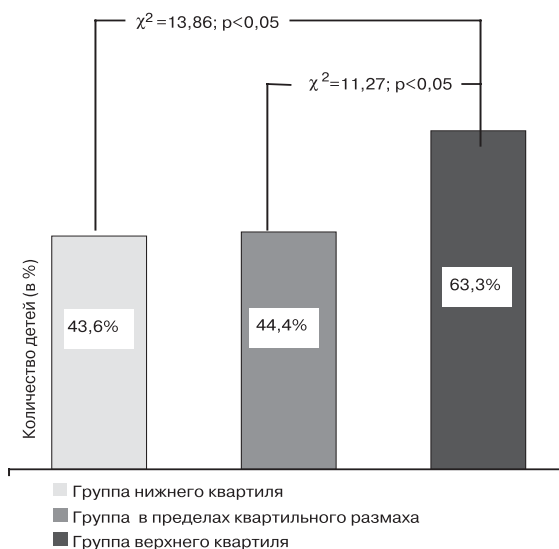


Рис. 2. Распространенность ДЛП в группах детей, разделенных на квартили по уровню МКс

Таблица 1

Показатели спектра липидов и липопротеидов у детей, распределенных на квартили, в зависимости от уровня мочевой кислоты в сыворотке крови ($M \pm m$)

Показатели	Группа нижнего квартиля (I) (показатель МКс $\leq 0,19$ ммоль/л) (n=135)	Группа в пределах квартильного размаха (II) (показатель МКс в пределах 0,2-0,31 ммоль/л) (n=269)	Группа верхнего квартиля (III) (показатель МКс выше 0,31 ммоль/л) (n=135)
МКс (ммоль/л)	$0,14 \pm 0,003$	$0,25 \pm 0,002$	$0,445 \pm 0,01$
ХС (ммоль/л)	$4,91 \pm 0,12^*$	$4,87 \pm 0,07^{**}$	$5,88 \pm 0,18$
ТГ (ммоль/л)	$1,29 \pm 0,06$	$1,21 \pm 0,03^{**}$	$1,40 \pm 0,06$
ХС ЛПВП (ммоль/л)	$1,10 \pm 0,06^*$	$0,93 \pm 0,03^{**}$	$0,96 \pm 0,05$
ХС ЛПНП (ммоль/л)	$3,27 \pm 0,12^*$	$3,29 \pm 0,08^{**}$	$4,33 \pm 0,15$
Процент включения ХС ЛПВП в ХС (%)	$23,55 \pm 1,21^*$	$20,00 \pm 0,65^{**}$	$16,73 \pm 0,63$
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП (усл.ед)	$4,20 \pm 0,35^*$	$4,61 \pm 0,18^{**}$	$5,24 \pm 0,14$

Примечание: * — достоверные отличия между группами I и III ($p < 0,05$)

** — достоверные отличия между группами II и III ($p < 0,05$)

ДЛП, выявлены достоверные отличия в уровне МКс: в группе с ДЛП значение МКс выше 0,31 ммоль/л встречается достоверно чаще, чем в группе детей без ДЛП ($\chi^2 = 16,05$; $p < 0,001$) (рис. 3).

Эта тенденция распространяется и на группу, значения которой находятся выше второго квартиля (медианы) (табл. 2).

Для вынесения заключения о наличии или отсутствии нарушения пуринового обмена недостаточно определения только уровня МКс. Установить факт такого нарушения и преобладающий механизм (избыточная продукция МК, ее гипоекскреция и/или их сочетание) позволяет только одновременное исследование уровня МКс и суточной уратурии. Важным в понимании сути обмена МК (помимо синтеза, транспорта, распада, реутилизации) является вопрос об ее почечной экскреции. Канальцевая секреция и экскреция уратов в физиологических условиях прогрессивно увеличиваются при повышении уровня МК

в крови. Нарушение пуринового обмена почечного генеза характеризуется неспособностью почек компенсировать уратную нагрузку увеличением канальцевой секреции. При сравнении показателей ЛП в зависимости от преобладающего патогенетического типа нарушения обмена пуринов нами не было выявлено достоверных отличий. Это позволяет высказать предположение, что для возникновения отклонений в спектре ЛП, важен скорее сам факт наличия ГУ, вне зависимости от механизма.

В табл. 2 приведены данные, полученные в ходе исследования лабораторных показателей у детей, разделенных на 2 подгруппы по уровню МК внутри групп с различным патогенетическим типом ГУ. Внутри каждой группы выявлены достоверные отличия по большинству показателей спектра ЛП в зависимости от уровня МКс.

Изучение отношений между МКс и ЛП показало одинаковую направленность изменений показателей — большим значениям МК соответствовали более высокие концентрации ХС, ТГ и ХС ЛПНП. При сопоставлении показателей в зависимости от патогенетического типа нарушения пуринового обмена обнаружено, что уровень атерогенных ЛП прямо пропорционален уровню МКс и обратно пропорционален показателям экскреции МК, независимо от патогенетического механизма, лежащего в основе ГУ. Повышение уровня МКс в сыворотке крови при всех типах сопровождается повышением уровня атерогенных фракций ЛП.

Сочетание высокого удельного веса детей с уровнем МКс выше 0,31 ммоль/л в группе с ДЛП и наличие у них смещения спектра ЛП в сторону атерогенных фракций указывают на сопряженность нарушения пуринового и липидного обмена, существующую уже в детском возрасте (рис. 4).

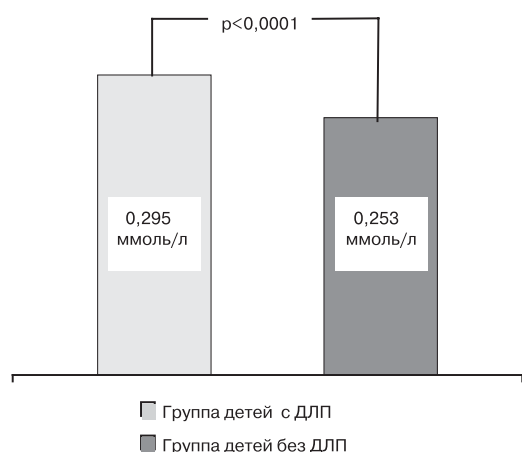


Рис. 3. Средний уровень МКс в зависимости от наличия или отсутствия ДЛП

Таблица 2

Показатели уровня МКс и спектра ЛП у детей при различных патогенетических типах нарушения пуринового обмена ($M \pm m$)

	МК (ммоль/л)	ХС (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)	ЛПНП (ммоль/л)	Процент ЛПВП	ЛПНП/ ЛПВП (y.e)
Метаболический тип (n=38)						
Ниже 50-го центиля	0,27±0,01	4,72±0,34 *	0,84±0,15 *	3,37±0,04 *	20,12±1,6	3,3±0,65 *
Выше 50-го центиля	0,41±0,03	6,8 ± 0,71 *	1,69±0,21 *	5,05±0,59 *	15,49±2,2	5,64±0,88 *
Почечный тип (n=30)						
Ниже 50-го центиля	0,3±0,01	4,87±0,39	0,84 ± 0,1 *	3,12±0,45	26±4,86	4,28 ± 1,26
Выше 50-го центиля	0,4±0,023	5,97±0,64	1,45 ± 0,1 *	3,62±0,32	18,09±1,39	4,16±0,68
Нормальный тип (n=38)						
Ниже 50-го центиля	0,22±0,01	4,19±0,42	1,32±0,53	3,72±0,28	31,01±8,4 *	1,95 ± 0,12 *
Выше 50-го центиля	0,24±0,02	4,24±0,55	1,34±0,23	4,7±0,49	15,02±1,9 *	5,46 ± 0,7 *

Примечание: * — достоверные отличия между подгруппами выше и ниже 50-го центиля внутри патогенетического типа ($p < 0,05$)

Результаты нашего исследования позволили установить, что хроническая ГУ сочетается с атерогенным фенотипом липидов и липопротеидов уже в детском возрасте и, возможно, является индикатором атерогенного риска.

Необходимо особо подчеркнуть, что, несмотря на интенсивное изучение механизмов МИС, до сих пор отсутствует однозначное объяснение участия в нем МК. Точно неизвестно, имеет ли повышение уровня МКс самостоятельное этиопатогенетическое значение или ГУ играет только маркерную (или индикаторную) роль, осуществляется ли связь между МК и липидным спектром непосредственно через ГИ или же компоненты МИС независимо связаны с ГУ.

Для ответа на эти вопросы было предложено несколько механизмов, объясняющих существующие взаимосвязи. Согласно первой точке зрения, связь между ГУ и спектром ЛП вторична по отношению к ассоциации между ИР и ГИ. В литературе приводятся данные о существовании у пациентов с различными проявлениями МИС достоверных корреляций: отрицательных — между уровнем МКс и чувствительностью клетки к инсулину, и положительных — между уровнем МКс и ИР [4, 5]. Доказана связь ГУ с МИС на уровне почки, поскольку реабсорбция уратов зависит от нормального действия инсулина в канальцах [5, 10].

Согласно второй точке зрения, ГУ является независимым фактором реализации сердечно-сосудистого риска посредством патогенетической связи с уровнем триглицеридов при МИС у здоровых взрослых [3, 5] и, возможно, у детей. Метаболическая основа ассоциации между ИР, ГУ и гипертриглицеридемией, с точки зрения биохимических процессов, может быть объяснена нарушениями процессов гликолиза (в котором участвует и МК). Согласно данным F. Leuva [8], в основе таких нарушений лежит уменьшение активности глицералдегид-3-фосфатдегидрогеназы и поте-

ря ее чувствительности к инсулину, что приводит к накоплению промежуточных звеньев гликолиза (фосфорибозилпирофосфата, являющегося ключевым ферментом гликолиза и рибозо-5-фосфата) и негативной модуляции метаболических факторов атерогенного риска за счет обусловленного уменьшением активности глицералдегид-3-фосфатдегидрогеназы накопления глицерол-3-фосфата и увеличению уровня триглицеридов.

Третья точка зрения рассматривает участие МК в патогенезе атеросклероза в рамках концепции оксидантного стресса, основой которого является избыточное образование и неадекватная утилизация свободных радикалов. По данным последних исследований, МК обладает выраженными протекторными свойствами, способствуя удалению свободных радикалов [2, 11]. Повышение уровня МКс отражает дисбаланс между аэробным и анаэробным клеточным

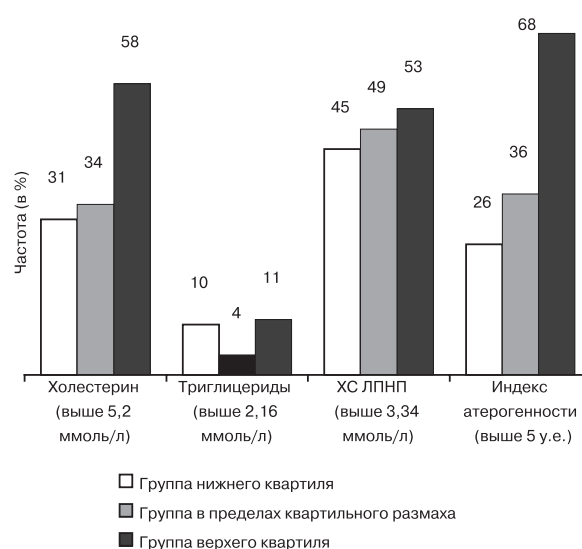


Рис. 4. Распространенность патологически высоких значений ЛП в группах детей, разделенных на квартили по уровню МКс

метаболизмом и свидетельствует об ухудшении окислительных метаболических процессов и тканевой гипоксии [8]. Подтверждением теории о ГУ как компенсационном механизме, противодействующем окислительному повреждению у индивидуумов с атеросклерозом, является ассоциация более высокого уровня МКс с повышением общей антиоксидантной активности плазмы.

Необходимо учитывать тот факт, что высокие показатели МКс часто ассоциированы с разнообразными отклонениями в показателях спектра ЛП. Значения показателей уровня МКс, лежащие в ди-

апазоне верхнего квартиля, сочетаются с атерогенным спектром ЛП, поэтому повышение уровня МКс вне зависимости от патогенетического варианта ГУ может рассматриваться как индикатор атерогенного риска еще в детском возрасте. Полученные нами результаты позволяют рекомендовать при показателях МКс выше 0,31 ммоль/л проведение углубленного исследования липидного обмена для формирования групп повышенного атерогенного риска.

Литература

1. Гланс С. Медико-биологическая статистика (пер. с англ.) - М., Прогресс, 1999. - 460 с.
2. Agudelo C.A., Wise C.M. Gout: diagnosis, pathogenesis, and clinical manifestations// Curr. Opin. Rheumatol. 2001; 13 (3): 234-239.
3. Clausen J., Borch-Johnsen K., Ibsen H. Analysis of the relationship between fasting serum uric acid and the insulin sensitivity index in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians// Eur. J. Endocrinol. 1998; 138 (1): 63-9.
4. Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B. et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study// Ann. Intern. Med. 1999 Jul. 6; 131(1): 7-13.
5. Iwatani M., Wasada T., Iwamoto Y. et al. Insulin sensitizer and urate metabolism// Nippon. Rinsho. 2000 Feb; 58(2): 430-495.
6. Johnson R.J., Tuttle K.R., Culleton B. et al. Much to do about nothing, or much to do about something? The continuing controversy over the role of uric acid in cardiovascular disease// Hypertension. 2000; 35: 310-312.
7. Leyva F., Anker S., Swan J.W. et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure// Eur. Heart. J. 1997 May; 18(5): 858-65.
8. Leyva F., Wingrove C.S., Godsland I.F. et al. The glycolytic pathway to coronary heart disease: a hypothesis// Metabolism. 1998 Jun.; 47(6): 657-62.
9. Nieto F.J., Iribarren C., Gross M.D. et al. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis?// Atherosclerosis. 2000. Jan.; 148(1): 131-9.
10. Reaven G.M. The kidney: an unwilling accomplice in syndrome X// Am. J. Kidney Dis. 1997 Dec.; 30(6): 928-31.
11. Staub M. Uric acid as a scavenger in oxidative stress// Orv. Hetil. 1999 Feb. 7; 140(6): 275-9.
12. Takahashi S., Yamamoto T., Tsutsumi Z. et al. Increased visceral fat accumulation in patients with primary gout// Adv. Exp. Med. Biol. 2000; 486: 131-4.

Abstract

To investigate the relation between uricemia and lipid profile, 539 Arkhangelsk schoolgirls aged 7-17 were examined. With upper norm limit of 0.31 mmol/l, the prevalence of asymptomatic chronic hyperuricemia among Arkhangelsk girls was as high as 25%. With uricemia higher than 0.31 mmol/l, total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol levels were significantly elevated. Mean total cholesterol levels in such individuals were higher than WHO norms of normocholesterolemia for children and adolescents. From the other hand, among individuals with dyslipidemia, uricemia more than 0.31 mmol/l was diagnosed significantly more frequently. All measured lipid and lipoprotein parameters directly correlated with uricemia level, and inversely correlated with urate excretion rate, regardless of pathogenetic hyperuricemia mechanisms.

Our results point to the fact that chronic hyperuricemia is associated with atherogenic lipid/lipoprotein phenotype, observed as early as in childhood, and possibly acts as an indicator of atherosclerosis risk. Therefore, use of a lower norm for population screening seems rational, from position of primary and secondary prevention of atherosclerosis. Our data support detailed examination of lipid metabolism if uricemia is higher than 0.31 mmol/l.

Keywords: chronic asymptomatic hyperuricemia, lipoprotein profile, atherogenic phenotype, atherosclerosis prevention, adolescence.

Поступила 28/07-2003