

УДК 616-056.3-055.1/2:575.1]-085-067
DOI: 10.26435/UC.V012(35).531

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, К.А. Ступакова, А.В. Дубовик, Е.А. Контовский

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ГИПЕРУРИКЕМИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс обменных факторов формирования коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, ассоциированных с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью [2]. Он регистрируется у 20-30% населения развитых стран мира и характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые в свою очередь индуцируют развитие комплекса нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии (АГ) [4].

Присутствие генетических механизмов у больных МС не только усугубляет метаболические нарушения, но и утяжеляет течение болезни, оказывает негативное влияние на кардиоваскулярный прогноз [1].

Одним из ведущих компонентов, занимающих центральное место в патогенетических механизмах формирования/прогрессирования МС, является гиперурикемия [5].

Учитывая непосредственную взаимосвязь гиперурикемии с кардиоваскулярным риском, исследователи продолжают поиски медикаментозных и немедикаментозных направлений ее коррекции у такой категории больных.

Гипокси-гиперокситерапия (ГГТ) является одним из принципиально новых немедикаментозных направлений, которое можно использовать для коррекции комплекса липидных и нелипидных метаболических нарушений в условиях комбинированного медикаментозного лечения [3].

Цель исследования заключалась в анализе полового диморфизма гиперурикемии и оценке влияния разных режимов терапии на показатели обмена мочевой кислоты у больных МС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 145 больных МС, которым полностью генетическое обследование. В зависимости от выявления или невыявления генов-

кандидатов пациенты были распределены в основную группу (70 человек) с позитивными тестами генотипирования и группу сравнения (75 человек) с отрицательными результатами.

Критериями включения в исследование явились: полный/неполный МС, возраст от 18 до 60 лет; лица европеоидной расы; письменное информированное согласие больного на участие в исследовании.

Критериями невключения и исключения из исследования были: тяжелая неконтролируемая АГ; митральная, трикуспидальная или аортальная регургитация более II степени; аортальный стеноз с трансортальным градиентом давления более 25 мм рт. ст.; кардиомиопатии; наличие диагностированной ИБС, перенесенных инфарктов миокарда, нарушений ритма, хронической сердечной недостаточности; острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе или настоящем статусе; онкологические заболевания и болезни крови; клинически манифестные заболевания щитовидной железы; наличие тяжелых нарушений функции почек в анамнезе, сопровождающихся снижением скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/минуту (расчитанной по формуле СКД-ЕПІ); наличие нарушений функции печени, сопровождавшихся повышением уровня печеночных ферментов и/или общего билирубина более чем в 3 раза выше верхней границы нормы; хронический алкоголизм, психические расстройства; беременность и период лактации.

Методом случайной выборки представители основной группы распределены в две однотипные подгруппы наблюдения (1-ю и 2-ю) (по 35 человек в каждой). Подгруппы 1 и 2 были статистически однородными по возрасту ($t=3,1$, $p=0,08$), полу ($\chi^2=0,3$, $p=0,70$), длительности и числу компонентов МС ($t=3,1$, $p=0,11$ и $t=0,4$, $p=0,69$

соответственно). 1-я и 2-я подгруппы основной группы статистически не отличались от группы контроля, а также от группы условно здоровых людей по возрасту ($\chi^2=0,7$, $p=0,68$) и полу ($\chi^2=1,3$, $p=0,24$).

В 1-ю подгруппу вошли лица, которые получали только медикаментозное лечение (ингибитор АПФ/сартан, бета-адреноблокатор, и/или антагонист медленных кальциевых каналов, метформин/бигуанид/акарбоза, ингибитор ГМГ-Ко редуказы в среднесуточных дозах 20-40 мг по atorvastatinу, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты). Пациентам 2-ой подгруппы в дополнение к аналогичному медикаментозному лечению проводили ежедневные сеансы ГТТ (гипокси-гипероксигатор «Тибет-4», «Newlife», Россия). Пациенты группы сравнения получали только аналогичную медикаментозную терапию. Группа контроля состояла из 30 условно здоровых людей аналогичного пола и возраста.

Для оценки инсулинорезистентности использовали метод гомеостатической модели (homeostasis model assessment – HOMA), который рассчитывали по формуле: глюкоза натощак (мкЕд/мл-инсулин натощак, ммоль/л) / 22,5.

С помощью биоанализатора «BS-200» (Китай) определяли уровень мочевой кислоты крови в реакции с фосфорно-вольфрамовым реактивом. Наличие гиперурикемии считали при сывороточных уровнях мочевой кислоты >0,42 ммоль/л для мужчин и >0,36 ммоль/л для женщин.

При помощи детектирующих амплификаторов «ДТ-96» и «ДТпрайм» (Россия) проведены генетические исследования полиморфизма генов ADD1 (альфа-аддуктина 1378 G>T), AGT (ангиотензиногена 704 T>C), AGT (ангиотензиногена 521 C>T), AGTR1 (рецептор 1-го типа для ангиотензина 2 1166 A>C), AGTR2 (рецептор 2-го типа для ангиотензина 2 1675 G>A), CYP11B2 (цитохром 11b2, альдостеронсинтаза 344 C>T), GNB3 (бета 3 субъединица G-белка) – гуанин-связывающий белок 825 C>T, NOS3 (синтаза окиси азота 786 T>C), NOS3 (синтаза окиси азота 894 G>T).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы для статистического анализа «Statistica 6.0». Нормальность распределения оценивали в тесте Колмогоров-Смирнова. Сравнение числовых показателей проводилось с использованием критерия Стьюдента. Для сравнения качественных показателей определяли величину χ^2 . Табличные данные представляли в виде средней величины (M) и стандартной ошибки средней величины (m). За уровень значимости (p) принимали величину $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частота отдельных компонентов МС в основной группе и группе сравнения представлена в таблице 1, из которой следует, что в основной группе АГ и ожирение/избыточная масса тела

Таблица 1.

Частота отдельных компонентов МС на этапе включения в исследование

Показатели	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=75)
АГ	70(100%)	66(88,0%)*
Липидные нарушения	59(84,3%)	34(45,3%)*
Углеводные нарушения	48(68,6%)	33(44,0%)*
Избыточная масса тела/ожирение	70(100%)	65(86,7%)*
Гиперурикемия	65(92,8%)	60(80,0%)*

Примечание: *- различия аналогичных показателей между представителями основной группы и группы сравнения статистически достоверны.

Таблица 2.

Половой диморфизм концентрации мочевой кислоты крови и ее клиренса у больных МС и у здоровых

Мочевая кислота	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=75)		Здоровые (n=30)	
	м (n=43)	ж (n=27)	м (n=46)	ж (n=29)	м (n=20)	ж (n=10)
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	588,6±1,39	570,2±1,66	575,1±1,15*	568,5±1,12*	408,3±1,33*	400,1±1,29*
Клиренс мочевой кислоты, мл/мин	4,4±0,15	5,0±0,19	7,0±0,18*	7,6±0,34*	5,3±0,28*	5,0±0,11*

Примечание: м – мужчины; ж – женщины; * – различия с основной группой больных статистически достоверны.

имели частоту встречаемости 100%, тогда как в группе сравнения – 88,0% и 86,7% соответственно. Второе место по частоте занимала дислипидемия и гиперлипидемия, частота которой в основной группе равнялась 84,3%, а в группе сравнения только 45,3%, т.е. в половину меньше. Частота гиперурикемии равнялась в основной группе 92,8%, а в группе сравнения – 80,0%. Нарушения углеводного обмена зарегистрированы в основной группе у 68,6% больных, тогда как в группе сравнения – у 44,0%. Следовательно, присутствие генетических факторов в патогенезе формирования МС играет важнейшую роль. Это всецело касается как липидных, так и углеводных и уратных нарушений.

У больных, в отличие от здоровых, развивается гиперурикемия. При этом у мужчин уровень мочевой кислоты в сыворотке крови был статистически достоверно выше, чем у женщин, а величина клиренса мочевой кислоты, напротив, ниже (табл. 2.). Наивысший уровень гиперурикемии зафиксирован среди мужчин основной группы при наименьшем ее клиренсе, что указывает на наличие двойного механизма формирования гиперурикемического синдрома. С одной стороны, у больных активирован ее синтез, а с другой – снижен почечный клиренс. Напротив, у мужчин группы сравнения на фоне достоверно более низкой концентрации мочевой кислоты, чем у мужчин основной, отмечен достоверно более высокий ее клиренс. Таким образом, у всех больных МС формируется гиперурикемия за счет гиперпродукции мочевой кислоты на фоне снижения ее элиминации, причем у мужчин эти процессы имели худшие значения, в особенности в группе с генетическим полиморфизмом. Исходя из сказанного, можно полагать, что у мужчин основной группы с генетическим полиморфизмом следует ожидать худшие результаты лечения и кардиоваскулярный прогноз.

Патогенетические механизмы влияния гиперурикемии на сердечно-сосудистые состояния точно не установлены. Среди потенциальных, обсуждаются: развитие эндотелиальной дисфункции, усиление адгезии и агрегации тромбоцитов, нарушение реологии крови, увеличение уровня воспалительных маркеров, нарушение функции почек [2]. Мочевая кислота индуцирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов за счет гиперсекреции циклооксигеназы, тромбоцитарного фактора роста, моноцитарного хемоаттрактантного белка. Это приводит со временем к «сосудистому ремоделированию», проявляющемуся в виде нарушения соотношения толщины интима-медиа, увеличения жесткости артерий среднего калибра, ускорения

формирования атеросклеротических бляшек [7]. Предполагают, что при МС в целом и при АГ в частности возможным механизмом повышения концентрации мочевой кислоты является нарушение ее почечной экскреции из-за уменьшения канальцевой секреции, что связано с повышением канальцевой реабсорбции натрия, индуцированной инсулином в условиях гиперинсулинемии при МС. Инсулин снижает клиренс натрия и мочевой кислоты, способствуя как развитию повышения артериального давления, так и формированию и потенцированию гиперурикемии. Гиперинсулинемия повышает активность симпатической нервной системы, которая также может способствовать увеличению сывороточной концентрации мочевой кислоты [6].

Гиперурикемия считается «побочным продуктом» почечной недостаточности, инсулинорезистентности и ожирения. В последние годы произошло переосмысление ее роли среди первичных (эссенциальных) факторов риска кардиоваскулярной патологии. В частности, было показано, что присутствие гиперурикемии значительно увеличивает риск инфаркта миокарда, инсульта и фатальных нарушений ритма [8].

Нарушение физиологической регуляции пуринового обмена при МС характеризуется отсутствием физиологического «сброса» избытка мочевой кислоты при увеличении ее синтеза [7]. Напротив, рост образования уратов сопровождался снижением элиминации, что по принципу «порочного круга» приводит к еще большему увеличению ее концентрации в крови. Вместе с тем не стоит недооценивать и роль медикаментов, используемых в лечении МС, например многих диуретиков (за исключением калийсберегающих) или практически всех бета-адреноблокаторов, которые способствуют увеличению урикемии сами по себе.

Гиперурикемия у больных МС, по всей вероятности, имеет множество последствий, из которых изучены и известны лишь несколько элементов [8]. К ним можно отнести как токсическое или непосредственное повреждающее воздействие мочевой кислоты на эндотелий артерий, так и токсическое воздействие на мозговой слой почек и, индуцированные этим влиянием, повреждение, дисфункцию и прекращение процессов физиологической реабсорбции, а также кристаллиндуцированное межпочечное воспаление, приводящее со временем к тубулярному склерозированию.

Гиперурикемию в кардиологии сегодня принято рассматривать с позиции маркера, а в ряде случаев – и механизма высокого кардиоваскулярного риска. Именно поэтому нами были изучены не только сывороточные уровни мочевой

Таблица 3.

Динамика уровня мочевой кислоты и ее клиренса у больных МС на фоне разных режимов лечения и у здоровых

Показатели	Этапы обследования	Подгруппы основной группы		Группа сравнения	Здоровые
		1-я	2-я		
		nI=35	nI=35	nI=75	nI=30
		nII=27	nII=32	nII=73	
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	I	578,4±1,57 ⁵	581,2±1,20 ⁵	571,0±1,85 ²³⁵	402,7±1,40
	II	566,2±1,02 ⁴⁵	550,1±1,33 ¹⁴⁵	539,6±1,90 ²³⁴⁵	
Клиренс мочевой кислоты, мл/мин	I	4,5±1,03 ⁵	4,3±1,10 ⁵	7,5±1,04 ²³	5,5±1,21
	II	4,6±0,80 ⁵	5,0±0,36 ¹⁴	5,5±0,77 ²⁴	

Примечание: nI – численность больных на этапе I, nII – численность больных на этапе II; I – до лечения, II – через год; 1 – различия аналогичных показателей между 1-ой и 2-ой подгруппами основной группы статистически достоверны; 2 – различия аналогичных показателей между 1-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; 3 – различия аналогичных показателей между 2-ой подгруппой основной группы и группой сравнения статистически достоверны; 4 – различия между аналогичными показателями на этапе I и II статистически достоверны; 5 – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны.

кислоты, но и их клиренсы на фоне годовичного лечения (табл. 3.). Как оказалось, в обеих подгруппах на финальном этапе исследования отмечено статистически достоверное снижение концентрации мочевой кислоты крови (на 12,2 и 31,1 мкмоль/л соответственно), а между подгруппами 1 и 2 – на 16,1 (все различия статистически достоверны). При этом концентрация на 2-м этапе исследования в подгруппах основной группы не только не достигла уровня здоровых, но и группы сравнения. В 1-ой подгруппе основной группы клиренс мочевой кислоты не изменился, а во 2-ой подгруппе он статистически достоверно увеличился на 0,7 мл/минуту и стал соответствовать как группе здоровых, так и больных группы контроля. По нашему мнению, именно увеличение клиренса на фоне влияния на интрагломерулярную гемодинамику (устранение гиперфльтрации и оптимизация внутриклубочкового давления) позволило добиться достоверно снижения сывороточной концентрации мочевой кислоты. Среди причин снижения/устранения гиперфльтрационного синдрома могут рассматриваться как влияние ингибиторов АПФ на интрагломерулярный кровоток, так и сеансов ГТТ [6]. Несмотря на принципиально различные механизмы их воздействия на процессы интрагломерулярной гемодинами-

ки, основной эффект ГТТ основан на принципе активации синтеза/выделения оксида азота сосудистым эндотелием, оказывающим релаксирующее влияние на тонус артериол нефрона и приводящий к уменьшению фильтрационного давления в капсуле Боумена.

ВЫВОДЫ

1. Гиперурикемия занимает лидирующие позиции среди компонентов МС.
2. У больных генетически индуцированным вариантом МС уровень урикемии выше, а клиренс мочевой кислоты ниже, чем у лиц без генетического полиморфизма, причем более тяжелые нарушения пуринового обмена присущи мужчинам.
3. Основными механизмами формирования гиперурикемии у пациентов с генетически индуцированным вариантом МС является гиперпродукция мочевой кислоты и нарушение процессов почечной элиминации.
4. Применение сеансов ГТТ как компонента комплексной лечебной программы у больных генетически индуцированным вариантом МС приводит к достоверно более интенсивному снижению урикемии и повышению ее клиренса, чем на фоне только медикаментозной терапии.

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, К.А. Ступакова, А.В. Дубовик, Е.А. Контовский

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ГИПЕРУРИКЕМИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Метаболический синдром представляет собой комплекс метаболических факторов формирования коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, ассоциированных с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью. Присутствие генетических механизмов у больных метаболическим синдромом не только усугубляет метаболические нарушения, но и утяжеляет течение болезни, оказывает негативное влияние на кардиоваскулярный прогноз. Одним из ведущих компонентов, занимающих центральное место в патогенетических механизмах формирования и прогрессирования метаболического синдрома, является гиперурикемия.

Цель исследования заключалась в анализе полового диморфизма гиперурикемии и оценке влияния разных режимов терапии на показатели обмена мочевой кислоты у больных метаболическим синдромом.

В результате проведенного исследования установлено, что гиперурикемия занимает лидирующие позиции среди компонентов метаболического синдрома.

Показано, что у больных генетически индуцированным вариантом заболевания уровень урикемии выше, а клиренс мочевой кислоты ниже, чем у лиц без генетического полиморфизма, причем более тяжелые нарушения пуринового обмена присущи мужчинам.

Основными механизмами формирования гиперурикемии у пациентов с генетически индуцированным вариантом метаболического синдрома является гиперпродукция мочевой кислоты и нарушение процессов почечной элиминации.

Применение сеансов гипоксии-гиперокситерапии как компонента комплексной лечебной программы у больных генетически индуцированным вариантом метаболического синдрома приводит к достоверно более интенсивному снижению урикемии и повышению ее клиренса, чем на фоне только медикаментозной терапии.

Ключевые слова: генетически индуцированный метаболический синдром, гиперурикемия.

G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin, K.A. Stupakova, A.V. Dubovik, E.A. Kontovsky

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

HYPERURICEMIA IN PATIENTS WITH GENETICALLY INDUCED METABOLIC SYNDROME

Metabolic syndrome is a complex of metabolic factors in the formation of comorbid cardiovascular diseases of atherosclerotic origin associated with abdominal obesity and insulin resistance. The presence of genetic mechanisms in patients with metabolic syndrome do not only aggravate metabolic disorders, but also aggravates the course of the disease and has a negative effect on the cardiovascular prognosis. One of the leading components that occupy a central place in the pathogenetic mechanisms of the formation / progression of the metabolic syndrome is hyperuricemia.

The aim of the study was to analyze sexual dimorphism of hyperuricemia and assess the effect of different treatment regimens on uric acid metabolism in patients with metabolic syndrome.

As a result of the study, it was found that hyperuricemia occupies a leading position among the components of the metabolic syndrome.

It was shown that in patients with a genetically induced variant of the disease, the level of uricemia is higher, and the clearance of uric acid is lower than in individuals without genetic polymorphism, and more severe purine metabolism disorders are inherent in men.

The main mechanisms of the formation of hyperuricemia in patients with a genetically induced variant of the metabolic syndrome are hyper production of uric acid and impaired renal elimination.

The use of hypoxia-hyperoxygenation therapy sessions as a component of a comprehensive treatment program in patients with a genetically-induced variant of the metabolic syndrome leads to a significantly more intense decrease in uricemia and an increase in its clearance than against the background of only drug therapy.

Key words: genetically induced metabolic syndrome, hyperuricemia.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянцев Ю.А. Бессимптомная гиперурикемия как компонент метаболического синдрома. Бюллетень сибирской медицины. 2012; 3: 14-18.
2. Бокарев И.Н. Метаболический синдром. Клиническая медицина. 2014; 8: 71-76.
3. Ключникова Е.А., Аббазова Л.В., Лоханникова М.А. и др. Влияние прерывистой нормобарической гипоксии на системную гемодинамику, биохимический состав

REFERENCES

1. Bespalova I.D., Kalyuzhin V.V., Medyantsev Yu.A. Bessimptomnaya giperurikemiya kak komponent metabolicheskogo sindroma. Byulleten' sibirskoi meditsiny. 2012; 3: 14-18 (in Russian).
2. Bokarev I.N. Metabolicheskii sindrom. Klinicheskaya meditsina. 2014; 8: 71-76 (in Russian).
3. Klyuchnikova E.A., Abbazova L.V., Lokhannikova M.A. i dr. Vliyanie preryvistoi normobaricheskoi gipoksii na sistemnyuyu gemodinamiku, biokhimicheskii sostav krovi

- крови и физическую работоспособность лиц пожилого возраста. Ульяновский медико-биологический журнал. 2017; 4: 155-163.
4. Рудой А.С., Черныш О.В. Метаболический синдром: современный взгляд на проблему. Военная медицина. 2016; 1 (38): 107-114.
 5. Bhardwaj R., Jain R. Association between Serum Uric Acid Level sand Metabolic Syndrome. J. Assoc. Physicians India. 2020; 68 (1): 47.
 6. Brucato A., Cianci F., Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. Eur. J. Intern. Med. 2020; 15: 177-180.
 7. Inanir M. Serum uric acid (SUA) in morbidly obese patients and its relationship with metabolic syndrome. Aging Male. 2020; 20: 1-5.
 8. Jalali M.M., Nasimidoust M.A. Metabolic syndrome components and sudden sensorineural hearing loss: a case-control study. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2020; 24: 12-17.
4. Rudoi A.S., Chernysh O.V. Metabolicheskii sindrom: sovremennyi vzglyad na problemu. Voennaya meditsina. 2016; 1 (38): 107-114 (in Russian).
 5. Bhardwaj R., Jain R. Association between Serum Uric Acid Level sand Metabolic Syndrome. J. Assoc. Physicians India. 2020; 68 (1): 47.
 6. Brucato A., Cianci F., Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. Eur. J. Intern. Med. 2020; 15: 177-180.
 7. Inanir M. Serum uric acid (SUA) in morbidly obese patients and its relationship with metabolic syndrome. Aging Male. 2020; 20: 1-5.
 8. Jalali M.M., Nasimidoust M.A. Metabolic syndrome components and sudden sensorineural hearing loss: a case-control study. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2020; 24: 12-17.