

УДК 616.153.857:616.12-008.331.1-092:611-018.74:616-056.52

Д.В. Молодан

Харківський національний медичний університет

БЕЗСИМПТОМНА ГІПЕРУРИКЕМІЯ, ЇЇ ВПЛИВ НА МЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ І ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІУ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБІ З ОЖИРІННЯМ

Безсимптомна гіперурикемія є чинником, що може обтяжити перебіг гіпертонічної хвороби та ожиріння. У статті подано результати дослідження вуглеводного, ліпідного метаболізму та функціонального стану ендотелію при безсимптомній гіперурикемії у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням. Встановлено, що гіперурикемія впливає на розвиток інсулінорезистентності, формування комбінованої дисліпідемії та порушень стану ендотелію, що проявляється у зменшенні ендотелій-залежної вазодилатації судин.

Ключові слова: *безсимптомна гіперурикемія, гіпертонічна хвороба, ожиріння, метаболічні показники, функціональний стан ендотелію.*

Безсимптомна гіперурикемія (БГУ) – це патологічний стан, зумовлений підвищенням рівня сечової кислоти (СК) в сироватці крові [1]. Факторами, що призводять до підвищення СК рівня, є зростання метаболізму пуринів, підвищення активності ксантиноксидази та погіршення ниркової екскреції СК [2].

Відомо, що СК утворюється в результаті метаболізму пуринів, і, як правило, з підвищенням її рівня пов'язують розвиток такого захворювання, як подагра [3]. Слід зазначити, що підвищення рівня СК не завжди супроводжується суглобовим синдромом. Ще у ХІХ столітті з підвищенням рівня СК пов'язували розвиток захворювань серцево-судинної системи [4]. Новий етап дослідження ГУ розпочався у 50–60-х роках ХХ століття і продовжується дотепер [5]. Було виділено таке поняття, як безсимптомна (асимптомна) ГУ, яка не супроводжувалась розвитком ураження суглобів, однак при цьому відбувався розвиток патології серця, судин та нирок. Прийнято вважати нормальною концентрацію СК, яка не перевищує 2–6 мг/дл, про БГУ говорять, коли рівень СК становить більше 7 мг/дл (420 мкмоль/л) у чоловіків і більше 6 мг/дл (360 мкмоль/л) у жінок [6].

Було проведено ряд досліджень, результати яких показали, що підвищення рівня СК

може бути пов'язане і з розвитком метаболічного синдрому і, вірогідно, є одним із його компонентів [1]. У багатьох роботах були отримані свідчення того, що підвищення рівня СК зумовлює виникнення та погіршення перебігу гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності, є підстави вважати СК вагомим чинником у розвитку інтерстиціального нефриту [7–10] тощо.

Місце і значення ГУ у формуванні і перебігу серцево-судинної патології на сьогоднішній день остаточно не визначені. Є дослідження, серед яких найбільш авторитетним вважається Фремінгемське дослідження серця (Framingham Heart Study, 1985), які показали, що СК не є самостійним фактором ризику, а супроводжує традиційні фактори ризику, значення яких доведено (гіпертонічна хвороба, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, метаболічний синдром) [11].

Незважаючи на деякі розбіжності у поглядах на це питання, слід зазначити, що роль БГУ у розвитку захворювань серця, судин і нирок ніким не заперечується. Напроти, дискутується питання про призначення препаратів, що зменшують рівень СК для попередження і лікування серцево-судинної патології [8]. Тому важливим є подальше вивчення ролі цього метаболічного порушення для більш

глибокого розуміння і розробки підходів до протидії патологічних змін.

Враховуючи значущість проблеми, ми вирішили провести дослідження з метою визначення впливу підвищеного рівня СК на метаболічні показники (вуглеводний, ліпідний профіль) і функціональний стан ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням.

Матеріал і методи. До основної групи увійшли 24 хворих на гіпертонічну хворобу I–II стадії та артеріальну гіпертензію 1–3-го ступеня. Усі хворі мали ожиріння I–II ступеня та підвищений рівень СК. Середній вік досліджуваних становив (58,15±1,59) року. Чоловіків було 10 (41,66%), жінок – 14 (58,34%). Групу контролю склали 12 практично здорових нормотензивних осіб, середній вік яких становив (58,20±2,72) року ($p < 0,05$). Відмінностей за віком та статтю між основною групою та групою контролю не було.

Обстеження пацієнтів проводилось в умовах стаціонара та поліклініки ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», який є базою кафедри внутрішньої медицини № 1 та клінічної фармакології ХНМУ.

Відбір пацієнтів для дослідження проводили відповідно до модифікованих критеріїв АТР III (2005 р.), схвалених в Європейських рекомендаціях з лікування артеріальної гіпертензії (2007 р.) і рекомендованих Українською асоціацією кардіологів із профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2008 р.).

У дослідження не включались хворі на симптоматичну артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, пацієнти, що мали активні запальні процеси, ішемічну хворобу серця, серцеву недостатність високих градацій (III–IV функціональний клас за NYHA), подагру, захворювання нирок, печінки, крові, хворі, що зловживали алкоголем.

Рівень артеріального тиску (АТ) визначали як середнє із трьох вимірювань, що проводили з інтервалом у 2 хвилини в положенні сидячи.

Досліджуваним хворим вимірювали зріст, масу тіла, окружність талії (ОТ). Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою $ІМТ = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2$ (кг/м²) (нормальні значення 18,5–24,9 кг/м²). Ожиріння діагностували при $ІМТ > 30,0$ кг/м². Абдомінальний тип ожиріння

оцінювали за результатами вимірювання ОТ, рівень вважали підвищеним, якщо перевищував 94 см у чоловіків і 80 см у жінок.

Для оцінки функціонального стану ендотелію визначали ендотелій-залежну вазодилатацію (ЕЗВД), метаболіти оксиду азоту ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$, МОА), мікроальбумінурію (МАУ) та активність асиметричного диметиларгініну (АДМА), що завдяки структурній подібності до L-аргініну є конкурентним інгібітором субстрату синтази оксиду азоту та здатен порушувати синтез NO.

ЕЗВД визначали під час проведення ультразвукової манжеткової проби [12]. Дослідження проводили на ультразвуковому діагностичному комплексі LOGIQ 5 (General Electric, США), для сканування плечової артерії використовували датчик з частотою 7,5 МГц. Спочатку проводили сканування і вимірювання діаметра плечової артерії. Потім протягом 5 хвилин здійснювали компресію артерії манжеткою тонометра під тиском 200 мм рт. ст., повторне вимірювання діаметра плечової артерії проводили на 90-й секунді після декомпресії. Відсоток приросту діаметра артерії $< 10\%$ свідчив про зменшення ендотелій-залежної вазодилатації.

Активність інсуліну, АДМА в сироватці крові і МАУ в сечі визначали імуноферментним методом. Дослідження інсуліну проводили набором «DRG» виробництва (Німеччина), активність АДМА визначали набором «Immunodiagnostika» (Німеччина), а МАУ – набором «Гранум» (Україна).

Суму стабільних МОА ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) в сироватці крові досліджували спектрофотометричним методом із застосуванням реактиву Гріса [13, 14].

Усім хворим проводили загальноприйнятні клініко-лабораторні та інструментальні обстеження. Вміст глюкози та СК у крові, ліпідний спектр визначали ферментним способом на фотометри-аналізаторі Humareader N 2106 (Німеччина). Для визначення меж норми СК ми користувались Рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги (EULAR) з діагностики та лікування подагри (2006 р.). Для чоловіків верхньою межею норми вважали рівень СК у сироватці крові 420 мкмоль/л для жінок – 360 мкмоль/л.

Вивчали рівні загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїнів

низької, дуже низької та високої щільності (ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ), розраховували коефіцієнт атерогенності (КА). Для визначення інсулінорезистентності (ІР) використовували індекс НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), який розраховували за формулою глюкоза натще \times інсулін натще/22,5. Значення індексу більші за 2,77 свідчили про ІР.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета програм Statistica, версія 8.0. Дані подані у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення від середнього значення ($M \pm SD$). Для оцінки величин, розподіл яких був близький до нормального, використовували критерій Стьюдента. Статистично достовірними вважались відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Як уже зазначалося, пацієнти групи контролю і основної групи були порівнянними за статтю та віком. В основній групі були виявлені підвищені цифри артеріального тиску: рівень систолічного артеріального тиску (САТ) становив $(165,30 \pm 2,05)$ мм рт. ст., а діастолічного артеріального тиску (ДАТ) – $(100,75 \pm 0,75)$ мм рт. ст., що було достовірно вище, ніж у групі контролю ($p < 0,05$). Також в основній групі більш високими були показники ІМТ $(36,30 \pm 0,69)$ кг/м² та ОТ $(115,37 \pm 2,48)$ см ($p < 0,05$), табл. 1.

При аналізі в основній групі було встановлено підвищення рівня СК у крові до $(474,50 \pm 14,62)$ мкмоль/л, показник цього метаболіту в групі контролю становив $(255,40 \pm 10,98)$ мкмоль/л. Вуглеводний обмін у хворих основної групи характеризувався збільшенням рівня інсуліну до $(18,16 \pm 1,41)$ мкОД/мл та індексу НОМА-ІР до $(3,88 \pm 0,35)$ у. о., що було вище за аналогічні показники обстежених групи контролю, у яких вони становили відповідно $(2,65 \pm 0,73)$ мкОД/мл та $(0,56 \pm 0,15)$ у. о. ($p < 0,05$). Рівень глюкози у групах достовірно між собою не розрізнявся (табл. 2).

Встановлені зміни вуглеводного обміну у хворих основної групи вказують на те, що у хворих даної групи була гіперінсулінемія та ІР.

При дослідженні ліпідного обміну у хворих основної групи та в групі контролю встановлено підвищення середніх показників ліпідного обміну в основній групі. Рівень ЗХС становив $(5,45 \pm 0,10)$ ммоль/л, ТГ – $(1,83 \pm 0,12)$ ммоль/л, ЛПНЩ – $(3,58 \pm 0,11)$ ммоль/л та КА – $(4,29 \pm 0,17)$ ммоль/л, зменшеним був рівень ЛПВЩ – $(1,04 \pm 0,02)$ ммоль/л ($p < 0,05$), табл. 3. Встановлені зміни свідчать про порушення ліпідного обміну у досліджуваних хворих, наявність у них комбінованої дисліпідемії, що супроводжується підвищенням рівня ЗХС, ЛПНЩ та ТГ у крові.

При вивченні змін функціонального стану ендотелію у хворих основної групи і у осіб групи контролю виявлено, що у хворих основної групи функціональний стан ендотелію погіршився, що проявляється у зменшенні відсотка ЕЗВД до $(2,02 \pm 0,22)$ %, збільшення МАУ до $(27,99 \pm 2,89)$ мг/добу, АДМА до $(0,73 \pm 0,02)$ мкмоль/л та МОА ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) до $(40,18 \pm 3,15)$ мкмоль/л у порівнянні з показниками контролю ($p < 0,05$), табл. 4.

Зменшення відсотка ЕЗВД вказує на зменшення ендотелій-залежної вазодилатації судин, що пов'язано з погіршенням функціональної активності ендотелію. В нашому дослідженні спостерігалось збільшення МАУ, що свідчить про генералізацію ураження судин і менш сприятливий перебіг захворювання [15]. В той же час одночасне підвищення активності АДМА та МОА виглядає, на перший погляд, суперечливим. Так, АДМА є конкурентним інгібітором субстрату синтази оксиду азоту, відповідно, зростання його активності повинно призводити до зменшення синтезу NO і, таким чином, до зменшення кількості МОА. Однак за певних умов можливе підвищення концентрації оксиду азоту у крові за рахунок не ендотеліальної синтази

Таблиця 1. Антропометричні показники у обстежених основної та контрольної групи

Показник	Основна група хворих (n=24)	Контрольна група (n=12)
Чол./жін.	10/14	5/7
Вік, років	58,15 \pm 1,59	58,20 \pm 2,72
САТ, мм рт. ст.	165,30 \pm 2,05	115,30 \pm 1,32
ДАТ, мм рт. ст.	100,75 \pm 0,75	76,00 \pm 1,79
ІМТ, кг/м ²	36,30 \pm 0,69	22,59 \pm 0,74
ОТ, см	115,37 \pm 2,48	82,35 \pm 2,80

Таблиця 2. Показники сечової кислоти і вуглеводного обміну у обстежених основної та контрольної групи

Показник	Основна група хворих (n=24)	Контрольна група (n=12)
СК, мкмоль/л	474,50±14,62	255,40±10,98
Глюкоза, ммоль/л	4,71±0,09	4,75±0,10
Інсулін, мкОД/мл	18,16±1,41	6,95±0,42
НОМА, у. о.	3,88±0,35	1,47±0,10

Таблиця 3. Показники ліпідного обміну у обстежених основної та контрольної групи

Показник	Основна група хворих (n=24)	Контрольна група (n=12)
ЗХС, ммоль/л	5,45±0,10	3,91±0,07
ТГ, ммоль/л	1,83±0,12	1,01±0,09
ЛПНЩ, ммоль/л	3,58±0,11	1,95±0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	1,04±0,02	1,49±0,07
КА, у. о.	4,29±0,17	1,66±0,10

Таблиця 4. Показники функціонального стану ендотелію у обстежених основної та контрольної групи

Показник	Основна група хворих (n=24)	Контрольна група (n=12)
МОА (NO ₂ +NO ₃), мкмоль/л	40,18±3,15	21,05±1,83
МАУ, мг/добу	27,99±2,89	7,78±1,40
АДМА, мкмоль/л	0,73±0,02	0,34±0,01
ЕЗВД, %	4,43±0,38	12,40±0,37

оксиду азоту, а індуцибельної. Це зазвичай свідчить про більш тяжкий перебіг захворювання та наявність супутнього запалення [16]. При активації індуцибельної ізоформи ферменту синтази оксиду азоту NO утворюється в кількостях, що в сотні разів перевищують фізіологічну норму з одночасним утворенням великої кількості пероксинітриду і втратою ролі NO як вазодилатора. При цьому відбувається зниження показників ендотеліальної функції при одночасному підвищенні МОА. Оскільки індуцибельна синтаза оксиду азоту активується локально, це підвищення не є багатократним, що, зважаючи на динаміку інших показників ендотеліальної функції, ймовірно, і має місце в даному випадку та може свідчити про наявність низькоінтенсивного запалення у досліджуваних пацієнтів.

Отримані в нашому дослідженні результати свідчать про те, що у хворих основної групи мають місце порушення метаболізму вуглеводів, ліпідів і функціонального стану ендотелію. Слід зазначити, що виявлені зміни зумовлені впливом коморбідного стану, по-

єднанням гіпертонічної хвороби з ожирінням та БГУ. Можна також стверджувати, що значну роль у цьому процесі відіграє БГУ. Отримані в нашому дослідженні результати співпадають з результатами робіт інших авторів [7, 18, 19], які встановили, що підвищення рівня СК у сироватці крові може зумовлювати або впливати на розвиток гіпертонічної хвороби та ожиріння [17], розвиток інсулінорезистентності, гіпертригліцеридемії, а також призводити до порушення функціонального стану ендотелію.

Висновки

У хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням і безсимптомною гіперурикемією спостерігаються порушення метаболізму вуглеводів, ліпідів та функції ендотелію. Порушення стану ендотелію супроводжувалось зменшенням відсотка ендотелій-залежної вазодилатації, підвищенням активності асиметричного диметиларгініну, зростанням мікроальбумінурії та метаболітів оксиду азоту. Метаболічні зміни характеризувались розвитком інсулінорезистентності та комбінованої дисліпідемії.

Зазначені зміни є результатом коморбідної патології, поєднання гіпертонічної хвороби і ожиріння. Можна припустити, що гіперурикемія також є значущим фактором у формуванні цих змін.

Перспективність подальших досліджень. Важливим є подальше продовження досліджень для визначення ролі сечової кислоти у формуванні патологічного процесу при гіпертонічній хворобі з ожирінням.

Список літератури

1. Serum uric acid and leptin levels in metabolic syndrome: a quandary over the role of uric acid / J. D. Lin, W. K. Chiou, H. Y. Chang [et al.] // *Metabolism*. – 2007. – V. 56 (6). – P. 751–756.
2. Duan X. Is uric acid a player or bystander in the pathophysiology of chronic heart failure? / X. Duan, L. Fing // *Med. Hyp.* – 2008. – V. 70. – P. 578–581.
3. Saag K. G. Recent advances in the epidemiology of gout / K. G. Saag, T. R. Mikuls // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2005. – V. 7. – P. 235–241.
4. Davis N. The cardiovascular and renal relations and manifestations of gout / N. Davis // *JAMA*. – 1897. – V. 29. – P. 261–262.
5. Dolder M. A. Myocardial infarction in young men. Study of risk factors in nine countries / M. A. Dolder, M. F. Oliver // *Br. Heart J.* – 1975. – V. 37 (5). – P. 493–503.
6. Clinical manifestation of patient with hyperuricemia / S. Akkasilpa, Y. Avihingsanon, P. Hanvivadhanakul [et al.] // *J. Med. Assoc. Thai*. – 2004. – V. 87. – S41–S4.
7. Артериальная гипертензия: патогенез метаболических нарушений и терапевтическая стратегия / [под ред. О. Я. Бабака, Г. Д. Фадеенко, В. В. Мясоедова]. – Харьков : Раритеты Украины, 2011. – 252 с.
8. Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk / Davide Grassi, Livia Ferri, Giovambattista Desideri [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – April. – V. 19 (13). – P. 2432–2438.
9. Doehner W. Uric acid as a prognostic marker in acute heart failure – new expectations from an old molecule / W. Doehner, S. V. Haehling, S. Anker // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2008. – V. 9. – P. 437–439.
10. Elevated serum uric acid concentrations independently predict cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients / G. Zoppini, G. Targher, C. Negri [et al.] // *Diabetes Care*. – 2009. – V. 32 (9). – P. 1716–1720.
11. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study / B. F. Culeton, M. G. Larson, W. B. Kannel, D. Levy // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – V. 131 (1). – P. 7–13.
12. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch [et al.] // *Lancet*. – 1992. – V. 340. – P. 1111–1115.
13. Орлова Е. А. Анализ нитритов и нитратов в ткани при экспериментальной острой почечной недостаточности / Е. А. Орлова // *Укр. журн. екстремальной медицины*. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 79–82.
14. Киселик І. О. Особливості визначення нітратів та нітритів у крові хворих на вірусні гепатити та жовтяниці іншої етіології / І. О. Киселик, М. Д. Луцик, Л. Ю. Шевченко // *Лабораторна діагностика*. – 2001. – № 3. – С. 43–45.
15. Prevention of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: what do we know? / L. Ruilope, J. Izzo, H. Haller [et al.] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2010. – V. 12 (6). – P. 422–430.
16. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention / D. Montero, G. Walther, A. Perez-Martin [et al.] // *Obesity Reviews*. – 2012. – V. 13 (5). – P. 441–455.
17. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis / S. Y. Kim, J. P. Guevara, K. M. Kim [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2009. – V. 61 (7). – P. 885–892.
18. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RISk study (AMORIS) / I. Holme, A. H. Aastveit, N. Hammar [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2009. – V. 266 (6). – P. 558–570.
19. Khosla U. M. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction / U. M. Khosla, S. Zharikov, J. L. Finch // *Kidney Int.* – 2005. – V. 67. – P. 1739–1742.

Д.В. Молодан

БЕССИМПТОМНАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ, ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ С ОЖИРЕНИЕМ

Бессимптомная гиперурикемия является фактором, который может усугублять течение гипертонической болезни и ожирения. В статье представлены результаты исследования углеводного, липидного обмена и функционального состояния эндотелия при бессимптомной гиперурикемии у больных с гипертонической болезнью и ожирением. Установлено, что гиперурикемия влияет на развитие инсулинорезистентности, формирование комбинированной дислипидемии и нарушения состояния эндотелия, что проявляется в уменьшении эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов.

Ключевые слова: бессимптомная гиперурикемия, гипертоническая болезнь, ожирение, метаболические показатели, функциональное состояние эндотелия.

D.V. Molodan

ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA AND ITS EFFECT ON METABOLIC PARAMETERS AND THE FUNCTIONAL STATE OF ENDOTHELIUM IN HYPERTENSION WITH OBESITY

Asymptomatic hyperuricemia is a factor that can exacerbate hypertension and obesity. The results of the investigation of carbohydrate and lipid metabolism and endothelial function in the presence of asymptomatic hyperuricemia in hypertensive patients with obesity were submitted. It was found, that hyperuricemia contributes to the development of insulin resistance and to the formation of combined dyslipidemia and disorders of endothelial function. It results in reducing of endothelium-dependent vasodilatation of blood vessels.

Key words: asymptomatic hyperuricemia, hypertension, obesity, metabolic parameters, endothelial function.

Поступила 18.03.13