

МАРКЕРЫ ГИПЕРУРИКЕМИИ КАК ФАКТОР РИСКА И ПРЕДИКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Э.Н. ТАШКЕНБАЕВА, Д.Х. ТОГАЕВ, Р.З. МИРЗАЕВ, Г.М. ХОДЖИМЕТОВА, З.А. НАСИРОВА
Самаркандский Государственный Медицинский Институт;
Самаркандский филиал Республиканского Научного Центра Экстренной Медицинской Помощи,
Республика Узбекистан, г. Самарканд

ГИПЕРУРИКЕМИЯ МАРКЕРЛАРИ, ЮРАК ҚОН-ТОМИР КАСАЛЛИКЛАРИНИ ПРЕДИКТОРЛАРИ ВА ХАВФ ОМИЛИ СИФАТИДА

Э.Н. ТАШКЕНБАЕВА, Д.Х. ТОГАЕВ, Р.З. МИРЗАЕВ, Г.М. ХОДЖИМЕТОВА, З.А. НАСИРОВА
Самарканд Давлат медицина институти;
Республика шошилинч тиббий ёрдам Илмий Маркази Самарканд филиали,
Ўзбекистон Республикаси, Самарканд

MARKERS OF HYPERURICEMIA IS AS A FACTOR OF RISK AND PREDICTOR OF EARLY HEART-BLOOD VESSELS DISEASE

E.N.TASHKENBAYEVA, D.X. TOGAYEV, R.Z. MIRZAYEV, G.M. XODJIMETOVA, Z.A. NASIROVA
Samarkand State Medical Institute;
Samarkand branch of the Republican Scientific Center of Emergency Medical Aid,
Republic of Uzbekistan, Samarkand

Положительная связь между уровнем мочевой кислоты (МК), коронарными и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) установлена почти 50 лет назад. Первые предположения, что уровень МК может быть связана с ССЗ, появились в Британском медицинском журнале в 1886 году. К концу века проницательные клиницисты уже знали, что у пациентов, страдающих подагрой, значительно чаще встречаются ССЗ. Затем, к середине XX века Samuel Levine обнаружил, что у пациентов с доказанными коронарными заболеваниями значительно повышен уровень МК по сравнению с группой контроля, одинаковой по возрасту и полу. Эти клинические наблюдения дали толчок официальным эпидемиологическим исследованиям второй половины XX века. В исследованиях наблюдали как популяцию в целом, так и группы пациентов с определенными заболеваниями. Для большинства из них вопрос об уровне МК был вторичным, главным было найти общие предпосылки развития сердечно-сосудистых и особенно коронарных заболеваний. Большинство исследований подтвердило роль МК, как фактора риска ССЗ [1,17,20].

Значительное влияние на уровень МК оказывают демографические факторы: география, раса, пол и возраст. По данным разных исследований, гиперурикемия наблюдается у 2% взрослого населения США, 17% населения Франции, 7%-Испании, 19,3% - России. В последнее время накапливается все больше данных о роли МК в развитии ССЗ, сопоставимой с другими метаболическими факторами риска. Обнаружено, что у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), застойной

сердечной недостаточностью (СН) и нарушением почечной функции наблюдается более высокий уровень МК, чем в здоровой популяции. Злокачественная гипертония также связана со значимым повышением уровня МК. По данным различных авторов частота бессимптомной гиперурикемии (БГУ) в популяции составляет от 10 % до 38,7%. Обзор современных литературных источников позволяет считать гиперурикемию (ГУ) важным фактором патогенеза основных этапов кардиоваскулярного континуума оксидативного стресса, дисфункции эндотелия (ДЭ), воспаления клубочков и АГ, СН, образования атеросклеротических бляшек.[8] В 2002 г. ГУ была также предложена Американской ассоциацией клинических эндокринологов (ААСЕ) в качестве одного из основных критериев метаболического синдрома (МС) и на сегодня рассматривается как маркер сердечно-сосудистого риска, а на этапе развития СН-и как риск-фактор неблагоприятного прогноза [2,3,19,24]. Современный профилактический подход предусматривает целенаправленное выявление, коррекцию установленных, возможных факторов общей, кардиоваскулярной заболеваемости и смертности.

Данные литературы подтверждают высокую сопряженность ГУ с почечными заболеваниями, ожирением, АГ, нарушениями овариальной функции, углеводного и жирового обмена, инсулин резистентностью и сахарным диабетом (СД). Ранее было показано, что у пациентов с ИБС сывороточное содержание МК < 0,303 ммоль/л соответствует уровню смертности 3,4 %, а содержание $\geq 0,433$ ммоль/л -17,1 %. Кроме того, по результатам Japanese Acute Coronary

Syndrom Study ГУ ассоциируется с повышением риска общей смертности при остром инфаркте миокарда (ОИМ) [25]. В то же время в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC), посвященных наиболее значимым заболеваниям и синдромам, сывороточный уровень МК при стратификации кардиоваскулярного риска не учитывается.

Гиперпродукентами же МК являются: 1) люди с врожденными энзимопатиями (повышенные активности фосфорибозил-пирофосфат-синтазы, дефицит гипоксантин-гуанил-фосфорибозил-трансферазы (синдром Kelley - Seegmiller)) и болезнями накопления (гликогеноз Гирке); 2) пациенты с различными новообразованиями; 3) пациенты принимающие цитостатики. Вторичная продукционная гиперурикемия отмечается также у лиц с врожденными пороками сердца и эритроцитозом, с тяжелым псориазом, саркоидозом, акромегалией, при гемолитической и пернициозной анемиях, лучевой болезни, гемоглинопатиях, злоупотреблении богатой пуринами пищей и некоторых заболеваниях печени. Смешанный тип гиперурикемии отмечается при застойной СН (как будет сказано далее, при этом преобладает продукционный механизм), ожирении, гипотиреозе и гиперпаратиреозе, гестозах, алкоголизме, обезвоживании.

Рост заболеваемости атеросклерозом и подагрой с возрастом, более раннее их развитие и частое сочетание, клиническая значимость этой ассоциации, общность или подобие риск-факторов (демографических, антропометрических, метаболических, провоспалительных) - все это побуждает исследователей оценить роль и место собственно ГУ в кардиоваскулярном континууме [2,17,21,8].

Преждевременное и быстрое развитие атеросклероза у больных подагрой побуждает изучать влияние ГУ на ранние его этапы - оксидативный стресс и эндотелиальную дисфункцию [11,15,25].

Оксидативный стресс, как известно-одно из важнейших начальных звеньев кардиоваскулярного континуума, и его предотвращение или преодоление снижает риск развития атеросклероза. Антиоксидантные свойства МК и ее солей состоят в способности инактивировать супероксид-анион, гидроксидные радикалы и синглетный кислород, предотвращать деградацию внеклеточной супер оксиддимутазы. Установление этих данных позволило F.Nieto et al. (2000) [22], R.J. Johnson et al. (2003) и другим исследователям [4,21] рассматривать ГУ как один из компенсаторных механизмов атерогенеза. Однако в других исследованиях было показано, что при снижении содержания в крови других антиокси-

дантов МК и ураты обладают прооксидантными/провоспалительными свойствами: накопление их активирует специфический фермент - митоген активированную протеин киназу (МАПК). За этим следует индукция ядерного фактора NF-kB и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), что сопровождается локальной гиперпродукцией тромбоксана A₂, тромбоцитарного фактора роста (PGF), а также моноцитарного хемоаттрактантного протеина -1 [5].

Усиленная продукция моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, синовиоцитами и остеобластами фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) и интерлейкинов IL-1β, IL-6 и IL-8 отмечается не только при тканевом (суставном) подагрическом воспалении, но и при бессимптомной гиперурикемии. Такой цитокиновый дисбаланс, как известно, способствует нарушению эндотелиальной функции и нестабильности уже имеющихся атеросклеротических бляшек. В исследованиях M. Kato et al. [18], D. Erdogan et al. [22] было показано, что при отсутствии коморбидных состояний ГУ ослабляет активность NO-синтетазы и, соответственно, способность сосудов к вазодилатации.

Кроме того, повышение сывороточной концентрации МК стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Опосредованность этого эффекта ГУ действием на PGF была показана в 1991 г. G.N. Rao et al. [23]. Впоследствии J. Kanelis et al. (2003) продемонстрировали стимулирующее влияние МК на продукцию MCP-1 гладкомышечными клетками сосудистой стенки, опосредованное влиянием на МАПК и ЦОГ-2 [17].

МК в организме человека является конечным продуктом обмена пуринов, а источниками для ее образования служат продукты питания и метаболизм нуклеотидов. Ключевой фермент обмена рибозы - ксантиноксидаза (КО) - обеспечивает образование сначала ксантина из гипоксантина, а затем из ксантина - МК [5]. В работах U. Landmesser, [1,17]. было показано ее участие в синтезе некоторых оксидантов, индуцирующих ДЭ. Другими исследователями получены данные о преодолении окислительного стресса и улучшении эндотелиальной функции на фоне применения блокатора ксантиноксидазы аллопуринола - как у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [11], так и у больных СД 2-го типа с мягкой АГ. В ряде работ было даже показано, что применение аллопуринола способствует снижению риска кардиоваскулярных осложнений - при идиопатической дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и при аорткоронарном шунтировании (в рандомизированном клиническом исследовании). Однако

доказательная база на сегодня не является достаточной для того, чтобы в международных клинических рекомендациях оговаривалось применение аллопуринола для первичной или вторичной профилактики ССЗ.

подагрой страдает не более 2 % взрослого населения Земли, причем в возрасте до 70 лет мужчины заболевают в 20 раз чаще, чем женщины. Среди мужчин 55-65 лет подагрой больны около 4,5-6 %. В исследовании MONICA была доказана связь ГУ с общей и сердечно-сосудистой смертностью у мужчин [16]. Меньшая в целом распространенность ГУ и подагры у женщин репродуктивного возраста объясняется прежде всего урикозурическим эффектом эстрогенов. Даже после наступления менопаузы у здоровых женщин уровень МК в крови в среднем на 1 мг/дл ниже, чем у мужчин [20]. Именно у женщин ГУ определена как независимый фактор кардиоваскулярного риска - по результатам исследований NHANES и ARIC [19].

Итак, риск ГУ и подагры увеличивается с возрастом, при этом возрастает вклад коморбидности и фармакотерапии, в том числе сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, в их развитие, а также формируется порочный круг. Актуальность проблемы определяется ростом показателей их распространенности и заболеваемости, в том числе в молодом трудоспособном возрасте.

В 1966 г. P.L. Canon et al. показали, что практически у всех больных с АГ, сочетающейся с СН или почечной недостаточностью, отмечается ГУ [25]. И спустя 40 лет в обзоре исследований, опубликованном в *European Journal of Heart Failure*, повышение уровня МК в крови определяется как «постоянный признак метаболического дисбаланса в рамках патофизиологии СН» [24]. В 2007 г. H. Gullu et al. представили сообщение о связи ГУ с развитием микрососудистой коронарной недостаточности у больных идиопатической ДКМП [25]. Сывороточный уровень МК был оценен у 19 мужчин и 10 женщин (средний возраст около 57 лет), у всех отмечались снижение фракции выброса левого желудочка < 45 % и интактные коронарные сосуды (по данным ангиографии). Стандартная терапия по поводу СН включала карведилол, дигоксин, лизиноприл, спиронолактон, фуросемид и аспирин. В исследование не включались курильщики, пациенты с аритмиями и пациенты с сывороточным уровнем креатинина > 1,8 мг/дл. В зависимости от показателя резерва коронарного кровотока, оцененного по данным трансторакальной эхокардиографии (тест с дипиридамолом), пациенты были разделены на 2 группы. Уровень МК в крови оказался значительно более высоким в

группе сниженного коронарного резерва ($7,57 \pm 2,56$ мг/дл - vs $4,8 \pm 0,8$ мг/дл; $p = 0,000$), была установлена сильная обратная корреляционная связь между показателями урикемии и коронарного резерва ($r = -0,570$; $p = 0,001$). Обратная корреляционная связь отмечена также между показателями коронарного резерва и содержания азота мочевины, креатинина и уровнем высокочувствительного С-реактивного белка, но логистический регрессионный анализ показал, что уровень МК является единственным независимым предиктором снижения коронарного резерва у данной категории пациентов ($p = 0,015$). Снижение коронарного резерва у пациентов с идиопатической ДКМП и ГУ исследователи объясняют повреждающим действием на эндотелий свободных кислородных радикалов, что является результатом высокой активности ксантиноксидазы: «порочный круг эндотелиальной дисфункции, капиллярной эндотелиальной гипоксемии и продукции свободных радикалов, возможно, ухудшает прогноз у пациентов с идиопатической ДКМП». Интересно, что снижение коронарного резерва ассоциировалось с более низким содержанием общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, что отмечали и другие исследователи. Допускается, что ингибирование ксантиноксидазы аллопуринолом может улучшать микрососудистый коронарный кровоток у больных идиопатической ДКМП.

В более раннем исследовании M. Cicoira et al. (2002) были получены данные о связи ГУ с развитием диастолической дисфункции левого желудочка у больных с ишемической ДКМП.

По мнению большинства исследователей, целесообразность дальнейшего изучения патогенетической и особенно прогностической роли ГУ при ССЗ не вызывает сомнений. Доступность определения сывороточного уровня МК в обычной врачебной практике должна привлечь особое внимание к этому маркеру состояния пациентов. А кроме того, высокая активность ксантиноксидазы, усиливающая оксидативный стресс и проявляющаяся ГУ, может рассматриваться как новая терапевтическая мишень при ССЗ, в частности при ранней постинфарктной стенокардии (РПС) [25].

Все это указывает на необходимость более раннего выявления ГУ у больных РПС для проведения профилактических мероприятий, предупреждающих развитие коронарных катастроф. Это позволяет выявить особенности заболевания у каждого индивидуума и открывает дополнительные возможности прогнозирования тяжести клинического течения РПС, сочетающейся с ГУ [6,7,12,13].

Изложенные современные литературные данные, указывают на важность изучения роли ГУ как причины ЭД и окислительного стресса в патогенезе РПС [9,10]. Высказана гипотеза, что ГУ действительно может влиять на клинические исходы поражений сосудов, в связи с чем разработка методов прогнозирования с использованием маркеров нарушенного пуринового обмена будет способствовать профилактике сердечно-сосудистых катастроф при РПС.

Литература:

1. Аляви А.Л., Ташкенбаева Э.Н. Клинические особенности острого инфаркта миокарда в зависимости от уровня в крови мочевой кислоты // Вестник врача-Самарканд 2009-№5-с.132-138.
2. Арутюнов Г. П., Розанов А. В. Неосложненный острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST. Современные стандарты диагностики и лечения // Сердце: Журн. для практ. врачей. – 2006. -Т. 4, № 2 (20). - С. 60-80.
3. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность: Руководство для врачей. - 5-е изд. перераб. и доп. - М.: Практическая медицина, 2008. - 414 с.
4. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Оксид азота и сердечная недостаточность // Тер.арх. – 2006. – № 11. – С. 62–68.
5. Заборовский А.Б., Бедина С.А., Мартемянов В.Ф., Стажаров М.Ю. Особенности энзимного профиля крови у больных подагрой в зависимости от клинических особенностей заболевания // Клин.фармакол. и терапия. – 2008. – № 13. – С. 71-73.
6. Заславская Р. М., Лилица Г. В. Метаболическая терапия в комплексном лечении больных ИБС // Клин.мед. – 2010. – № 6. – С. 8-10.
7. Лапкина Н.А., Баранов А.А., Барскова В.Г. и др. Маркеры активации эндотелия сосудов при подагре // Тер.архив. - 2006. - № 5. - С. 62-65.
8. Мавлянов И.Р., Абдуллаев А.К. Патогенетическое значение гиперурикемии в формировании и развитии патологических процессов обусловленной метаболическим синдромом // Кардиология. – 2013. – №5. – С. 87-91.
9. Мазур Н.А. Терапия больных хронической ишемической болезнью сердца и реальное состояние проблемы в практическом здравоохранении // Клин.мед. – 2007. – №8. – С.19–25.
10. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. – 2006. – №12. – С. 62–72.
11. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клин.лаб. диагностика. – 2006. – №6. – С. 15–18.
12. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний) // Клин.фармакол. и терапия. – 2006. – № 3. – С. 16.
13. Насонов Е.Л., Насонова В.А., Барскова В.Г. Механизмы развития подагрического воспаления // Тер.арх. – 2006. – № 6. – С. 77-84.
14. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Тер.арх. – 2006. – № 1. – С. 82-87.
15. Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочкаров В.И., Артюшкова Е.Б. Эндотелиопротективные эффекты L-аргинина при моделировании дефицита окиси азота // Экспер. и клин.фармакол. - 2008. -Т. 71, № 2. - С. 29-31.
16. Ревматология: национальное руководство, 2008.
17. Ташкенбаева Э.Н., Аляви А.Л., Тогаев Д.Х. Бессимптомная гиперурикемия: патогенетические аспекты, клиника, прогнозирование и коррекция /ФАН.- Ташкент 2014.- 176с.
18. Швалев В.Н. Возрастные изменения регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы и значение синтазы оксида азота в норме и при патологии // Кардиология. – 2007. – № 5. - С. 67-72.
19. Штегман О.А., Ю.А.Терещенко «Систолическая и диастолическая дисфункции левого желудочка - самостоятельные типы сердечной недостаточности или две стороны одного процесса? ». «Кардиология»,2006, №2, стр 25-27
20. Якунина И.Я., Барскова В.Г., Насонова В.А. Эффективность аллопуринола у больных с тофусной подагрой и хронической почечной недостаточностью // Тер.архив. - 2006. - № 6. - С. 88-91.
21. Doehner W., Anker S.D. Uric acid in a chronic heart failure // Semin. Nephrol. - 2006. - Vol. 25. - P. 61-66.
22. Erdogan D., Gulu H., Galiskan M. Coronary flow reserve and coronary microvascular functions are strongly related to serum uric acid concentrations in healthy adults // Coron. Artery Dis. - 2006. - Vol. 17, № 1. - P. 7-14.
23. Farquharson C., Butler R., Hill A. et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure // Circulation. - 2006. - Vol. 106. - P. 221-226.
24. Garcia Puig J, Ruilope LM: Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. J Hypertens 2007, 17:869–872.
25. Gullu H., Erdogan D., Caliskan M. et al. Elevated serum uric acid levels impair coronary microvascular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // Eur. J. of Heart Failure. - 2007. - Vol. 9. - P. 466-468.