

Государственная образовательная организация высшего
профессионального образования «Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького»

ГИПЕРУРИКЕМИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ



доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка
Христуленко А.Л.,

доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка
Гнилицкая В.Б.,

доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка
Стуликова Е.Л.

**«Актуальные вопросы кардиологии»
Донецк, 10 декабря 2021 г.**

Бессимптомная гиперурикемия

- ▶ Гиперурикемия является широко распространенной проблемой во всем мире, встречаемость которой составляет 16–17%.
- ▶ Бессимптомная гиперурикемия (БГУ) определяется как повышение уровня сывороточной мочевой кислоты (МК) $>6,8$ мг/дл без клинических признаков подагрического артрита.
- ▶ Распространенность БГУ достаточно высока (16,9% взрослого населения США, 16,8% в России) и имеет тенденцию к росту за последние несколько десятилетий. Имеющиеся данные свидетельствуют о связи между БГУ и множеством коморбидностей, включая артериальную гипертензию (АГ), хроническую болезнь почек (ХБП), сахарный диабет (СД) 2-го типа и другие сердечно-сосудистые заболевания. Вопрос о том, играет ли БГУ причинную роль при этих заболеваниях, остается предметом исследования и продолжающейся дискуссии, а научные сообщества расходятся во мнениях о необходимости лечения БГУ

Механизм развития гиперурикемии

Генетический
дефект генов
метаболизма

Некоторые
заболевания

Прием
лекарств

Избыток
питания и
алкоголя

ГИПЕРСЕКРЕЦИЯ

ГИПЕРУРИКЕМИЯ

Компенсация –
выпадение кристаллов

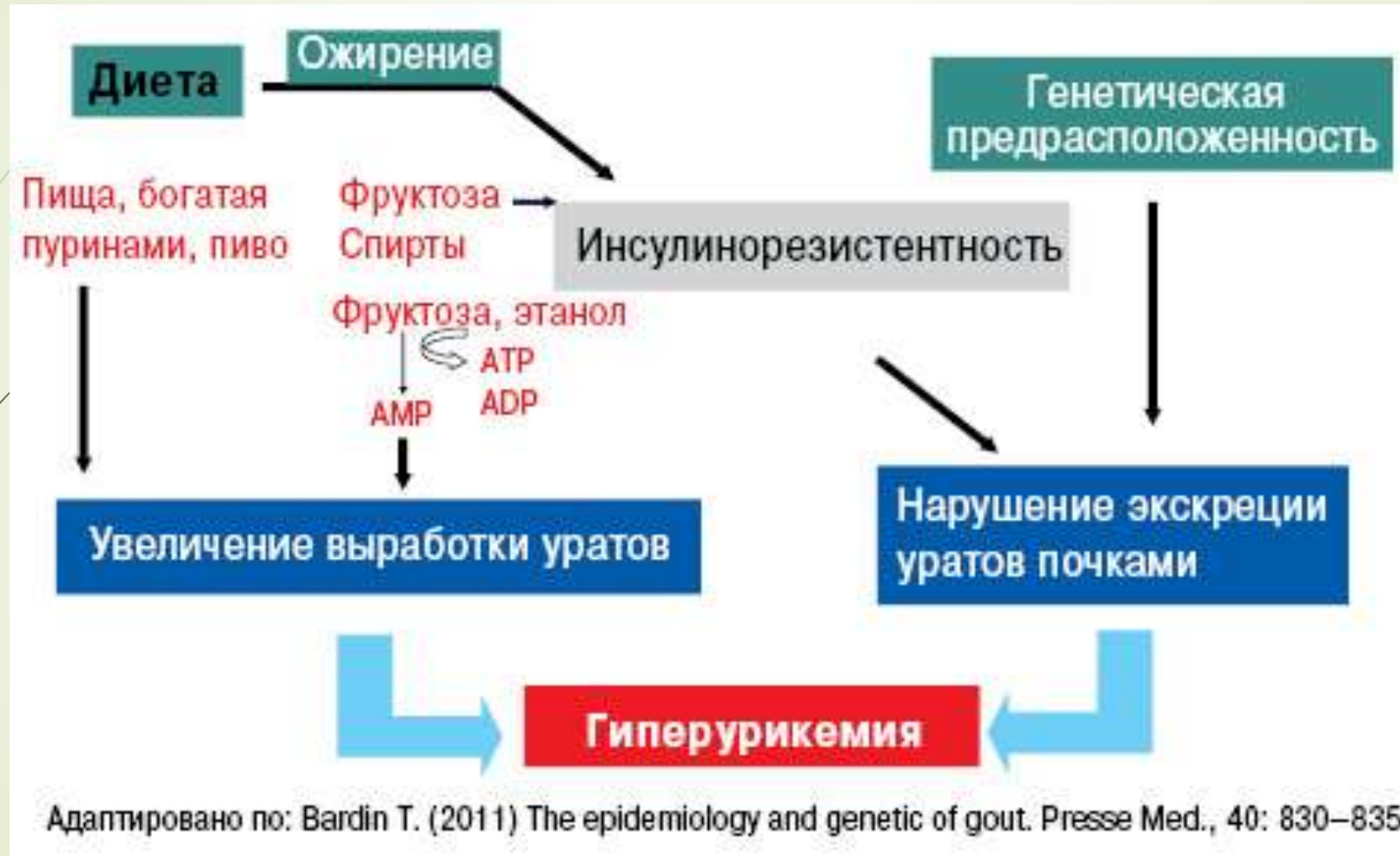
В суставах → артрит

В паренхиме почек → интерстициальный нефрит

В лоханках почек → МКБ

В др. органах (редко) → соответствующая патология

Связь диеты и генетических факторов в патогенезе идиопатической гиперурикемии





Адаптировано по: So A., Thorens B. (2010) Uric acid transport and disease. J. Clin. Invest., 120(6): 1791–1799 (doi: 10.1172/JCI42344).

Схема реализации прооксидантных и провоспалительных эффектов гиперурикемии

- ▶ Ураты обладают прооксидантными/провоспалительными свойствами: накопление их активирует специфический фермент — митогенактивированную протеинкиназу (МАПК). За этим следует индукция ядерного фактора NF-κB и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), что сопровождается локальной гиперпродукцией тромбоксана A₂, тромбоцитарного фактора роста (PGF), а также моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1).
- ▶ 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 и нарушению эндотелиальной функции, и нестабильности уже имеющихся атеросклеротических бляшек. В исследованиях M. Kato et al., D. Erdogan et al. было показано, что при отсутствии коморбидных состояний гиперурикемия ослабляет активность NO-синтетазы и, соответственно, способность сосудов к вазодилатации.

Важнейшая роль в развитии гиперурикемии принадлежит ИЛ-1 β

ИЛ-1 как плейотропный воспалительный цитокин.

CRP — C-реактивный протеин; SAA — сывороточный амилоид

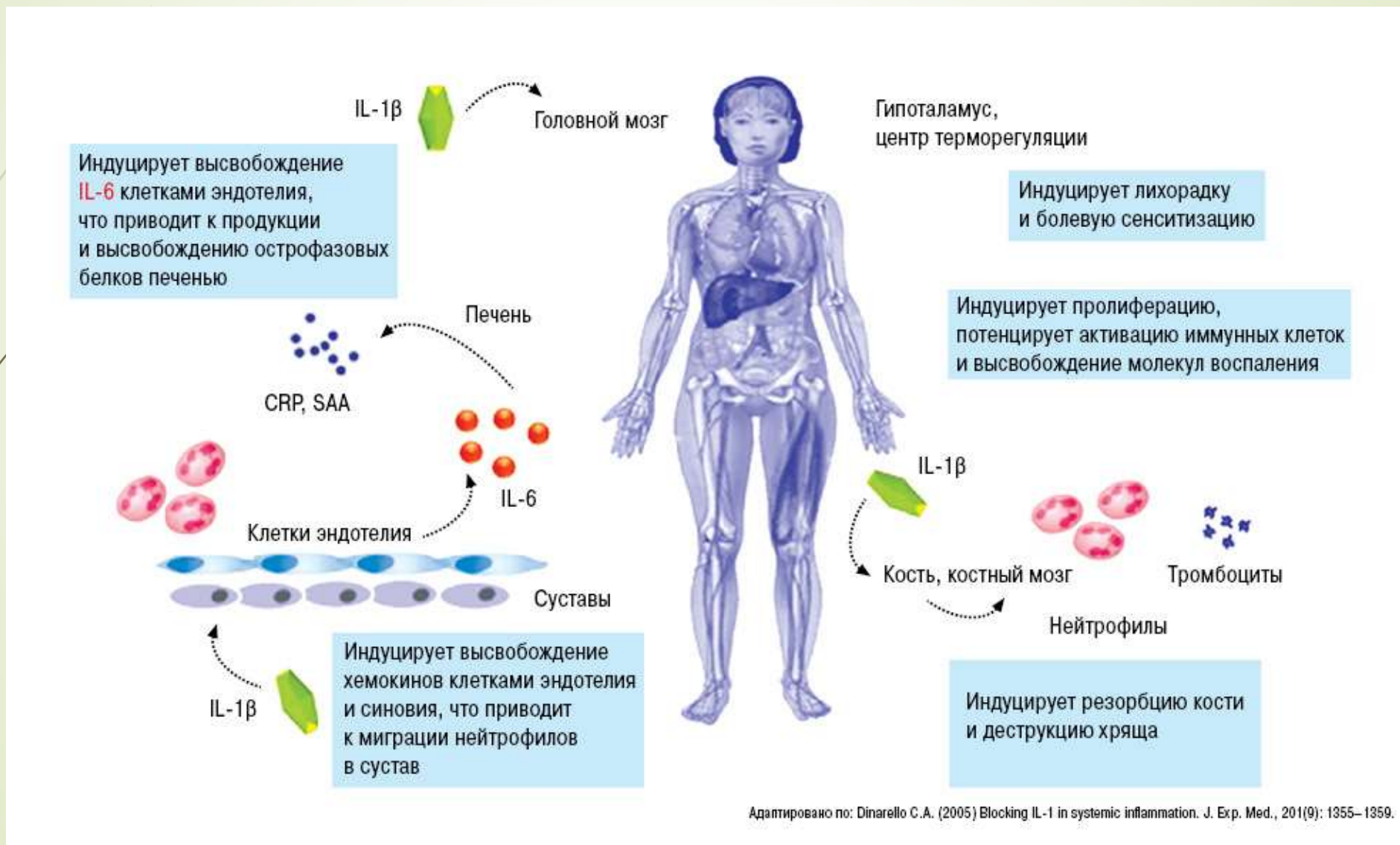


Схема реализации прооксидантных и провоспалительных эффектов гиперурикемии



Системные проявления гиперурикемии

1. Связанные с депонированием кристаллов в тканях

Глаза

Связочный аппарат

Суставы

Позвоночник

Субэндокардиально

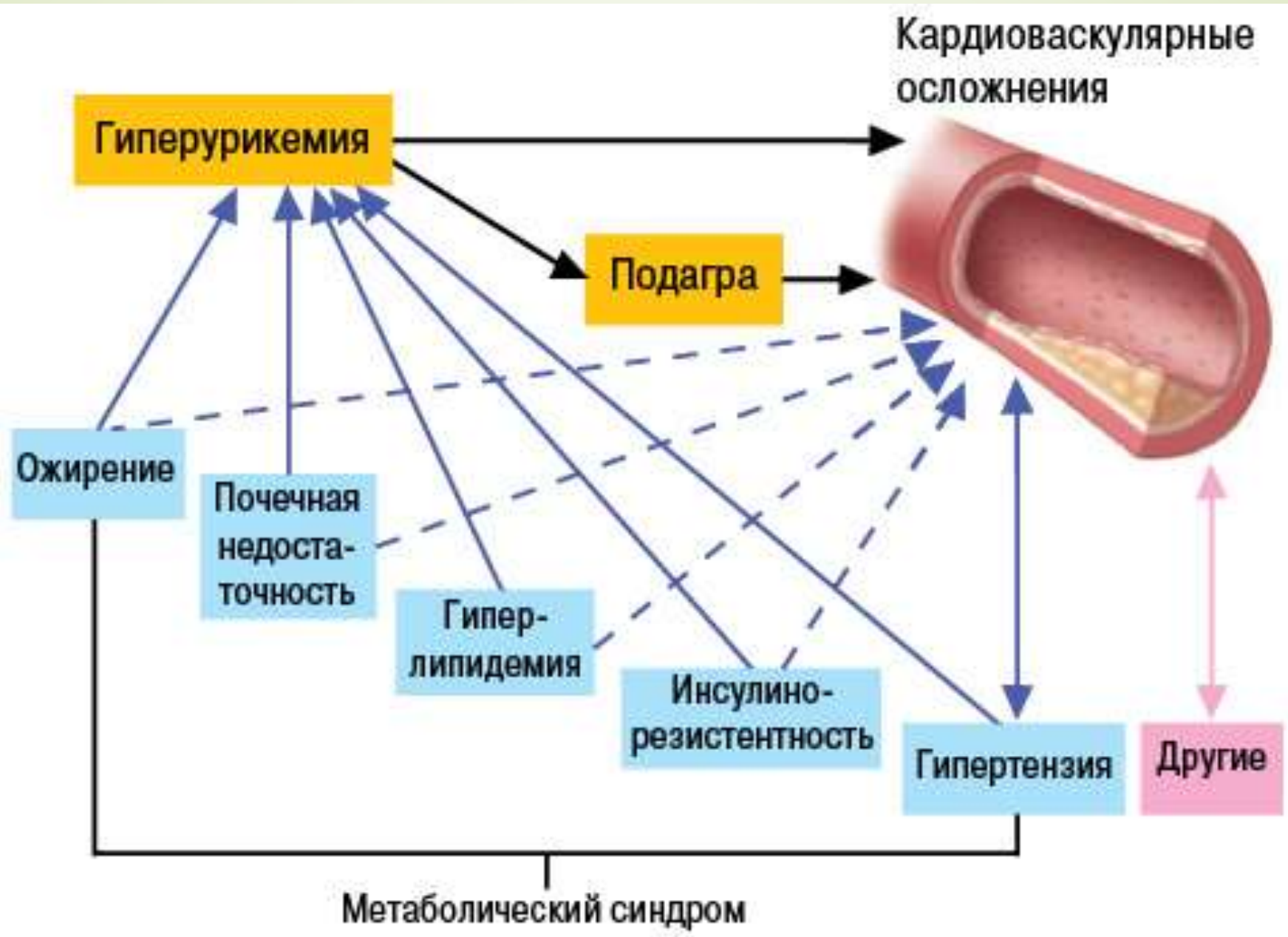
2. Связанные с экскрецией МК

Подагрическая
нефропатия

Подагрическая
гастропатия

Гиперурикемия является междисциплинарной патологией и одним из компонентов метаболического синдрома. Основное место в структуре метаболического синдрома занимают абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия и АГ

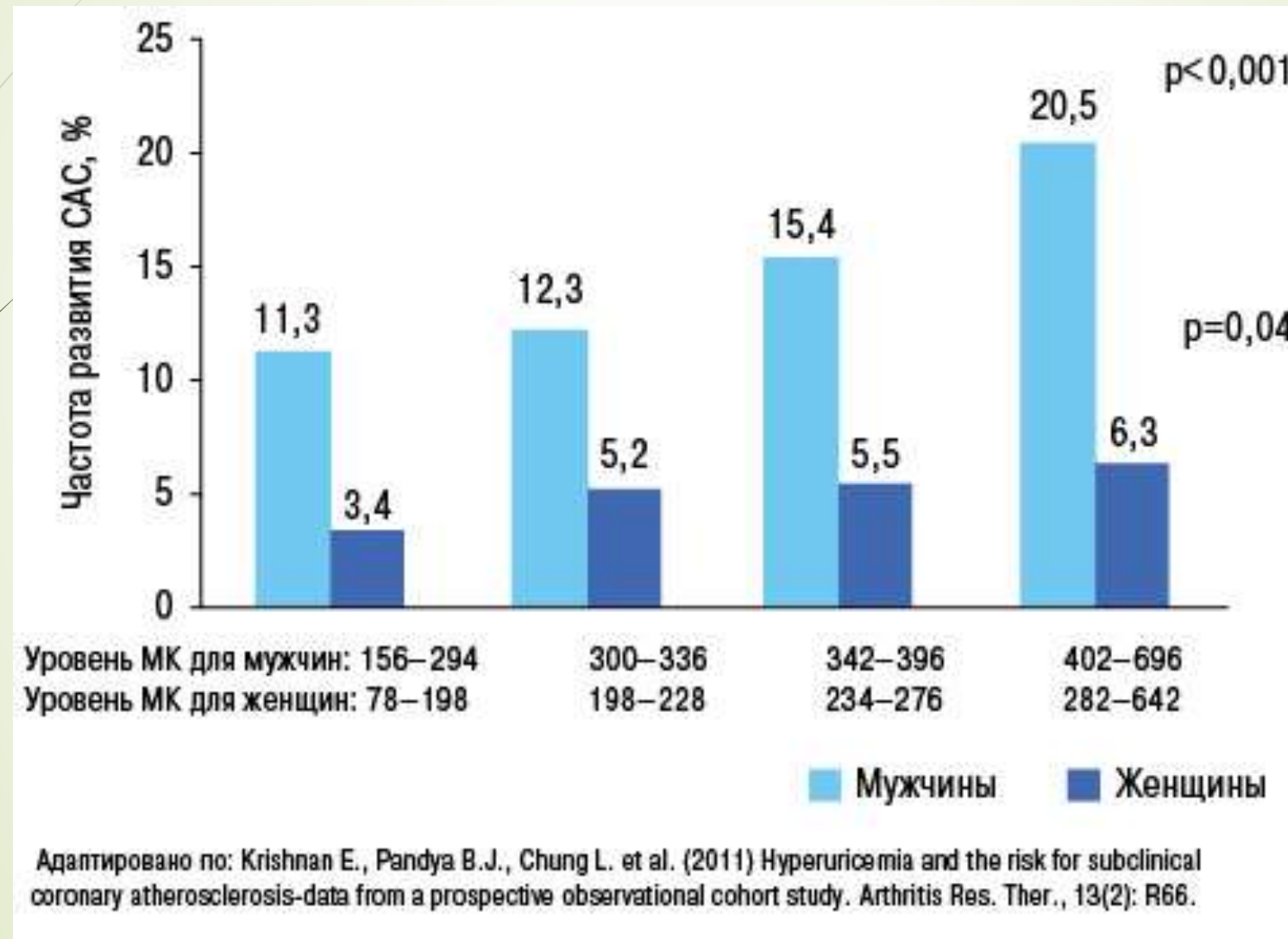




Адаптировано по: Shah A., Keenan R.T. (2010) Gout, hyperuricemia, and the risk of cardiovascular disease: cause and effect? *Curr. Rheumatol. Rep.*, 12(2): 118–124 (doi: 10.1007/s11926-010-0084-3).

Гиперурикемия — независимый фактор риска развития субклинического атеросклероза (САС) у лиц молодого возраста

Аналогичные свидетельства получены и в отношении каротидных артерий (Pacifico L. et al., 2009).



МК, подагра и континуум кардиоваскулярных заболеваний. ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; КВ — кардиоваскулярный; СС — сердечно-сосудистый; СН — сердечная недостаточность; ЗКА — заболевание коронарных артерий; ЗПА — заболевание периферических артерий



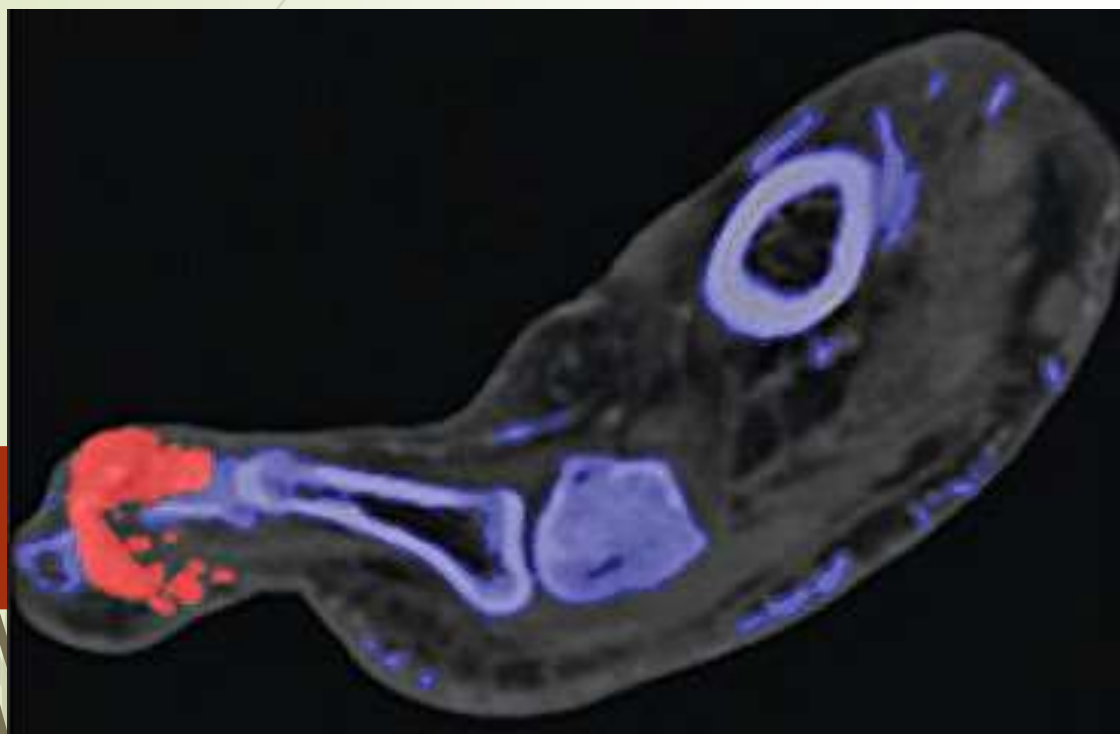
Лабораторная диагностика

Гиперурикемия: мужчины >7 мг/дл (420 мкмоль/л), женщины >6 мг/дл (360 мкмоль/л)

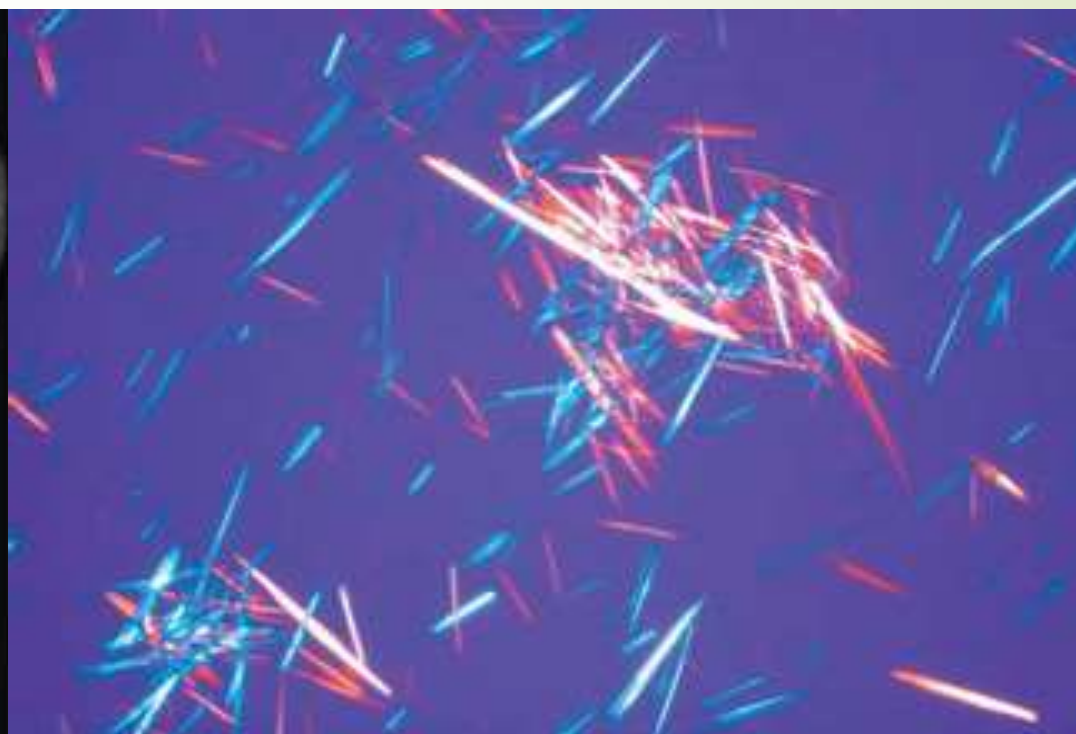
Незаменимое значение в диагностике подагры имеет поляризационная микроскопия синовиальной жидкости и других тканей (например, тофусов), при которой удается обнаружить характерные кристаллы уратов, имеющие иглообразную форму, а главное, своеобразные отличительные светооптические свойства — отрицательное двойное преломление и ряд других

Для здоровых взрослых людей экскреция мочевой кислоты до 600мг/сут считается физиологической нормой

**Выявление кристаллов урата натрия при
двухэнергетической компьютерной
томографии**



**Кристаллы урата натрия из аспирата тофуса
поляризационная микроскопия**



Бессимптомная гиперурикемия и артериальная гипертензия

- У пациентов с АГ БГУ может быть обусловлена хроническими сосудистыми изменениями, приемом антигипертензивных препаратов, ХБП и окислительным стрессом. Тем не менее, все больше данных свидетельствует о том, что повышение уровня МК (мочевой кислоты) является независимым предиктором развития АГ. Вероятно, существует раннее окно возможностей, во время которого уратоснижающая терапия может задерживать или предотвращать развитие АГ у пациентов с БГУ, в то время как АГ с длительным анамнезом приводит к адаптивным изменениям кровеносных сосудов (включая атеросклероз, гипертрофию гладких мышц), устойчивым к воздействию уратоснижающей терапии
- Урат-зависимые механизмы, способствующие возникновению АГ, были продемонстрированы в эксперименте на эндотелиальных клетках. Они включали активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ингибирование оксида азота, ведущие к дисфункции эндотелия и усилению окислительного стресса. Воздействие растворимых уратов на эндотелиальные клетки приводит к дозозависимому увеличению количества активных форм кислорода (АФК). Кроме того, увеличивается экспрессия рецепторов ангиотензина II, а также старение и апоптоз эндотелиальных клеток. Было продемонстрировано, что эти эффекты блокируются пробенецидом, который предотвращает поглощение уратов клетками. Индуцированная уратами активация РААС обнаружена также в гладкомышечных клетках сосудов. Она приводит к выработке ангиотензина II, наряду с увеличением концентрации оксидантов и снижением образования нитритов. Увеличение концентрации МК также сопровождается активацией и пролиферацией гладкомышечных сосудистых клеток и повышением уровня С-реактивного белка (СРБ), что подтверждает потенциальную прогипертензивную роль сывороточных уратов.

Бессимптомная гиперурикемия и артериальная гипертензия

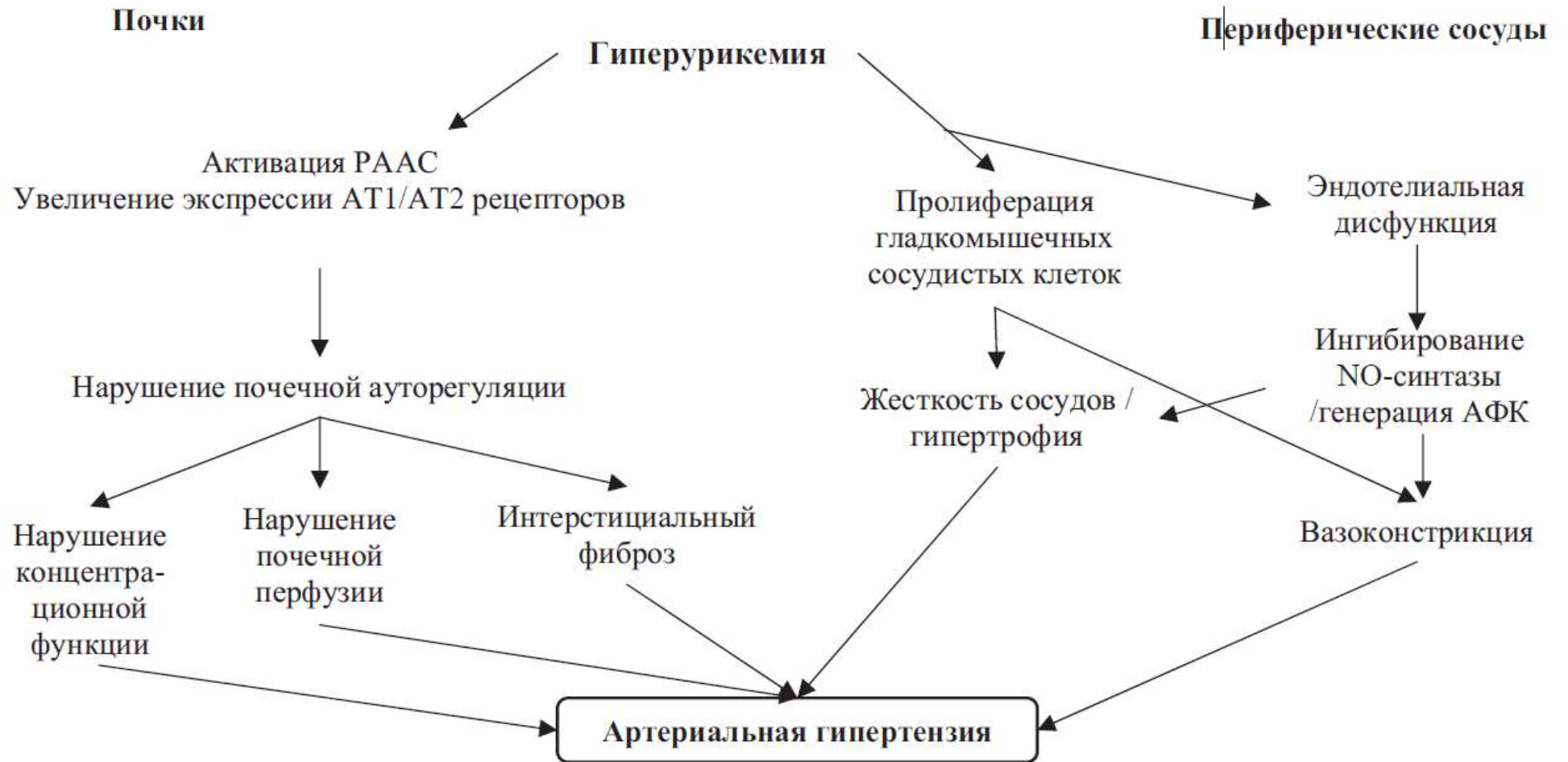


Рис. 1. Механизмы развития урат-опосредованной артериальной гипертензии

Примечание: АТ – ангиотензин, АФК – активные формы кислорода, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Бессимптомная гиперурикемия и артериальная гипертензия

Экспериментальные модели также подтверждают участие БГУ в развитии АГ. У крыс с повышенным уровнем МК за счет введения оксоновой кислоты (ингибитора уриказы) развивалась АГ, которая подвергалась обратному развитию после снижения уровня МК при помощи аллопуринола. Точно так же у крыс, получавших аллантоксанамид (ингибитор уриказы), наблюдалось повышение артериального давления, цифры которого были устойчивы на фоне вазорелаксации за счет индуцированной инсулином продукции оксида азота. Авторы предполагают, что ураты ингибируют передачу сигналов протеинкиназы В, приводя к сосудистой инсулинорезистентности и снижению активности эндотелиальной синтазы оксида азота. В экспериментах аллопуринол восстанавливал как функцию эндотелия, так и реакцию протеинкиназы В и эндотелиальной синтазы оксида азота. [И.А. Головач, *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):725–733].

- Гиперурикемия, как неоднократно сообщалось, является независимым фактором риска развития АГ, особенно в молодой и женской популяциях. Метаанализ с участием 55 607 пациентов продемонстрировал дозозависимую связь между уровнем МК и АГ. При увеличении концентрации сМК на 1 мг/дл, относительный риск возникновения АГ увеличивался на 1,13 после коррекции возможных искажающих факторов. D.I. Feig и соавт. сообщили, что у 89% подростков с эссенциальной АГ повышенный уровень уратов в сыворотке крови предшествовал повышению артериального давления. Согласно исследованию Brisighella Heart Study, воздействие с МК на АГ имеет пороговое значение: только при концентрации МК в 3-м и 4-м квартиле от базового уровня отмечался повышенный риск развития АГ. В нескольких исследованиях изучалась возможность коррекции АГ при помощи уратоснижающей терапии у пациентов с БГУ. [Koto R, et al. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1483–1490. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220439].

Бессимптомная гиперурикемия и артериальная гипертензия

В. Soletsky и соавт. провели двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование у 30 подростков с БГУ. Аллопуринол, но не плацебо, снижал как уровень МК, так и артериальное давление (АД), причем у двух третей пациентов в итоге отмечалась нормотензия. Еще одно исследование включало 60 подростков с ожирением и прегипертензией, которые были рандомизированы на группы, принимающие аллопуринол, пробенецид или плацебо. В группах пациентов, получающих уратоснижающую терапию, наблюдалось среднее снижение систолического и диастолического АД на 10,2 и 9,0 мм рт. ст. соответственно. Тот факт, что аллопуринол (ингибитор ксантиноксидазы) и пробенецид (урикозурический агент) проявляют аналогичные гипотензивные эффекты, подтверждает, что снижение АД связано со снижением уровня МК, а не с побочными эффектами препаратов.

- Исследования, включающие взрослых, продемонстрировали не такие однородные результаты. В проспективном исследовании 36 пациентов с гипертонической болезнью и БГУ ежедневный прием аллопуринола в течение трех месяцев вызывал значительное снижение систолического и диастолического АД. В метаанализе также было показано снижение АД у пациентов с гиперурикемией, получающих аллопуринол, по сравнению с группой контроля. Однако в другом рандомизированном исследовании и метаанализе не удалось продемонстрировать снижение АД у пациентов с гиперурикемией и нормотензией, получающих аллопуринол или пробенецид. Возможно, это связано с искажением результатов исследования гетерогенностью пациентов с гиперурикемией, так как некоторые из них имели не БГУ, а подагру (*И.А. Головач, Научно-практическая ревматология. 2020;58(6):725–733*).

Бессимптомная гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания


- ▶ Гиперурикемия является независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и застойной сердечной недостаточности (ЗСН).
- ▶ В эпидемиологических исследованиях БГУ ассоциировалась с повышением уровня маркеров воспаления, включая СРБ, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), которые были независимо связаны как с ХСН, так и с ИБС.
- ▶ Эти ассоциации были подтверждены на экспериментальных моделях: введение уратов мышам увеличивало выработку ФНО- α . При ХСН ФНО- α способствует апоптозу миоцитов и участвует в патологическом ремоделировании миокарда желудочков путем активации матриксных металлопротеиназ.
- ▶ При ИБС ФНО- α и ИЛ-6 связаны с выраженностью коронарных окклюзий. Отмечено, что у пациентов с БГУ с бессимптомным отложением кристаллов МУН и хроническим воспалением степень тяжести ИБС была более значительной, чем при БГУ без отложений кристаллов МУН. Тем не менее, некоторые исследователи утверждают, что активность опосредующего выработку уратов фермента ксантиноксидазы в большей степени, чем уровень МК, связывает гиперурикемию и сердечные заболевания.
- ▶ Ксантиноксидаза способствует избыточному образованию не только уратов, но и АФК, которые негативно влияют на эндотелиальную и сосудистую функции.

Бессимптомная гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания

- ▶ Отмечается ассоциация БГУ с риском развития ИБС. Большой метаанализ (16 проспективных исследований, 164 542 пациента) выявил, что частота возникновения ИБС повышена у лиц с гиперурикемией по сравнению с контрольной группой (ОШ – 1,13). Однако после учета искажающих факторов и исключения восьми исследований из-за неадекватной мультивариантной оценки, это повышение стало незначительным (ОШ – 1,02). Тем не менее, некоторые эксперты настаивают, что потеря значимости является следствием чрезмерной корректировки, поскольку скорректированные коморбидности сами по себе обусловлены гиперурикемией.
- ▶ При наличии ИБС БГУ является предиктором более тяжелого исхода заболевания. Метаанализ шести исследований с участием 5686 пациентов с острым инфарктом миокарда показал, что пациенты с гиперурикемией имели большую вероятность тяжелых неблагоприятных сердечных событий (относительный риск – 3,44) и внутрибольничной смерти (относительный риск – 2,1).

Бессимптомная гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания

- Частота гиперурикемии у пациентов с ХСН достаточно высока и составляет 43–57%. Гиперурикемия также ассоциируется с большой тяжестью ХСН, согласно Нью-Йоркской классификации (NYHA), плохой переносимостью физических нагрузок и ухудшением сократительной способности миокарда. Пациенты, госпитализирующиеся с острой ХСН и гиперурикемией, имеют более высокий риск неблагоприятных исходов, включая ухудшение функции почек, а также застой в малом и большом кругах кровообращения. В метаанализе L. Tamariz и соавт. (1456 пациентов с ХСН) уровень уратов в сыворотке крови более 7 мг/дл был связан с более высокой частотой смерти от всех причин (относительный риск – 2,13).
- Данные по применению УСТ при ХНС варьируют. У 53 пациентов с гиперурикемией и ХНС лечение аллопуринолом в течении 24-х недель не оказало существенного влияния на фракцию выброса левого желудочка, переносимость физической нагрузки и качество жизни. В то же время, J. Xiao и соавт. которые наблюдали пациентов с ХСН и нормальным уровнем МК, в группе, получавшей аллопуринол, отмечали положительную динамику уровня ФНО- α , внутреннего диаметра левого желудочка, фракции выброса, а также степени ХСН по NYHA. Этот эффект аллопуринола у пациентов без гиперурикемии может быть связан с ингибированием ксантиноксидазы, а не со снижением уровня уратов. Подавляя образование АФК, ингибиторы ксантиноксидазы также защищают от механоэнергетического расщепления миокардиоцитов, сохраняя их эффективность. Участие ксантиноксидазы в развитии и прогрессировании ХСН подтвердило исследование, которое обнаружило связь между ХНС и гиперурикемией только в тех случаях, когда она была вызвана повышенным уровнем ксантиноксидазы, а не снижением почечной экскреции МК. Однако в большинстве исследований не проводится строгое разграничение эффектов уратов и оксидантов, что затрудняет оценку различий.



Эпидемиологические исследования демонстрируют, что аллопуринол может снижать риск возникновения ИМ у пациентов с ИБС. В нескольких небольших исследованиях отмечалась способность аллопуринола повышать толерантность к физической нагрузке у больных ИБС со стабильной стенокардией и регрессом массы левого желудочка.

Исследование CARES (Gout and Cardiovascular Morbidities), данные которого были опубликованы в 2018 г., послужило основанием для коррекции базовых рекомендаций Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) по лечению подагры, поскольку смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была значительно выше в группе фебуксостата (4,3%) по сравнению с группой аллопуринола (3,2%) ($p=0,03$). Тем не менее, принимая во внимание ряд серьезных методологических изъянов, таких как прекращение приема препарата более чем 50% пациентов, прекращение наблюдения 45% пациентов, изначально преобладающее количество пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы в группе фебуксостата, несоответствие доз принимаемых препаратов, отсутствие информации о частоте и длительности артритов и данных о приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, безапелляционно принять результаты исследования не представляется возможным. Учитывая описанные недостатки и результаты новых работ, можно сделать вывод, что ассоциация приема фебуксостата с большим риском сердечно-сосудистой смертности преждевременна, требуется проведения сравнительных исследований, лишенных указанных недостатков, в т. ч. у пациентов с асимптоматической гиперурикемией, т. к. в данном случае возможно использование плацебо-контроля.

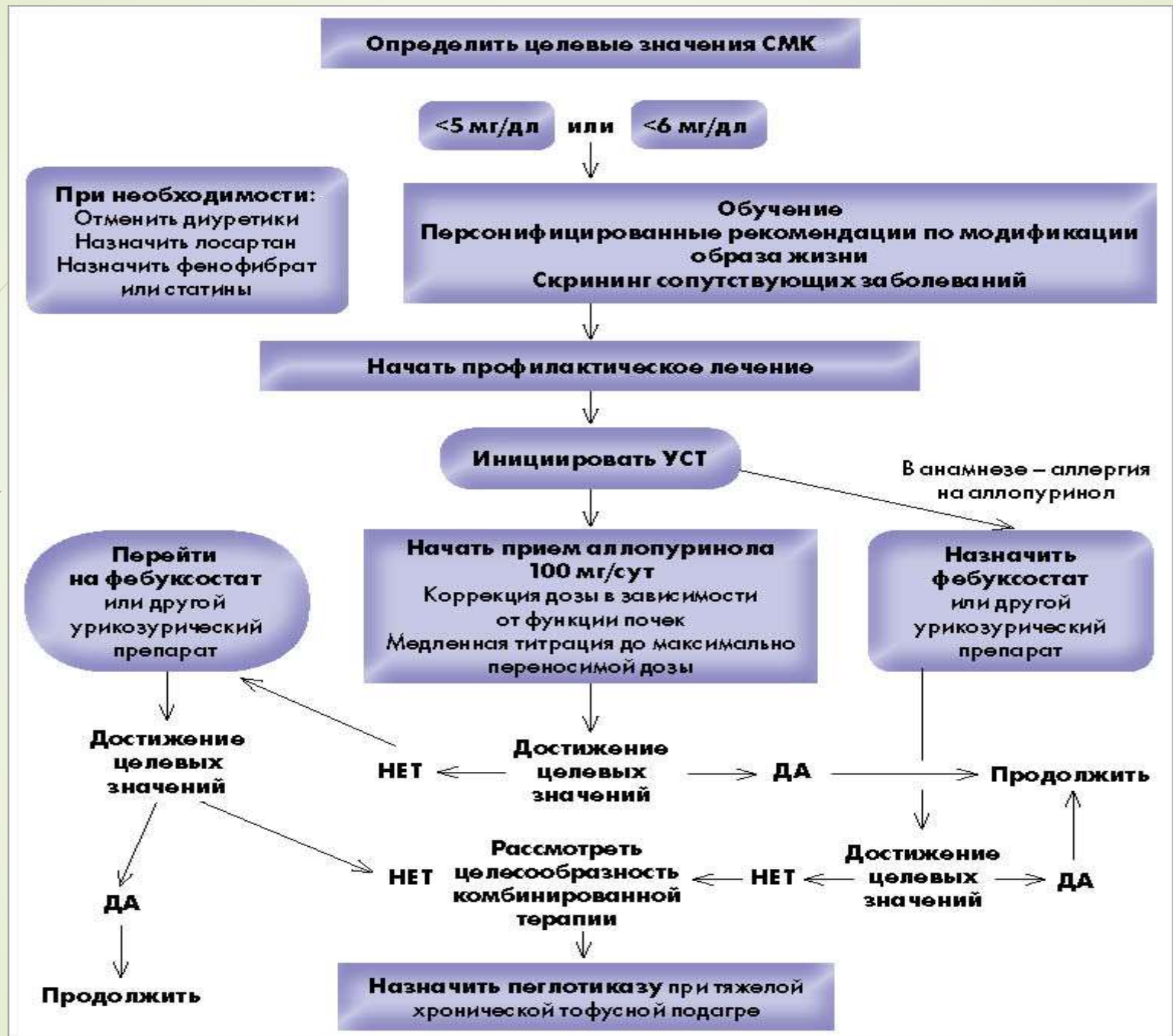


Рис. 2. Рекомендации EULAR 2016 по лечению гиперурикемии у больных подагрой



Спасибо за
внимание.