

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ГИПЕРУРИКЕМИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

(Обзор литературы)

Элеонора Негматовна ТАШКЕНБАЕВА<sup>1</sup>, Шухрат Худайбердиевич ЗИЯДУЛЛАЕВ<sup>2</sup>, Дилшод Хидирназарович ТОГАЕВ<sup>1</sup>, & Фарзона Шухратовна КАДЫРОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра внутренних болезней №2, Самаркандский Государственный Медицинский Институт, Республика Узбекистан

<sup>2</sup>Научно-практический центр стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан

**Для цитирования:** Э.Н. Ташкенбаева, Современные представления о роли гиперурикемии в патогенезе ишемической болезни сердца. Journal of Biomedicine and Practice, 2018, vol. 1, issue. 2, pp.47-54

Статья поступила в редакцию 26 мая 2018 г.

Рекомендована в печать 15 июня 2018 г.

**Контактная информация:** Элеонора Негматовна Ташкенбаева, Самаркандский государственный медицинский институт, улица А. Темура 18, Самарканд, Республика Узбекистан, 140100, тел: +998974111880, E-mail: eleonora\_88@mail.ru

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9297-2018-2-8>

## АННОТАЦИЯ

Представленный обзор посвящен очень важной и широко обсуждаемой в последнее время в кардиологическом сообществе теме - бессимптомная гиперурикемия как самостоятельный предиктор и патогенетический фактор развития ишемической болезни сердца. Представленные в обзоре данные свидетельствуют о целесообразности разработки методов коррекции бессимптомной гиперурикемии у больных ишемической болезнью сердца.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, бессимптомная гиперурикемия

**Modern ideas about the role of hyperuricemia in the pathogenesis of coronary heart disease (Review).**

Eleonora Negmatovna TASHKENBAEVA<sup>1</sup>, Shukhrat Khudayberdievich ZIYADULLAEV<sup>2</sup>, Dilshod Khidirnazarovich TOGAEV<sup>1</sup>, & Farzona Shuhratovna KADIROVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine №2, Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan

<sup>2</sup>Scientific and Practical Center of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan

**Corresponding author:** Eleonora Negmatovna Tashkenbaeva, Samarkand State Medical Institute, 18 A.Temur Street, Samarkand, Republic of Uzbekistan, 140100. tel: +998974111880, E-mail: eleonora\_88@mail.ru

## ANNOTATION

The presented review is devoted to a very important and widely discussed recently in the cardiological community topic - asymptomatic hyperuricemia as an independent predictor and pathogenetic factor of the development of coronary heart disease. The data presented in the review testify to the advisability of developing methods for correcting asymptomatic hyperuricemia in patients with ischemic heart disease.

**Key words:** ischemic heart disease, asymptomatic hyperuricemia

**Юрак ишемик касаллиги патогенезида гиперурикемиянинг роли хақида замонавий ғоялар (адабиётлар шархи).**

Элеонора Негматовна ТАШКЕНБАЕВА<sup>1</sup>, Шухрат Худайбердиевич ЗИЯДУЛЛАЕВ<sup>2</sup>, Дилшод Хидирназарович ТОГАЕВ<sup>1</sup>, & Фарзона Шухратовна КАДЫРОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>2-сон ички касалликлар кафедраси, Самарканд давлат медицина институти, Ўзбекистон Республикаси

<sup>2</sup>Стоматология ва юз-жағ жарроҳлик илмий-амалий маркази, Тошкент давлат стоматология институти, Ўзбекистон Республикаси



**Мурожаат:** Элеонора Негматовна Ташкенбаева, Самарканд давлат медицина институти, А.Темур кўчаси 18 уй, Самарканд, Ўзбекистон Республикаси, 140100, тел: +998974111880, E-mail: eleonora\_88@mail.ru

### **АННОТАЦИЯ**

Такдим етилган адабиётлар шархи кардиологлар хамжамиятида охирги вақтларда кенг муҳокама қилинадиган ва ўта муҳим мавзуга бағишланган - асимптоматик гиперурикемия юрак ишемик касаллиги ривожланишининг мустақил предиктори ва патогенетик омили. Тадқиқотда келтирилган маълумотлар ишемик юрак касаллиги билан оғриган беморларда асимптоматик гиперурикемияни коррекция усуллари ишлаб чиқишни мақсадга мувофиқлигини тасдиқлайди.

**Калит сўзлар:** юрак ишемик касаллиги, симптомсиз гиперурикемия

В настоящее время многочисленными исследованиями подтверждается роль бессимптомной гиперурикемии как мощного, независимого и модифицируемого фактора риска сердечно-сосудистой (СС) заболеваемости и смертности [8,10,11,27]. По данным разных исследований, гиперурикемия наблюдается у 2% взрослого населения США, 17% населения Франции, 7% – Испании, 19,3% – России [19,32]. За период с 1950 по 1980 г. в европейской популяции средний уровень МК в сыворотке крови повысился с 5 до 6 мг/дл [15,30]. По данным некоторых авторов такое состояние в Беларуси и РФ наблюдается у каждого пятого [19]. Другие исследователи, бессимптомное увеличение уровня МК зарегистрировали у 5–8% в общей популяции [7].

В последнее время накапливается все больше данных о роли мочевой кислоты (МК) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимой с другими метаболическими факторами риска. Исследованиями доказывается роль гиперурикемии как независимого предиктора кардиоваскулярной заболеваемости и смертности у больных ишемической болезнью сердца, хронической и острой сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией и предгипертензией и метаболическим синдромом [1,2,10,15,16,22].

12-летнее проспективное исследование The Chicago Industry Heart Study включало исследование исходного уровня мочевой кислоты. При оценке, кроме мочевой кислоты, также и других факторов риска, было обнаружено, что уровня мочевой кислоты независимо связан с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, но только у женщин. Подобная тенденция наблюдалась и у мужчин, однако учет других важных факторов риска сделал эту связь незначимой [23].

Первым исследованием подобного рода среди американской популяции было National Health and Nutrition Epidemiologic Study (NHANES). 14000 пациентов, случайно выбранных с 1970 по 1971 год, представляющих внутреннюю американскую популяцию, наблюдались с момента включения в исследование до летального исхода. Первые результаты, опубликованные в 1984 году, выявили связь между исходным уровнем МК и сердечно-сосудистыми исходами, но связь была независимо значимой только у женщин [11]. Эти исследования показали, что в целом у лиц с возросшим уровнем мочевой кислоты в популяциях кардиоваскулярная смертность была почти в 2 раза выше, которое доказывает ее роль как независимого фактора риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [27].

10 лет спустя Michael H. Alderman et al. перепроверили эти результаты, наблюдая этих пациентов до 1992 года. За это время показатель смертности увеличился более чем в 2 раза (1593 случая). С большей уверенностью теперь можно было говорить о достоверной связи УМК с сердечно-сосудистыми событиями. Ранее выявленная только у женщин положительная связь мочевой кислоты с сердечно-сосудистой заболеваемостью была обнаружена и у мужчин. Более того, разделение наблюдаемых на расы показало, что мочевой кислоты у черных и женщин был выше, чем у белых и мужчин. Фактически риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у черных мужчин увеличивался только в 2 раза, в то время как у черных женщин – в 8 раз. Более высокий показатель наблюдался у женщин старше 45 лет. Аналогичные результаты были получены и в исследовании Honolulu Heart Study [2].

Gertler et al. еще в 1951 году сообщили о связи между уровнем мочевой кислоты и инфарктом миокарда. С тех пор проведенные большие эпидемиологические исследования подтвердили положительную связь между повышением уровня мочевой кислоты и риском коронарных заболеваний как в общей популяции [17], так и среди гипертензивных пациентов. Вопрос о том, является ли высокие значения мочевой кислоты независимым фактором риска развития коронарных заболеваний, случайным повышением или маркером дегенеративных сосудистых заболеваний, еще пока не решен. Возможным механизмом, посредством которого мочевая кислота может влиять на коронарный риск, является увеличение адгезии и агрегации тромбоцитов, антиоксидантной способности и образования свободных радикалов, оксидантный стресс и поражение почек при артериальной гипертензии [16], однако точный механизм пока не установлен [29].

Несмотря на то, что многочисленные исследования выявили, что связь между уровнем мочевой кислоты и коронарной заболеваемостью обусловлена гипертонией, использованием диуретиков, гиперлипидемией или ранее существующими коронарными заболеваниями, в некоторых исследованиях обнаружена независимая от этих факторов связь. Finnish Study выявило независимую связь и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний у женщин без заболеваний сердца в период с 5 по 12 год наблюдения, а не в первые 5 лет. Подобная связь у мужчин не наблюдалась. Chicago Heart Association Detection in Industry Study выявило также независимую связь и риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, у мужчин аналогичной связи обнаружено не было. В дальнейшем исследовании, включившем более 6000 женщин в возрасте 35–64 лет, независимая связь между МК и коронарной заболеваемостью наблюдалась в основном у женщин от 55 до 64 лет (то есть в постменопаузе), которую предположительно объяснили гормональным влиянием. Причины половых различий пока не ясны. Считается, что определенную роль играют половые гормоны. Женщины, которые принимают препараты эстрогена и прогестерона, имеют значительно более низкий уровень МК, чем те, которые их никогда не принимали. Женщины в постменопаузе имеют более высокий уровень МК, чем остальные [23].

В исследовании ARIC не было выявлено связи между содержанием мочевой кислоты и ранними проявлениями атеросклероза (толщина интимы-медии сонной артерии при ультрасонографии) у мужчин и женщин после установления всех факторов риска. Учитывая различные результаты при исследовании частоты сердечно-сосудистых заболеваний и их непостоянство в различных популяционных исследованиях и различных возрастных группах, можно сказать, что независимая роль МК в развитии коронарной заболеваемости у женщин очень мала [35].

Наиболее впечатляющие результаты были получены в исследованиях Anker et al. в Великобритании у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Первоначально при наблюдении 112 пациентов было выявлено, что уровень мочевой кислоты – наиболее сильный предиктор не только выживания, но и частоты госпитализаций. Позже эти результаты были подтверждены при наблюдении отдельной группы из 182 пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Фактически оказалось, что МК – более сильный предиктор исходов, чем фракция выброса или потребление кислорода. В зависимости от показателя МК (>или< 565 ммоль/л (9,7 мг/дл)) и показателя  $VO_2$  (>или< 14 мл/кг/мин) всех пациентов с застойной сердечной недостаточностью можно разделить на 4 группы по прогнозу 3-х летней ожидаемой смертности, которая может колебаться от 6% до 77% [3].

Несколько проспективных исследований показали связь МК с сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с артериальной гипертонией. Два недавно завершившихся длительных эпидемиологических исследования, в которые включались пациенты с артериальной гипертонией, выявили сильную независимую связь исходного уровня МК с сердечной заболеваемостью и смертностью. Эта связь значительно усиливалась на фоне лечения. Первое проспективное исследование включало 7978 пациентов, которым проводилось системное лечение гипертонии [2]. Было зарегистрировано 548 случаев заболеваемости и смертности. Стратификационный анализ показал, что связь между уровнем МК и сердечно-сосудистой заболеваемостью имела во всех подгруппах, включая пациентов с/без признаков болезней почек, получающих терапию диуретиками, и тех, кто такой терапии не получал. Основываясь на ценности МК и контроле всех известных факторов риска, можно говорить о сильной независимой связи с сердечно-сосудистой заболеваемостью. Фактически, различие в 1,45 мг/дл (0,086 ммоль/л) связано с 22% различий в событиях. Этот показатель можно представить лучше, если сравнить МК с другими известными факторами риска. При мультивариантном анализе увеличение уровня МК на 1 мг/дл увеличивает частоту сердечно-сосудистых событий на 10% у пациентов с артериальной гипертонией, что равноценно повышению САД на 10 мм рт.ст. или повышению уровня холестерина на 20 мг/дл. Анализ этих данных показал взаимосвязь между использованием диуретиков, уровня МК и сердечными событиями: у пациентов на диуретической терапии с повышением уровня МК развитие сердечно-сосудистых событий встречается значительно чаще [1].

Дальнейшие исследования в этой области проводились Franse et al., которые наблюдали за уровнем МК среди участников SHEP исследования, получающих антигипертензивную терапию диуретиками [13]. В этом плацебо-контролируемом исследовании экспериментальным препаратом был диуретик. К концу 1 года наблюдения только у 50% пациентов, получающих активную терапию, уровень МК увеличился, по крайней мере, на 1 мг/дл. Затем все пациенты были разделены на 2 группы: тех, у кого уровень МК повышался по сравнению с плацебо группой, и тех, у кого он не изменился. В этом исследовании было отмечено положительное влияние лечения на уменьшение частоты развития инфаркта миокарда, но только у тех

пациентов, у кого уровень МК не поднимался выше 1 мг/дл. Пациенты с увеличением МК >0,06 ммоль/л имели такой же показатель сердечно-сосудистой заболеваемости, как в плацебо группе (относительный риск 0,96; 95% CI, 0,67–1,39). Пациенты с повышением МК <0,06 ммоль/л имели значимо меньший риск по сравнению с группой плацебо (относительный риск 0,56; 95% CI, 0,37–0,85) [2].

Ряд исследований подчеркивали роль инсулинорезистентности и ожирения. Инсулинорезистентность определенно может повышать АД, увеличивая тубулярную реабсорбцию натрия или повышая активность симпатической нервной системы. В некоторых популяционных исследованиях наблюдалась связь гиперурикемии с САД и ДАД. После установления ИМТ эта связь значительно ослабилась, что может свидетельствовать о большой роли ожирения в данных взаимоотношениях [20].

Связь между МК и сердечно-сосудистой заболеваемостью наблюдалась, по крайней мере, в 20 эпидемиологических и клинических исследованиях, включающих свыше 100000 пациентов. Детальный обзор показывает, что по результатам связь между МК и частотой коронарных заболеваний, смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью от любых причин является спорной. Более чем в половине исследований (11 из 20, 55%) найдена значимая независимая связь между уровнем МК и клиническими событиями в большинстве подгрупп (у женщин). Остальные исследования привели к выводу, что вышеуказанная связь не может быть объяснена взаимодействием между мочевой кислотой и другими факторами риска. Это противоречие может быть объяснено комплексом взаимосвязей между МК, сердечно-сосудистыми факторами риска, различным дизайном популяционных исследований и анализом результатов, что может быть проиллюстрировано на примере Фрамингемского исследования [8]. Это общепопуляционное исследование не выявило какой-либо связи между МК с сердечно-сосудистыми событиями после стабилизации наиболее меняющихся факторов. Только 1/3 мужчин и 30% женщин страдали артериальной гипертонией, 5% мужчин и 10% женщин принимали диуретики во время исследования уровня МК, а функция почек вообще не принималась в расчет. В противоположность, Verdecchia et al. [34] обнаружили, что повышение МК у белых пациентов с нелеченной артериальной гипертонией предсказывает повышение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности от любых причин. Уровень сывороточных уратов  $\geq 6,2$  мг/дл у мужчин и  $\geq 4,6$  мг/дл у женщин связан с повышенным риском сердечно-сосудистых событий (1,73; 95% CI, 1,02–3,79) и смертности от любых причин (1,63; 95% CI, 1,02–2,57). Так как в это исследование включались только нелеченные пациенты, информации о прогностическом значении и изменении значений МК на фоне антигипертензивного лечения нет [26].

С повышением УМК растет риск развития подагры и нефролитиаза, однако лечить бессимптомную гиперурикемию нецелесообразно. В Hypertension Detection and Follow-up Program частота подагрических атак составляла 2,7% за 5-летний период [12]. Более того, не было связи между повышенным уровнем МК и уровнем креатинина крови, что говорит о том, что ни исходные значения МК, ни его изменения не вызывались повреждением почек на фоне лечения. Предполагалось, что МК крови будет увеличиваться в результате того, что на последней фазе пуринового метаболизма образуются реактивные кислородные радикалы, которые играют важную роль в повреждении тканей, и их количество повышается у пациентов с артериальной гипертонией. Мочевая кислота может также влиять на атеросклеротический процесс путем влияния на выработку цитокинов. Способствует ли назначение аллопуринола, ингибирующего ксантиноксидазу и снижающего синтез мочевой кислоты, в дополнение к антигипертензивной терапии максимальному положительному влиянию на сердечно-сосудистую систему, остается пока областью для дальнейших исследований [18].

Механизм, объясняющий повышение МК, пока полностью не ясен. Основываясь на предыдущих исследованиях, предполагают, что повышение МК у пациентов с артериальной гипертонией возникает вследствие нарушения почечной экскреции, а именно уменьшения канальцевой секреции мочевой кислоты [25]. Такое снижение секреции может быть связано с повышением канальцевой реабсорбции натрия, индуцированной инсулином. Селективная инсулинорезистентность характерна для пациентов с артериальной гипертонией, а инсулин обладает сильным натрийудерживающим эффектом, который сопровождается снижением почечной экскреции мочевой кислоты. Гиперинсулинемия также способна повышать активность симпатической нервной системы, которая может способствовать повышению МК в крови. Мнение о том, что гиперурикемия может являться показателем инсулинорезистентности, недавно подтвердилось 8-летним исследованием, доказавшим связь между уровнем МК и инсулинорезистентностью [18]. Таким образом, гиперурикемия у пациентов с артериальной гипертонией может свидетельствовать об инсулинорезистентности, которая определенно связана с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости.

Существует несколько потенциальных механизмов, благодаря которым уровень МК может играть патогенетическую роль в развитии сердечно-сосудистой заболеваемости или, наоборот, воздействовать на клинические проявления у пациентов с установленным атеросклерозом, но ни один из них пока не подтвержден. Очевидно, что повышенные значения МК усиливает оксигенацию липопротеидов низкой плотности и способствует липидной пероксигенации. Повышенный уровень МК связан с увеличенной продукцией свободных кислородных радикалов. Оксидантный стресс и повышение оксигенации липопротеидов низкой плотности в стенке артерий может играть роль в прогрессировании атеросклероза. Мочевая кислота может быть вовлечена в адгезию и агрегацию тромбоцитов. Это породило гипотезу о том, что гиперурикемия повышает риск коронарного тромбоза у пациентов с уже имеющимися коронарными заболеваниями [4].

Предполагают, что повышение МК отражает повреждение эндотелия [36]. Эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся снижением эндотелий-зависимой сосудистой релаксации в результате действия NO, обычно для пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией и играет роль в развитии атеросклероза. В эндотелиальных клетках присутствует ксантин-оксид, который является генератором свободных кислородных радикалов. МК и ксантин-оксид определяются гораздо в большей концентрации в сосудах, пораженных атеросклерозом, чем в здоровой сосудистой ткани. Если этот механизм верен, то повышение МК может быть точным маркером биологического феномена, тесно связанного с прогрессированием атеросклероза, не являясь непосредственно причиной развития процесса сосудистого повреждения, в котором может быть виновен ксантин-оксид [21].

Во многих исследованиях обнаружено, что уровень МК связан с гиперлипидемией, в особенности с гипертриглицеридемией. Более сильная связь была выявлена именно с триглицеридами, а не с холестерином, что привело к предположению, что триглицериды являются промежуточным звеном между повышением МК и повышением уровня холестерина. Была отмечена слабая связь между уровнем МК и липопротеидами высокой плотности. Не ясно, почему гиперурикемия связана с группой факторов риска, но предполагают, что МК вместе с увеличением липопротеидов низкой плотности может быть частью синдрома инсулинорезистентности, который ведет к коронарной заболеваемости. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия могут снижать почечную экскрецию МК независимо от ожирения и клиренса креатинина. Вероятно, инсулин увеличивает канальцевую реабсорбцию натрия, что сопровождается увеличением реабсорбции МК. Инсулинорезистентность связывает гипертензию, гипертриглицеридемию и гиперурикемию. Однако МК связана с триглицеридами независимо от уровня инсулина натощак и ожирения, показывая, что механизм, лежащий в основе данной связи, только частично относится к инсулинорезистентности и ожирению [10].

При проведении корреляционного анализа зависимости концентрации мочевой кислоты в плазме крови с компонентами метаболического синдрома было установлено, что достоверная прямая корреляция имела место между величиной концентрации мочевой кислоты, с одной стороны, и показателями, отражающими степень ожирения, с другой, – ИМТ, ОТ/ОБ ( $p < 0,01$ ). Кроме того, концентрация мочевой кислоты плазмы крови достоверно прямо коррелировала с ТГ ( $p < 0,001$ ), уровнем гликемии ( $p < 0,01$ ), базального инсулина ( $p < 0,01$ ), ХС ЛПНП ( $p < 0,05$ ) и артериальной гипертензией ( $p < 0,05$ ). Зависимость степени гиперурикемии от показателей индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и ХС ЛПВП не носила достоверного характера [9].

Мочевая кислота является провоспалительным веществом в отношении сердечно-сосудистой системы, стимулируя выделение провоспалительных цитокинов. Предполагают, что существует несколько потенциальных механизмов, благодаря которым мочевая кислота может играть патогенетическую роль в развитии сердечно-сосудистой заболеваемости или, наоборот, воздействовать на клинические проявления у пациентов с установленным атеросклерозом, но ни один из них пока не подтвержден [5].

Очевидно, что повышенный уровень мочевой кислоты усиливает окисление липопротеидов низкой плотности и способствует липидной пероксигенации, а также связан с увеличенной продукцией свободных кислородных радикалов. Оксидантный стресс и повышение оксигенации липопротеидов низкой плотности в стенке артерий может играть роль в прогрессировании атеросклероза. Мочевая кислота может быть вовлечена в адгезию и агрегацию тромбоцитов. Это породило гипотезу о том, что гиперурикемия повышает риск коронарного тромбоза у пациентов с уже имеющимися коронарными заболеваниями [16].

В свою очередь, при постоянной гиперурикемии развитие артериальной гипертензии связано с развитием прегломерулярной артериопатии и тубулоинтерстициальным поражением. Повышение уровня мочевой кислоты стимулирует активацию ренин-ангиотензиновой системы и усугубляет дисфункцию эндотелия. Кроме того, в условиях ишемии происходит

превращение фермента ксантиноксиредуктазы в ксантиноксидазу, что приводит к изменению метаболизма ксантинов, превращению мочевой кислоты из антиоксиданта в прооксидант и стимулированию оксидативного стресса. Гиперурикемия приводит к эндотелиальной дисфункции за счет угнетения синтеза NO. Этот эффект мочевой кислоты обусловлен ее прооксидантными свойствами в условиях измененного метаболизма [24].

Мочевая кислота также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов путем активации ростовых факторов, вазоконстрикторных и провоспалительных молекул. Таким образом, мочевая кислота является не только маркером, но и активным компонентом развития артериальной гипертензии. Связь между гиперурикемией (повышенным уровнем мочевой кислоты) и риском развития сердечно-сосудистых болезней установлена в ходе крупных эпидемиологических исследований. Доказана взаимосвязь высокого уровня мочевой кислоты с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, инсулинорезистентностью, ожирением и обусловленными атеросклерозом сердечно-сосудистыми заболеваниями [4].

В исследовании NHANES I (the National Health and Nutrition Examination Survey) выявлена независимая связь между гиперурикемией и ростом сердечно-сосудистой летальности [28]. С повышением уровня МК риск смерти от ИБС возрастал на 77% у мужчин и на 300% у женщин. Увеличение концентрации МК на 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) ассоциировалось со значительным увеличением летальности как среди мужчин, так и среди женщин. 12-летнее исследование (PIUMA), в котором участвовало более 1500 ранее не леченных пациентов с артериальной гипертензией, также продемонстрировало, что уровень мочевой сыворотки – сильный предиктор кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [34].

Изучение больных сахарным диабетом 2 типа показало значительное повышение частоты инсульта при росте уровня мочевой кислоты. При этом связь оставалась значимой даже после исключения других кардиоваскулярных факторов риска [31]. Гиперурикемия была обнаружена у почти 90% лиц с впервые диагностированной артериальной гипертензией. Результаты исследований свидетельствуют, что коррекция гиперурикемии может предотвращать развитие сердечно-сосудистых катастроф [34]. Показано, что не только кристаллы моноурата натрия, но и растворимая мочевая кислота при бессимптомной ГУ может приводить к увеличению уровня воспалительных медиаторов и индуцировать пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток *in vitro*. Многие из этих «провоспалительных» медиаторов имеют фундаментальное значение в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов и его осложнений [6].

Таким образом, проведенный обзор современной литературы свидетельствует о том, что гиперурикемия - сильный, независимый и, главное, модифицируемый предиктор сердечно-сосудистой и общей смертности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Соответственно, необходима разработка методов коррекции бессимптомной гиперурикемии и доказательство их эффективности в рандомизированных проспективных исследованиях.

#### Список литературы

1. Alderman, M. H. (2001). Serum uric acid as a cardiovascular risk factor for heart disease. *Current hypertension reports*, 3(3), 184-189.
2. Alderman, M. H., Cohen, H., Madhavan, S., & Kivlighn, S. (1999). Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension*, 34(1), 144-150.
3. Anker, S. D., Doehner, W., Rauchhaus, M., Sharma, R., Francis, D., Knosalla, C., ... & Segal, R. (2003). Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation*, 107(15), 1991-1997.
4. Baker, J. F., Krishnan, E., Chen, L., & Schumacher, H. R. (2005). Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us?. *The American journal of medicine*, 118(8), 816-826.
5. Brown, A. A., & Hu, F. B. (2001). Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease-. *The American journal of clinical nutrition*, 73(4), 673-686.
6. Busso N. Mechanisms of inflammation in gout / N. Busso, A. So // *Arthritis Research and Therapy*. — 2010. — Vol. 12 (2). — P. 206–214.
7. Champion, E. W., Glynn, R. J., & Delabry, L. O. (1987). Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *The American journal of medicine*, 82(3), 421-426.
8. 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. *Annals of internal medicine*, 131(1), 7-13.
9. Djanashiy, P. H., & Didenko, V. A. (2017). YAvlyaetsya li giperurikemiya komponentom metabolicheskogo sindroma? [is hyperuricemia a component of the metabolic syndrome?]. *Rossiyskiy kardiologicheskii jurnal*, (1), 29-34.
10. Tashkenbaeva, E.N., Alavi, A.L., Togaev D.K. (2014). Bessimptomnaya giperurikemiya: patogeneticheskie aspekti, klinika, prognozirovanie, korrekciya [Asymptomatic hyperuricemia: pathogenetic aspects, clinical, prognosis, correction]

pathogenetic aspects, clinic, predict, correction]. Tashkent. Fan.176

11. Fang, J., & Alderman, M. H. (2000). Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *Jama*, 283(18), 2404-2410.

12. Follow-Up Program Cooperative Group. (1979). Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *Jama*, 242, 2562-2571.

13. Franse, L. V., Pahor, M., Di Bari, M., Shorr, R. I., Wan, J. Y., Somes, G. W., & Applegate, W. B. (2000). Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Journal of hypertension*, 18(8), 1149-1154.

14. Il'ina, A. E., Barskova, V. G., & Nasonov, E. L. (2008). Bessimptomnaya giperurikemiya-pol'za ili vred? [Asymptomatic hyperuricemia-benefit or harm?]. *RMJ*, 16(24), 1619-1621.

15. Il'ina, A. E., Barskova, V. G., & Nasonov, E. L. (2009). Podagra, giperurikemiya i kardiovaskulyarnyj risk [Gout, hyperuricemia and cardiovascular risk]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, (1).

16. Johnson, R. J., Kang, D. H., Feig, D., Kivlighn, S., Kanellis, J., Watanabe, S., ... & Mazzali, M. (2003). Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?. *Hypertension*, 41(6), 1183-1190.

17. Johnson, R. J., Kivlighn, S. D., Kim, Y. G., Suga, S., & Fogo, A. B. (1999). Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *American journal of kidney diseases*, 33(2), 225-234.

18. Kerkalainen, P., Sarlund, H., & Laakso, M. (1999). Long-term association of cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension*, 39, 144-150.

19. Kobalava, ZH. D., Tolkacheva, V. V., & Karaulova, YU. L. (2002). Mochevaya kislota-marker i/ili novyj faktor riska razvitiya serdechno-sosudistyh oslozhneniy [Uric acid marker and / or a new risk factor for cardiovascular events]. *Rus. med. jurn*, 10(10), 431-437.

20. Kutzing, M. K., & Firestein, B. L. (2008). Altered uric acid levels and disease states. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 324(1), 1-7.

21. Lebedeva, M. V., Stahova, T. YU., Minakova, E. G., Zajceva, L. I., Severova, M. M., & Pulin, A. A. (2010). Funkciya ehndoteliya u bol'nyh s arterial'noj gipertenziy i narusheniem obmena mochevoy kisloti [Endothelial function in patients with arterial hypertension and impaired uric acid metabolism]. *Vestnik Rossijskoy akademii medicinskih nauk*, (12), 44-46.

22. Leyva, F., Anker, S. D., Godsland, I. F., Teixeira, M., Hellewell, P. G., Kox, W. J., ... & Coats, A. J. S. (1998). Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *European heart journal*, 19(12), 1814-1822.

23. Lowe, L. P., Liu, K., Greenland, P., Metzger, B. E., Dyer, A. R., & Stamler, J. (1997). Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care*, 20(2), 163-169.

24. Madar, Z., Kalet-Litman, S., & Stark, A. H. (2005). Inducible nitric oxide synthase activity and expression in liver and hepatocytes of diabetic rats. *Pharmacology*, 73(2), 106-112.

25. Mazzali, M., Kanellis, J., Han, L., Feng, L., Xia, Y. Y., Chen, Q., ... & Lan, H. Y. (2002). Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 282(6), F991-F997.

26. Messerli, F. H. (1996). : Left ventricular hypertrophy and its regression. Ed. FH Messerli.

27. Mitsuhashi, H., Yatsuya, H., Matsushita, K., Zhang, H., Otsuka, R., Muramatsu, T., ... & Toyoshima, H. (2009). Uric acid and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Circulation Journal*, 73(4), 667-672.

28. Morris, M. S. (2001). National health and nutrition examination survey. Hyperhomocysteinemia associated with poor recall in the third national health and nutrition examination survey. *Am J Clin Nutr*, 73, 927-933.

29. Nakagawa, T., Hu, H., Zharikov, S., Tuttle, K. R., Short, R. A., Glushakova, O., ... & Patel, J. M. (2006). A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 290(3), F625-F631.

30. Neogi, T. (2008). Asymptomatic hyperuricemia: perhaps not so benign?. *The Journal of rheumatology*, 35(5), 734-737.

31. Reaven, G. (2002). Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*, 106(3), 286-288.

32. Ruilope, L. M., & Garcia-Puig, J. (2001). Hyperuricemia and renal function. *Current hypertension reports*, 3(3), 197-202.

33. Verdecchia, P., Porcellati, C., Schillaci, G., Borgioni, C., Ciucci, A., Battistelli, M., ... & Santucci, C. (1994). Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*, 24(6), 793-801.

34. Verdecchia, P., Schillaci, G., Reboldi, G., Santeusanio, F., Porcellati, C., & Brunetti, P. (2000). Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension: the PIUMA study. *Hypertension*, 36(6), 1072-1078.

35. Wannamethee, S. G. (2001). Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease. *Current Hypertension Reports*, 3(3), 190-196.

36. Waring, W. S., McKnight, J. A., Webb, D. J., & Maxwell, S. R. J. (2007). Lowering serum urate does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50(12), 2572-2579.