

С.Н. Коваль  
В.В. Божко  
О.В. Мысниченко

ГУ «Институт терапии  
им. Л.Т. Малой»  
АМН Украины, Харьков

## НАРУШЕНИЯ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

**Ключевые слова:** нарушение пуринового обмена, артериальная гипертензия, мочевая кислота, гиперурикемия, уратная нефропатия, метаболический синдром.

**Резюме.** В статье представлены данные отечественной и зарубежной литературы о высокой распространенности в популяции субклинических нарушений пуринового обмена (НПО), прежде всего гиперурикемии (ГУЕ). Проанализированы результаты проспективных исследований, свидетельствующие о значимости ГУЕ как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Выявлена выраженная взаимосвязь между ГУЕ и артериальной гипертензией (АГ). Представлены данные целого ряда исследований, указывающие на значимую многоплановую роль НПО в развитии и прогрессировании АГ. При этом показано, что при уратной нефропатии АГ следует рассматривать как симптоматическую. Однако во многих случаях НПО ассоциируются с эссенциальной АГ, прежде всего у больных с метаболическим синдромом.

В статье обоснована необходимость ранней диагностики у больных АГ НПО с последующей адекватной коррекцией для повышения эффективности терапии АГ.

В течение последних десятилетий все большее внимание исследователей привлекает проблема сочетания сердечно-сосудистой патологии, в частности артериальной гипертензии (АГ), с нарушениями обмена пуринов. При этом речь идет не столько о больных подагрой, сколько о значительно большем количестве лиц с так называемыми бессимптомными нарушениями пуринового обмена. К таким нарушениям относятся гиперурикемия (ГУЕ) и нарушения экскреции мочевой кислоты (МК) (снижение или повышение ее экскреции) почками [4, 13]. К сожалению, до последнего времени у многих врачей термин «нарушение пуринового обмена» ассоциировался практически только с термином «подагра» и ее конкретными клиническими проявлениями — артритам и тофусам. Однако распространенность подагры значительно меньше, чем распространенность нарушений пуринового обмена. Из указанных нарушений пуринового обмена в клинической практике широко доступно определение уровня МК в крови (урикемии). Определение уровней экскреции МК с мочой в клинической практике не проводится (за редким исключением специализированных отделений).

Касаюсь вопроса распространенности нарушений пуринового обмена необходимо отметить значительную разрозненность и несистематизированность подобных данных. В различных источниках, основанных на проведении исследований в отдельных странах, приводятся следующие цифры: распространенность подагры — от 0,06 до 3% взрослого населения; распространенность ГУЕ — от 2 до 20% взрослого населения [4, 13, 16, 18, 19]. При этом имеются регионы с наиболее высокой частотой ГУЕ — до 60%. К таким регионам относятся Филиппины, Новая Зеландия, острова Тихого океана,

Дальний Восток. В Украине распространенность подагры составляет более 0,4% взрослого населения, распространенность ГУЕ по различным разрозненным данным — около 15—20% [4, 13]. Распространенность нарушений экскреции МК с мочой изучена крайне недостаточно. Имеются единичные работы, которые указывают на преобладание в группах лиц с ГУЕ сниженного почечного клиренса МК [7, 15].

При изучении распространенности ГУЕ в разных популяциях установлен факт выраженной взаимосвязи между ГУЕ и АГ. ГУЕ у больных АГ отмечают значительно чаще, чем в общей популяции. В среднем частота ГУЕ у пациентов с АГ колеблется от 25 до 50%. При этом у лиц с тяжелой АГ частота ГУЕ еще выше — до 75%. Также очень высокая частота ГУЕ отмечена у больных АГ, которые получали лечение тиазидными диуретиками (выше 50%). С другой стороны, имеются данные о том, что среди больных подагрой более чем в 50% случаев определяется АГ [4, 6, 13, 14, 15, 16].

Тесная взаимосвязь между ГУЕ и АГ достаточно четко прослеживается у больных с метаболическим синдромом (МС). Сама частота МС у лиц с ГУЕ очень высокая — более 60%. Известно, что одним из наиболее частых, практически обязательных, компонентов МС является АГ. Показано, что частота АГ при МС превышает 80% [3, 5, 18, 19, 37]. Выявлена тесная взаимосвязь ГУЕ с ДЛП, абдоминальным ожирением и нарушениями углеводного обмена (инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет II типа), которые также являются ключевыми компонентами МС. Так, с одной стороны, гипертриглицеридемия выявляется у 75–84% больных подагрой, а, с другой, у лиц с гипертриглицеридемией более чем в 80% случаев определяется ГУЕ [4, 5, 15, 23]. Тесная взаимосвязь показана между ГУЕ и подагрой с абдоминальным ожирением и сахарным диабетом II типа. Ассоциация между указанными состояниями отмечается при-

мерно в 30% случаев [7, 13, 15, 16]. Показана также взаимосвязь ГУЕ с такими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и хроническая почечная недостаточность (ХПН). Частота ГУЕ при данных заболеваниях составляет до 70% случаев и повышается у лиц с ХСН и ХПН по мере прогрессирования заболевания [14, 18, 19, 51].

Выявленная высокая частота ГУЕ при сердечно-сосудистых заболеваниях побудила к изучению ее роли в развитии и прогрессировании этих патологий. К настоящему времени проведено много крупных эпидемиологических проспективных исследований по этой проблеме. В ряде исследований показано, что ГУЕ можно рассматривать как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них в различных исследованных группах. При этом наиболее значимой была эта связь среди женщин. К проспективным исследованиям, показавшим описанные результаты, относятся: Chicago Heart Association Detection Project (1979; 1989), Social Insurance Institution Finland (1982), Gothenburg Study (1988), NHANES 1 (1995), Honolulu Heart Program (1996) [6, 15, 20, 28, 29, 39]. Однако в других не менее представительных исследованиях независимой связи между ГУЕ, сердечно-сосудистым риском и смертностью не выявлено (Evans Country Georgia (1973), Honolulu Heart Program (1984), Framingham Study (1985), Augsburg (1999), NHANES 1 (2000)) [6, 15, 22, 25].

В отличие от неоднородных результатов указанных исследований в общих популяциях, ГУЕ у пациентов с АГ, ИБС и ХСН является независимым предиктором прогрессирования заболевания, сердечно-сосудистой и общей смертности. К исследованиям, показавшим эти результаты, относятся: Worksite Treatment Program (1999), PIUMA (2000), SHEP (1996), MONICA/KORA (2008), NHANES 1 (2000) [1, 6, 27, 42, 50, 51]. На основании проведенных работ сформировалось положение о том, что роль ГУЕ как фактора прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и смертности является наиболее значимой среди больных с более высоким исходным кардиоваскулярным риском [1, 6, 29, 30, 51].

С учетом вышеизложенного представляет большой интерес выяснение роли нарушений пуринового обмена и, в частности, ГУЕ в механизмах развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. В рамках настоящей статьи представлен анализ патогенетических взаимоотношений между нарушениями пуринового обмена и АГ.

В настоящее время накоплено значительное количество данных, свидетельствующих о важной роли нарушений пуринового обмена в патогенезе АГ.

По одной из наиболее ранних концепций принципиальное место в развитии АГ при ГУЕ и подагре отводится уратному поражению почек — уратной нефропатии.

К уратной нефропатии относят: уратный нефролитиаз, хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) без конкрементов, обструкцию почечных канальцев уратами [2, 9, 10]. Обструкция почечных канальцев уратами может быть одной из причин обратимой острой почечной недостаточности. Имеются результаты клинических наблюдений больных с массивной уратной обструкцией, при которой на фоне соответствующей симптоматики (возникновение бурого цвета мочи, развитие олигоанурии, снижение СКФ) выявляются трудно купируемый подъем артериального давления (АД). Развившаяся АГ в таких случаях носит натрий-объемзависимый характер. При сохранении уратной обструкции у больных происходило нарастание дистрофических изменений эпителия канальцев, и почечная недостаточность приобретала характер необратимой. Уратный нефролитиаз при его длительном течении также приводит к ХПН. А, как известно, для ХПН характерным является развитие АГ [2, 9, 11].

Отдельное место в структуре поражения почек при ГУЕ и подагре занимает хронический ТИН без конкрементов. Хронический ТИН — это достаточно широко распространенное поражение почек. В работах, в которых проводилось одновременное определение уровней урикемии и урикозурии, показано, что примерно у 30% лиц в популяции с избыточной продукцией мочевой кислоты и гиперурикозурией развивается уратное поражение почек. Однако в связи с малосимптомным течением хронического ТИН он редко диагностируется. Вместе с тем, именно хроническому ТИН отводится значительная роль в развитии АГ. В целом ряде исследований показано, что хронический ТИН характеризуется стойкой АГ, часто с высокими цифрами АД [2, 9, 10, 11, 36].

Роль повреждения интерстиция почек в развитии АГ в настоящее время имеет серию убедительных доказательств. В экспериментальных исследованиях на крысах введение 2-бромэтил-аминдигидробромида приводило к селективному повреждению почечных сосочков и одновременному развитию АГ [10]. Результаты клинических наблюдений больных, у которых происходит преимущественное повреждение интерстиция и канальцев (пиелонефрит, дисметаболические и токсические нефропатии), указывают на наличие у них АГ [11, 36]. В литературе обсуждаются механизмы, ведущие к развитию АГ при ТИН. Ключевое место в поражении почек при таких процессах отводится активации макрофагов, которые постоянно присутствуют в интерстициальной ткани. Подобная активация макрофагов может происходить под влиянием ряда воздействий: бактериального эндотоксина или большого количества неспецифических факторов, к которым относят и кристаллы МК. Показано, что кристаллы МК оказывают повреждающее действие механического и физико-химического характера на интерстиций. В результате этого активированные макрофаги экспрессируют адгезивные молекулы из группы  $\beta_2$ -интегринов и суперсемейства иммуно-

глобулинов, что ведет к усилению экспрессии ряда цитокинов и их рецепторов (интерлейкина (ИЛ)-1, -6, -8, фактора некроза опухолей (ФНО)- $\alpha$ ), высвобождению хемотаксических фракций комплемента  $C_{3a}$  и  $C_{5a}$ . Указанные факторы обладают выраженными провоспалительными свойствами, что и приводит к развитию воспаления в интерстиции с последующим развитием склеротических процессов в нем и снижению его функционирующей массы [8, 9, 10, 13]. Особое место в повреждении почек отводится в последнее время одному из представителей системы цитокинов — трансформирующему фактору роста (ТФР)- $\beta$ . Выявлено, что повышение образования ТФР- $\beta$  при описанной активации макрофагов при гиперурикозурии приводит к стимуляции пролиферации фибробластов и ускорению склероза интерстиция [10, 11]. Приводя указанную цепь провоспалительных и профиброзирующих событий, необходимо особо отметить то, что сами кристаллы МК индуцируют синтез не только провоспалительных, но и противовоспалительных медиаторов. К таким противовоспалительным медиаторам, способным подавлять вызванное кристаллами МК воспаление, относятся рецепторный антагонист ИЛ-1 и -10, а также ТФР- $\beta$ . В последнее время установлено, что ТФР- $\beta$  является ключевым фактором подавления микрокристаллического воспаления [10, 15, 53]. Таким образом, повышение образования ТФР- $\beta$ , направленное на ограничение микрокристаллического воспаления, в конечном счете приводит к формированию необратимых склеротических процессов интерстициальных клеток и утрате их синтетической функции. Другим профиброгенным фактором, экспрессия которого активируется при ТИН, является представитель хемокинов — MCP-1 [12, 35]. Результатами подобных повреждений являются нарушение функционирования реабсорбционной системы в восходящем отделе петли Генле, рост чувствительности рецепторов к антидиуретическому гормону и развитие задержки натрия и воды. Последнее приводит к увеличению объема циркулирующей крови, росту общего периферического сосудистого сопротивления, активации симпатической нервной системы и формированию АГ [10, 11, 32, 44]. Кроме этого, описана возможность вовлечения в патологический процесс почечного клубочка при ТИН: МК способна непосредственно вызывать нарушение функции эндотелия в сосудах почек, а инициируемые в результате ТИН профиброгенные факторы распространяют свое влияние и на почечные клубочки [11, 15, 34, 36, 46].

В литературе уже на протяжении ряда лет появляются данные не просто о наличии АГ у больных хроническим ТИН, но и о том, что для них характерны прогностически неблагоприятные варианты суточного ритма АД: с недостаточным снижением АД ночью (non-dipper) или избыточным повышением АД в ночные часы (night-picker) [2, 10].

В последнее время появились новые данные о роли ГУЕ в патогенетических механизмах АГ. Так, показано, что ГУЕ ассоциируется с вазоконстрик-

цией в почках. В литературе развивается концепция о нефротоксическом действии ГУЕ, ее роли в микроваскулярном повреждении почек. Так, показано, что в экспериментах на грызунах МК инициирует почечную афферентную артериолопатию, повреждение канальцев и интерстиция, что приводит к развитию АГ [15, 33, 41, 52].

В ряде работ выявлены повышение экспрессии ренина и ангиотензина II в интерстиции почек, стимуляция образования ренина в плазме крови при ГУЕ, положительная корреляция между степенью ГУЕ и активностью ренина плазмы крови у больных АГ [15, 40, 47]. Имеются данные об активации синтеза в почках мощного вазоконстрикторного фактора эндотелина-1, депрессии почечных систем фибринолиза (тканевой урокиназы), активации местных систем гемокоагуляции (PAI-I) на этапах формирования ТИН в эксперименте, что подтверждает роль последнего в развитии АГ [15, 31, 32, 36].

Интересны данные о том, что у больных с ГУЕ в случае развития АГ включаются механизмы поддержания уровня ГУЕ и даже ее нарастания вследствие снижения экскреции уратов почкам, которые не зависят от глобальных изменений клубочковой фильтрации. К причинам такого снижения экскреции МК почками при АГ относят: угнетение секреции уратов через систему транспорта обмена анионов в канальцах вследствие повышения содержания лактата в сыворотке крови; повышение реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах (определено, что реабсорбция МК, натрия и воды происходит при помощи одной и той же транспортной системы); а также почечную ишемию [33, 44, 48, 49, 52]. Таким образом, во взаимоотношениях между АГ и ГУЕ замыкается определенный порочный круг: ГУЕ способствует развитию АГ, а, в свою очередь, АГ вследствие характерного для нее нарушения препятствует снижению степени ГУЕ.

Следующим механизмом, благодаря которому ГУЕ может способствовать развитию или прогрессированию АГ, может быть нарушение функции сосудистого эндотелия под действием МК. В ряде клинических исследований показана ассоциация ГУЕ с эндотелиальной дисфункцией в виде тенденции к сосудистому спазму и значительному ухудшению эндотелийзависимой вазодилатации [2, 26, 34]. В экспериментальных исследованиях определено, что растворимая МК может взаимодействовать с сосудистым эндотелием. Выявлено усиление при ГУЕ окисления липопротеинов низкой плотности и перекисного окисления липидов. Установлено, что в эндотелиальных клетках присутствует фермент, регулирующий уровень МК — ксантиноксидаза. Данный фермент, в свою очередь, участвует в генерации свободных радикалов кислорода, которые являются одними из мощнейших факторов повреждения эндотелия [6, 12, 26, 35]. В других исследованиях определено, что МК вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток, прежде всего, опосредованно через активацию медиаторов воспаления, факторов транскрип-

ции и сигнальных молекул (митогенами активируемая протеинкиназа (МАПК), ядерный фактор  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ )), гиперэкспрессию тромбоцитарного фактора роста и циклооксигеназы-2 [12, 34, 35]. В серии экспериментальных работ показано развитие атеросклеротического поражения сосудов, АГ и поражения почек при повышении уровня МК. Также выявлено повышение концентрации МК и ксантиноксидазы в сосудах, пораженных атеросклерозом, в сравнении с интактными сосудами [6, 12, 34].

Подтверждением приведенных данных о роли повышенных уровней МК в крови в развитии повреждения эндотелия служат результаты экспериментальных работ, которые свидетельствуют о положительном действии блокатора ксантиноксидазы (аллопуринола) на функцию эндотелия. Выявленное улучшение функции эндотелия под влиянием аллопуринола связывается со снижением уровней МК и снижением образования оксидантов [21, 24].

Дополнительным неблагоприятным проявлением ГУЕ, которое ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, является определяемое у этих больных повышение агрегационной и адгезивной способности тромбоцитов [15, 31, 32].

Среди современных представлений о роли нарушений пуринового обмена в развитии АГ важное место отводится патогенетическим взаимосвязям указанных состояний с МС. Как отмечалось выше, нарушения пуринового обмена и, в частности ГУЕ, очень тесно ассоциируются с АГ именно среди больных МС. И среди больных подагрой, и среди лиц с ГУЕ выявляется высокая частота МС и ИР. Причем у больных с подагрой и ИР более выражены и АГ, и нарушения липидного обмена. У этих пациентов отмечают более высокий уровень МК в крови и более тяжелое течение подагры [3, 5, 14, 15]. В литературе анализируются механизмы ассоциации данных состояний. При этом во главу угла ставится ИР с характерной для нее гиперинсулинемией. Показано, что ИР инициирует повышение образования свободных жирных кислот. В результате этого, а также в связи с гиперинсулинемией в печени усиливается образование липопротеинов, богатых триглицеридами, что ведет к гипертриглицеридемии. Наряду с формированием углеводного и липидного компонентов МС имеющаяся гиперинсулинемия приводит к снижению в почках клиренса натрия и МК. Кроме этого, гиперинсулинемия инициирует повышение активности симпатической нервной системы, что, в свою очередь, способствует снижению выведения натрия и воды, а также МК [15, 44, 47]. Таким образом, ГУЕ может рассматриваться как один из ключевых компонентов МС и патогенетически связана с другими компонентами этого синдрома, в том числе и с АГ.

Вместе с тем во взаимоотношениях ГУЕ с углеводным обменом и с вышеописанной инициацией эндотелиальной дисфункции имеются невыясненные вопросы. Так, показано, что МК может подавлять секрецию инсулина в поджелудочной железе и предупреждать нарастание ИР и гиперинсулине-

мии [2, 45]. Также имеются данные об антиоксидантных эффектах МК и ее способности таким образом оказывать защитное действие на сосудистую стенку и проявлять антиатерогенные эффекты [12, 43]. Причины и механизмы подобных противоречивых данных в настоящее время изучаются. Возможно, это звенья компенсаторных механизмов и так называемого самолимитирующего патологического процесса механизма, который описывается рядом авторов при подагре [12].

Кроме описанных механизмов влияния нарушений пуринового обмена на развитие АГ, необходимо отметить еще, как минимум, два, которые также могут делать вклад в формирование и прогрессирование АГ. Речь идет о корреляции ГУЕ с повышением уровня в крови гемоглобина и эритроцитозом, а также об ассоциации ГУЕ с гипергомоцистеинемией и с гиперренинемией [14, 15, 17, 38, 47]. Причины таких ассоциаций требуют выяснения, однако вероятно, что они связаны с патогенетическими механизмами МС.

Таким образом, представленные данные, несомненно, свидетельствуют о важной многоплановой роли нарушений пуринового обмена в развитии и прогрессировании АГ. При этом важно отметить, что в ряде случаев нарушения пуринового обмена могут быть вполне реальной первопричиной повышения АД. У таких больных АГ следует рассматривать как симптоматическую или вторичную. Речь, прежде всего, идет о больных с уратной нефропатией. Наиболее частым вариантом такой вторичной АГ может быть АГ у больных хроническим ТИН. Однако в связи с тем, что ТИН крайне редко диагностируется, особенно при первых его проявлениях, АГ у таких больных рассматривается как эссенциальная с установлением диагноза «гипертоническая болезнь» (ГБ). На важность ранней диагностики такой вторичной АГ вследствие хронического ТИН еще 10 лет назад обращали внимание известные клиницисты: Н.А. Мухин, И.М. Балкаров, А.Н. Бритов, В.В. Сура [10]. Однако и на сегодняшний день указанный вариант вторичной АГ практически не диагностируется.

Наряду с описанным вариантом вторичной АГ вследствие нарушений пуринового обмена, во многих случаях указанные нарушения ассоциируются с эссенциальной АГ — ГБ. Прежде всего, речь идет о пациентах с ГБ, которая протекает в рамках МС. У такой категории больных нарушения пуринового обмена обуславливают значительное ухудшение течения заболевания и более раннее развитие тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Однако вне зависимости от характера АГ очень важной является ранняя диагностика нарушений пуринового обмена с последующей адекватной коррекцией, что, несомненно, будет способствовать улучшению прогноза у больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бильченко А.В. (2009) Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Здоров'я України, Тематичний номер. Червень, с. 46–48.

2. **Бритов А.Н., Елисеєв Н.А., Деев А.Д., Балкаров И.М.** (2006) Взаимосвязь артериальной гипертензии, обменных нарушений и уратной нефропатии. Тер. архив, 5: 41–45.
3. **Дроздов В.Н.** (1999) Обмен мочевой кислоты у больных гипертензивной болезнью с метаболическим синдромом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 28 с.
4. **Казимишко В.К., Коваленко В.Н.** (2009) Ревматология. Учебное пособие для врачей в вопросах и ответах. Киев, 626 с.
5. **Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Яковенко А.Ю.** (2006) Проблемы диагностики и ведения больных с метаболическим синдромом. Укр. кард. журн., 4: 98–105.
6. **Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С.** (2009) Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. Москва, 864 с.
7. **Корпачев В.В., Мосендз О.І., Гуріна Н.М., Шупрович А.А.** (2006) Порушення пуринового обміну при цукровому діабеті типу 2 та ризик маніфестації подагри в цих пацієнтів. Междунар. эндокринол. журн., 2: 42–46.
8. **Кудаева Ф.М., Барскова В.Г., Гордеев Л.В.** (2005) Современные представления о факторах, обуславливающих поражение почек при подагре. Тер. архив., 5: 90–95.
9. **Лебедева М.В., Балкаров И.М., Шовская Т.Н.** (2006) Уратная нефропатия-причина обратимой почечной недостаточности у молодого больного. Тер. архив, 5: 69–71.
10. **Мухин Н.А., Балкаров И.М., Шоничев Д.Г., Лебедева М.В.** (1999) Формирование артериальной гипертензии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек. Тер. архив, 6: 23–27.
11. **Мухин Н.А., Балкаров И.М., Моисеев С.В. и др.** (2004) Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. Тер. архив, 9: 5–10.
12. **Насонов Е.Л., Насонова В.А., Барскова В.Г.** (2006) Механизмы развития подагрического воспаления. Тер. архив, 6: 77–84.
13. **Синяченко О.В., Игнатенко Г.А., Баринев Э.Ф.** (2006) Подагрическая нефропатия. Донецк, 222 с.
14. **Синяченко О.В., Игнатенко Г.А., Мухин И.В.** (2007) Гиперурикемия, подагра и сердечно-сосудистые заболевания. Кровообіг та гемостаз, 3: 23–29.
15. **Ряткина Л.А.** (2006) Современные представления о роли нарушения пуринового обмена у больных с артериальной гипертензией и возможности лозартана. Кардиология, 4: 89–94.
16. **Свиницкий А.С.** (2004) Подагра. Подагрические артриты. Мистецтво лікування, 3: 30–37.
17. **Acheson R.M., O'Brien W.M.** (1996) Dependence of serum uric acid on hemoglobin and other factors in the general population. Lancet, 2: 777–778.
18. **Annemans L., Spaepen E., Gaskin M., Bonnemare M., Malier V., Gilbert T., Nuki G.** (2008) Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005. Ann. Rheum. Dis., 67: 960–966.
19. **Arromdee E., Michet C.J., Crowson C.S., O'Fallon W.M., Gabriel S.E.** (2002) Epidemiology of Gout: Is the Incidence Rising? J. Rheumatol., 29: 2403–2406.
20. **Bengtsson C., Lapidus L., Stendahl C., Waldenstrom J.** (1988) Hyperuricaemia and risk of cardiovascular disease and overall death. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. Acta Med. Scand., 224: 549–555.
21. **Butler R., Morris A.D., Belch J.J. et al.** (2000) Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. Hypertension, 35: 746–751.
22. **Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D.** (1999) Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. Ann. Intern. Med., 131: 7–13.
23. **Dessein P.H., Stanwix A.E., Shipton E.A. et al.** (1999) Dislipidemia and insulin resistance in gout: sufficiently common to be considered in the evaluation and management of every patient. III. African League Against Rheumatism (AFLAR) Conference./ Cape Town, South Africa, September 1999. Cape Town: Ukenza.
24. **Doehner W., Schoene N., Rauchhaus M. et al.** (2002) Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: Results from 2 placebo-controlled studies. Circulation, 105: 2619–2624.
25. **Fang J., Alderman M.H.** (2000) Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition, Examination Survey. JAMA, 283: 2404–2410.
26. **Farquharson C.A.J., Butler R., Hill A. et al.** (2002) Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. Circulation, 106: 221–226.
27. **Franse L.V., Pahon M., di Bari M. et al.** (2000) Serum uric acid diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). J. Hypertension, 18: 1149–1154.
28. **Freedman D.S., Williamson D.F., Gunter E.W., Byers T.** (1995) Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. Am. J. Epidemiol., 141: 637–644.
29. **Goya Wannamethee S.** (2001) Serum Uric Acid Is Not an Independent Risk Factor for Coronary Heart Disease. Curr. Hypert. Reports, 3: 190–196.
30. **Hoiegggen A., Alderman M.N., Kjeldsen S.E. et al.** (2004) The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. Kidney Int., 65: 1041–1049.
31. **Hoiegggen A., Fossum E., Reims H., Kjeldsen S.E.** (2003) Serum uric acid and hemorheology in borderline hypertensives and in subjects with established hypertension and left ventricular hypertrophy. Blood Pressure, 12: 104–110.
32. **Johnson R.J., Kivlighn S.D., Kim Y.G. et al.** (1999) Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. Am. J. Kidney. Dis., 33 (2): 225–348.
33. **Johnson R.J., Herrera-Acosta J., Schreiner G.F., Rodriguez-Iturbe B.** (2002) Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. N. Engl. J. Med., 346: 913–923.
34. **Johnson R.J., Kang D.-H., Feig D. et al.** (2003) Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension, 41: 1183–1190.
35. **Kanelis J., Watanabe S., Li H.H. et al.** (2003) Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-1. Hypertension, 41: 1287–1293.
36. **Kang D.H., Nakagawa T., Feng L. et al.** (2002) A role for uric acid in the progression of renal disease. J. Am. Soc. Nephrol., 13: 2888–2897.
37. **Kerkalainen P., Sarlund H., Laakso M.** (2000) Long-term association of cardiovascular risk – factor with impaired insulin secretion and insulin resistance. Metabolism, 49: 1247–1254.
38. **Kjeldsen S.E., Dahlof B., Devereux R.B. et al.** (2000) Predictors of cardiovascular events in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. J. Hypertens., 18(2): S91–96.
39. **Levine W., Dyer A.R., Shekelle R.B. et al.** (1989) Serum uric acid and 11.5-year mortality of middle-aged women: Findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. J. Clin. Epidemiol., 42: 257–267.
40. **Mazzali M., Hughes J., Kim Y.-H. et al.** (2001) Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. Hypertension, 38: 1101–1106.
41. **Mazzali M., Kanellis J., Han J. et al.** (2002) Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. Am. J. Physiol. Renal Physiol., 282: F991–F997.
42. **Meisinger C., Koenig W., Baumert J., Doring A.** (2008) Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population. The MONICA/KORA Cohort Study. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., Mar 20.

43. Nieto F.G., Iribaren C., Gross N.D. et al. (2000) Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis*, 148: 131–139.
44. Reaven G.M. (1997) The kidney: An unwilling accomplice in syndrome X. *Am. J. Kidney Dis.*, 30: 928–931.
45. Rocic B., Vucic-Lovrencic M., Poje N. et al. (2005) Uric acid may inhibit glucose-induced insulin secretion via binding to an essential arginine residue in rat pancreatic beta-cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15: 1181–1184.
46. Ruilope L.M., Garcia-Puig J. (2001) Hyperuricemia and Renal Function. *Current Hypertension Reports*, 3: 197–202.
47. Saito I., Saruta T., Kondo K. et al. (1978) Serum uric acid and the renin-angiotensin system in hypertension. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 26: 241–247.
48. Strazzullo P., Barba G., Cappuccio F.P. et al. (2001) Altered renal sodium handling in men with abdominal adiposity: A link to hypertension. *J. Hypertens.*, 19: 2157–2164.
49. Tykarski A. (1991) Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: Hyperuricemia related to decreased urate secretion. *Nephron.*, 59: 364–368.
50. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. et al. (2000) Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA Study. *Hypertension.*, 36: 1072–1078.
51. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Durrington P.N. et al. (1998) Hypertension, serum insulin, obesity and the metabolic syndrome. *J. Hum. Hypertens.*, 12: 735–740.
52. Watanabe S., Kang D.H., Feng L. et al. (2002) Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension.*, 40: 355–360.
53. Yagnik D.R., Evans B.J., Florey O. et al. (2004) Macrophage release of transforming growth factor beta-1 during resolution of monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arth. Rheum.*, 50: 2273–2280.

## ПОРУШЕННЯ ПУРИНОВОГО ОБМІНУ І АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

**С.М. Коваль, В.В. Божко, О.В. Мисниченко**

**Резюме.** У статті наведено дані вітчизняної і закордонної літератури про високу розповсюдженість у популяції субклінічних порушень пуринового обміну (ППО), передусім гіперурикемії (ГУЕ). Проаналізовано результати проспективних досліджень, які свідчать про значимість ГУЕ як фактора ризику розвитку серцево-судинних захворювань і смертності. Виявлено виражений взаємозв'язок між ГУЕ і артеріальною гіпертензією (АГ). Наведено дані цілого ряду досліджень, які вказують на значну багатопланову роль ППО у розвитку і прогресуванні АГ. При цьому показано, що при уратній нефропатії АГ слід розглядати як симптоматичну. Однак у більшості випадків ППО

асоціюються з есенціальною АГ, передусім у хворих на метаболічний синдром.

У статті обґрунтована необхідність ранньої діагностики у хворих на АГ ППО з подальшою адекватною корекцією для підвищення ефективності терапії АГ.

**Ключові слова:** порушення пуринового обміну, артеріальна гіпертензія, сечова кислота, гіперурикемія, уратна нефропатія, метаболічний синдром.

## PURINE EXCHANGE DISTURBANCES AND ARTERIAL HYPERTENSION

**S.N. Koval, V.V. Bozhko, O.V. Mysnichenko**

**Summary.** The information of domestic and foreign literature about high prevalence of subclinical purine exchange disturbances and, foremost, hyperuricemia in population is presented in article. The results of prospective researches which testify to meaningfulness of hyperuricemia as a risk factor of cardiovascular diseases and death rate are analyzed. The close association between hyperuricemia and hypertension was revealed. There are a lot of data which confirm the multiple role of purine exchange disturbances in hypertension development and progression. It was shown that a hypertension in case of urate nephropathy must be considered as symptomatic. But in many cases the purine exchange disturbance is associated with essential hypertension, more frequent in patients with a metabolic syndrome. The necessity of hypertension early diagnostics in patients with purine exchange disturbances and subsequent adequate correction in order to increase the efficiency of the therapy is grounded in the article.

**Key words:** purine exchange disturbances, hypertension, uric acid, hyperuricemia, urate nephropathy, metabolic syndrome.

### Адрес для переписки:

Коваль Сергей Николаевич  
61039, Харьков, просп. Постышева, 2А  
ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой»  
АМН Украины, отдел артериальной гипертензии