

ГИПЕРУРИКЕМИЯ И ЕЕ КОРРЕЛЯТЫ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ)

С.А. Шальнова^{1*}, А.Д. Деев¹, Г.В. Артамонова², Д.В. Дупляков³, А.Ю. Ефанов⁴, Ю.В. Жернакова⁵, А.О. Конради⁶, Р.А. Либис⁷, Г.А. Муромцева¹, С.В. Недогода⁸, Е.В. Ощепкова⁵, С.В. Романчук⁹, О.П. Ротарь⁶, В.Н. Титов⁵, З.А. Тогузова¹⁰, И.А. Трубачева¹¹, Г.И. Фурменко¹², Е.В. Шляхто⁶, С.А. Бойцов¹
от имени участников исследования ЭССЕ-РФ

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

² Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН. 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

³ Самарский областной клинический кардиологический диспансер. 123456, Самара, ул. Аэродромная, 43

⁴ Тюменская государственная медицинская академия. 625023, Тюмень, ул. Одесская, 61

⁵ Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

⁶ Федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

⁷ Оренбургская государственная медицинская академия. 123457, Оренбург, ул. Советская, 6

⁸ Волгоградский государственный медицинский университет. 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

⁹ Кардиологический диспансер г. Иваново. 153012, Иваново, Шереметевский пр., 22

¹⁰ Северо-Осетинская Государственная медицинская академия. Республика Северная Осетия-Алания, 362007, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40

¹¹ Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН. 634012, Томск, ул. Киевская, 111а

¹² Воронежская государственная медицинская академия. 394005, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Сведения об авторах:

Шальнова Светлана Анатольевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины
Деев Александр Дмитриевич – к.ф.-м.н., руководитель лаборатории медицинской биostatистики того же центра
Артамонова Галина Владимировна – д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН, зав. отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях того же института

Дупляков Дмитрий Викторович – д.м.н., зам. главного врача по медицинской части Самарского областного клинического кардиологического диспансера; доцент кафедры кардиологии и кардиохирургии Самарского Государственного медицинского университета

Ефанов Алексей Юрьевич – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии Тюменской государственной медицинской академии

Жернакова Юлия Валерьевна – д.м.н., с.н.с. Российского кардиологического научно-производственного комплекса

Конради Александра Олеговна – д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-исследовательской работе Федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, С-Петербург, зав. научно-исследовательским отделом артериальных гипертензий того же центра

Либис Роман Аронович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Оренбургской государственной медицинской академии

Муромцева Галина Аркадьевна – к.б.н., в.н.с. Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины

Недогода Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии Факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета

Ощепкова Елена Владимировна – д.м.н., профессор, руководитель отдела регистров сердечно-сосудистых заболеваний Российского кардиологического научно-производственного комплекса

Романчук Светлана Викторовна – к.м.н., главный врач Ивановского областного кардиодиспансера

Ротарь Оксана Петровна – к.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии артериальной гипертензии Федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова

Титов Владимир Николаевич – д.м.н., профессор, руководитель клинко-диагностической лаборатории Российского кардиологического научно-производственного комплекса

Тогузова Залина Асланбековна – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Северо-Осетинской государственной медицинской академии (СОГМА); зав. кардиологическим отделением клинической больницы СОГМА

Трубачева Ирина Анатольевна – д.м.н., руководитель отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей Научно-исследовательского института кардиологии Сибирского отделения РАМН

Фурменко Галина Ивановна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии Воронежской государственной медицинской академии

Шляхто Евгений Владимирович – д.м.н., профессор, академик РАН, директор Федерального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, директор Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики того же центра

Цель. Изучить распространенность гиперурикемии в регионах России в зависимости от климато-географических, социально-демографических показателей и некоторых кардиометаболических факторов риска

Материал и методы. Представлены данные, полученные в рамках исследования ЭССЕ-РФ из 10 регионов Российской Федерации. Все участники исследования обследовались по единому протоколу. Измерения были стандартизированы, биохимические анализы выполнялись в трех федеральных центрах по единой методике. Исследование было одобрено независимыми Этическими комитетами, и все участники подписали информированное согласие.

Результаты. Распространенность гиперурикемии в целом составила 16,8%, в том числе 25,3% среди мужчин и 11,3% – среди женщин ($p < 0,0001$). Частота гиперурикемии увеличивается с возрастом, не зависит от образования, достоверно ассоциируется с местом жительства, повышенным артериальным давлением, ожирением и абдоминальным ожирением, потреблением алкоголя и приемом диуретиков. После коррекции на все включенные в регрессионный анализ факторы, оказалось, что гиперурикемия выявляется в Ивановской области в 1,4 раза чаще, чем в референсном регионе (Тюмень), а в Самарском регионе и республике Северная Осетия-Алания (СОА) – на 30% и 40% реже, иначе говоря, в этих регионах существует наименьшая распространенность повышенного уровня мочевой кислоты.

Заключение. Определена распространенность гиперурикемии среди населения России и выявлены регионы с наибольшей и наименьшей ее распространенностью. Установлена ассоциация гиперурикемии с рядом социально-демографических показателей и факторов сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: мочевая кислота, распространенность, гиперурикемия, сердечно-сосудистые заболевания, пол, возраст, факторы риска.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(2):153-159

Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study)

S.A. Shalnova^{1*}, A.D. Deev¹, G.V. Artamonov², D.V. Duplyakov³, A.Y. Efanov⁴, Y.V. Zhernakova⁵, A.O. Konrad⁶, R.A. Libis⁷, G.A. Muromtseva¹, S.V. Nedogoda⁸, E.V. Oschepkova⁵, S.V. Romanchuk⁹, O.P. Rotar⁶, V.N. Titov⁵, Z.A. Toguzova¹⁰, I.A. Trubacheva¹¹, G.I. Furmenko¹², E.V. Shlyakhto⁶, S.A. Boytsov¹ on behalf of the participants of the ESSE-RF study

¹State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Sosnovy Bulvar 6, Kemerovo, 650002 Russia

³Samara Region Clinical Cardiology Hospital. Aerodromnaya ul. 43, Samara, 123456 Russia

⁴Tyumen State Medical Academy. Odesskaya ul. 61, Tyumen, 625023 Russia

⁵Russian Cardiology Research and Production Complex. 3rd Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

⁶Federal Almazov Medical Research Centre. Akkuratova ul. 2, St. Petersburg, 197341 Russia

⁷Orenburg State Medical Academy. Sovetskaya ul. 6, Orenburg, 123457 Russia

⁸Vologograd State Medical University. Pavshikh Bortsov pl. 1, Volgograd, 400131 Russia

⁹Ivanovo Municipal Cardiology Hospital. Sheremetyevsky prosp. 22, Ivanovo, 153012 Russia

¹⁰North Ossetia State Medical Academy. Pushkinskaya ul. 40, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania Republic, 362007 Russia

¹¹Research Institute for Cardiology under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Kievskaya ul. 111a, Tomsk, 634012 Russia

¹²Voronezh State Medical Academy. Studencheskaya ul. 10, Voronezh, 394005 Russia

Aim. To study the prevalence of hyperuricemia in the Russian regions, depending on the climatic, geographical, socio-demographic characteristics and some cardiometabolic risk factors.

Material and methods. Data from the ESSE-RF study from 10 regions of the Russian Federation are presented. All study participants were examined according to a uniform protocol. Measurements were standardized, biochemical tests were carried out in three Federal centers using the same methodology. The study was approved by independent Ethics committees, and all participants signed informed consent.

Results. The prevalence of hyperuricemia was 16.8% (25.3% in men and 11.3% in women; $p < 0.0001$). Hyperuricemia incidence increases with age, does not depend on education, significantly associates with place of residence, elevated blood pressure, obesity and abdominal obesity, alcohol consumption and diuretics taking. After adjustment for all factors included in the regression analysis, prevalence of hyperuricemia in the Ivanovo Region is 1.4 times higher than this in the reference region (Tyumen), while prevalence of hyperuricemia in the Samara Region and the Republic of North Ossetia-Alania is 30% and 40% lower.

Conclusion. Prevalence of hyperuricemia in Russia is defined; regions with the highest and lowest prevalence are identified. Associations of hyperuricemia with some social and demographic characteristics as well as cardiovascular risk factors are revealed.

Key words: uric acid, prevalence, hyperuricemia, cardiovascular diseases, gender, age, risk factors.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(1):153-159

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): svetlanashalnova@yandex.ru

Мочевая кислота (МК) является конечным продуктом пуринового обмена, и чаще всего ее повышенный уровень сопровождается подагрой или подагрическим артритом. Вместе с тем известно, что такие негативные свойства МК, как подавление образования оксида азота, индуцирование агрегации тромбоцитов, провоспалительная активность [1-3] могут способствовать развитию метаболического синдрома, диабета, артериальной гипертензии, заболеваний почек и повышать риск смерти пациентов с ишемической болезнью сердца [4-8]. Более того, подагра сама по себе может быть причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [9-11].

В то же время результаты, полученные в эпидемиологических исследованиях, не всегда однозначны. Так, если в большинстве проспективных исследований было показано наличие положительной связи между уровнем МК в сыворотке крови и смертностью от ССЗ, а также общей смертностью [12-14], то по результатам других исследований такой связи отмечено не было [15, 16]. Таким образом, данные о природе связи между МК и патологией сердечно-сосудистой системы достаточно противоречивы. Кроме того, недостаточно данных,

доказывающих, что снижение уровня МК приведет к предупреждению, или, по крайней мере, замедлению процесса формирования компонентов метаболического синдрома, диабета, заболеваний почек или снижению сердечно-сосудистых осложнений. Эту точку зрения поддерживают Soltani Z. и соавт. в недавнем обзоре литературы относительно гиперурикемии (ГУ) и ее клинических взаимосвязей [17].

Диапазон частоты нарушений уровня МК колеблется от 8,6% в арабских странах [18] и до 49,4% на Сейшелах [19]. По Российским регионам таких данных не имеется, поэтому целью настоящей работы является изучение распространенности ГУ в зависимости от климато-географических, социально-демографических показателей и некоторых кардиометаболических факторов риска.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили независимые выборки участников исследования ЭССЕ-РФ из 10 регионов России, с различными географическими, климатическими и экономическими условиями. В данный анализ включены результаты обследования выборок

Волгоградского, Воронежского, Ивановского, Кемеровского, Оренбургского, Самарского, Санкт-Петербургского, Томского, Тюменского регионов и республики Северная Осетия-Алания. Всего обследовано 14497 человек, в том числе 5119 мужчин, в возрасте 25-64 лет. Формирование выборки подробно описано ранее [20].

Всем обследуемым проводился опрос по стандартной анкете, состоящей из 12 модулей и содержащей информацию о возрастном-половом составе, образовательном статусе участников обследования. Кроме того, анкета включала анамнестические данные о перенесенных хронических заболеваниях и факторах риска, лекарственной терапии. Всем обследуемым измерялось артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений дважды согласно стандартной процедуре Приложения к протоколу исследования, в анализ включали среднее из двух измерений. Антропометрические процедуры включали измерение веса (кг), роста (м), окружности талии (см), вычисление индекса массы тела (ИМТ; кг/м²).

Взятие крови осуществлялось из локтевой вены натощак, после центрифугирования сыворотка замораживалась и доставлялась в федеральный центр, где проводилось определение биохимических показателей. В данной работе за высокий уровень холестерина (ХС) принимался уровень ≥ 5 ммоль/л; за низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) – $\leq 1,0$ и $1,2$ ммоль/л для мужчин и женщин, соответственно, высокий уровень триглицеридов (ТГ) – $\geq 1,7$ ммоль/л.

МК определялась в сыворотке крови уриказным методом на биохимическом анализаторе Architect 8000 (США), реактивы фирмы Abbott.

Разделение уровней МК на норму и ГУ является условным. Обычно ГУ определяют как содержание МК в сыворотке крови $>7,0$ мг/дл у мужчин и $>6,0$ мг/дл у женщин. Данное различие обусловлено тем, что эстрогены у женщин способствуют выведению МК [21].

За повышенный уровень МК в нашем исследовании принимали уровень >400 мкмоль/л для мужчин и >360 мкмоль/л для женщин, что практически соответствует ~ 7 мг/дл и ~ 6 мг/дл. Для целей сравнения наших данных с полученными в Американском Исследовании здоровья и питания (NHANES) 2007-2008 гг., был проведен анализ с использованием унифицированной отрезной точки, равной $416,5$ мкмоль/л, соответствующей 7 мг/л, согласно коэффициенту пересчета $59,5$ [22].

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ SAS.

Для оценки несмещенного вклада региона проживания в распространенность ГУ использовали логистический регрессионный анализ, с последовательным

включением в модели таких ассоциированных с МК факторов, как повышенное АД (систолическое/диастолическое АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., соответственно); категории ИМТ: <25 , $25-30$, $30-35$, $35-40$ и >40 (кг/м²); абдоминальное ожирение $\geq 102/88$ см для мужчин и женщин, соответственно; прием диуретиков и алкоголя в высоких дозах (более 84 г/нед и более 42 г/нед, для мужчин и женщин, соответственно), наличие заболевания почек в анамнезе и блок показателей, характеризующих липидный обмен.

Исследование было одобрено независимым этическим комитетом ГНИЦПМ, РКНПК и ФМИЦ им. В.А. Алмазова, а также региональных учреждений. Все обследованные подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

В табл. 1 представлены средние уровни МК в разных категориях изучаемых переменных, включенных в анализ. Распространенность ГУ в общей выборке по общепринятому критерию составила $16,8\%$ и по критерию больше $416,5$ мкмоль/л – $9,8\%$ при среднем значении $298,0 \pm 0,7$ мкмоль/л. Обращает на себя внимание значительное преобладание ГУ у мужчин по сравнению с женщинами (в два раза, а при общем критерии – даже в пять раз). Имеется достаточно выраженный возрастной градиент распространенности ГУ, которая увеличивается от $14,7\%$ в молодом возрасте до $29,5\%$ в возрасте 55-64 года. При этом частота повышенного уровня МК практически не зависит от образовательного ценза. Городские жители чаще страдают от гиперурикемии, чем сельское население. Возможно, это связано с различиями в питании и распространенности других факторов риска. Следует отметить значительную вариабельность этого показателя в различных регионах проживания.

Табл. 2 демонстрирует результаты полной модели регрессионного анализа, полученной при последовательном включении в регрессионную модель в качестве независимых таких переменных, как пол и возраст, регион, категории ИМТ, абдоминальное ожирение, повышенное АД, прием диуретиков, употребление чрезмерных доз алкоголя, наличие заболеваний почек в анамнезе и блок липидных показателей. Оказалось, что существенно чаще (на $87,9\%$) ГУ выявляется среди мужского населения ($p < 0,0001$). Интересно, что в начальной модели частота повышенного уровня МК увеличивается с возрастом, но при последовательном добавлении факторов риска ассоциации сначала становятся незначимыми, а затем отрицательными. Это происходит за счет того, что суммарный вклад факторов риска преобладает над возрастом в полной модели регрессии. При добавлении всех регионов, участвующих в анализе, в регрессии

Таблица 1. Распространенность гиперурикемии и средние уровни мочевой кислоты (МК) среди населения России

Показатель	n	Средний уровень МК, мкмоль/л (M±m)	Муж/жен с МК>400/360 мкмоль/л, соотв. (%)	МК>416,5 мкмоль/л (%)
Всего	16080	298,0±0,7	16,8	9,9
Мужчины	5805	347,2±1,2	25,3	19,6
Женщины	10275	266,1±0,8	11,3	3,8
Возраст				
25-34	3276	293,8±1,7	14,7	9,3
35-44	3052	292,4±1,6	15,2	9,4
45-54	4491	299,4±1,4	17,6	10,0
55-64	5261	308,4±1,2	20,5	11,0
Образование				
Ниже/среднего	751	305,7±4,1	17,8	10,3
Среднее	8636	299,7±31,1	17,1	10,0
Выше/среднего	6693	296,7±1,2	16,4	9,9
Место жительства				
Город	13523	299,4±0,8	17,2	10,2
Село	2557	290,0±1,8	14,9	8,4
Регион				
Волгоград	1486	284,5±2,3	14,3	8,3
Воронеж	1588	313,8±2,5	19,2	10,4
Иваново	1871	318,3±2,2	23,3	14,7
Кемерово	1583	303,3±2,3	17,8	11,2
Самара	1589	286,4±2,1	12,6	7,3
Санкт-Петербург	1473	302,3±2,6	18,3	11,5
Оренбург	1572	301,4±2,5	17,4	10,3
Томск	1584	317,4±2,1	18,9	11,0
Тюмень	1500	289,2±2,8	16,9	9,2
Алания	1834	263,2±2,1	9,5	5,1

Таблица 2. Ассоциации между гиперурикемией (уровень мочевой кислоты >416,5 мкмоль/л) и кардиометаболическими факторами риска в модели множественной логистической регрессии

Переменные	ОШ	95% ДИ		p
Пол	0,149	0,130	0,170	0,0001
Возраст	0,990	0,986	0,995	0,0009
Иваново	1,397	1,191	1,640	0,0001
Самара	0,613	0,493	0,762	0,0001
Алания	0,596	0,477	0,744	0,0001
Проживание в городе	1,408	1,192	1,663	0,0001
ИМТ 1	1,938	1,615	2,324	0,0001
ИМТ 2	2,392	1,924	2,974	0,0001
ИМТ 3	3,534	2,714	4,601	0,0001
ИМТ 4	4,166	3,050	5,692	0,0001
Абдоминальное ожирение	1,348	1,150	1,580	0,0002
Повышенное АД	1,148	1,014	1,299	0,0294
Диуретики	2,006	1,695	2,374	0,0001
Чрезмерное потребление алкоголя	1,467	1,250	1,721	0,0001
Заболевания почек	1,150	0,988	1,599	0,0585
Высокий ХС	1,517	1,325	1,736	0,0001
Низкий ХС ЛВП	1,430	1,247	1,640	0,0001
Высокие ТГ	2,351	2,079	2,659	0,0001

ИМТ 1 – индекс массы тела 25-30 кг/м², ИМТ 2 – индекс массы тела 30-35 кг/м², ИМТ 3 – индекс массы тела 35-40 кг/м², ИМТ 4 – индекс массы тела >40 кг/м²
 АД – артериальное давление; ХС – холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды, ОШ - отношение шансов, ДИ - доверительный интервал

отобрались только три: Иваново, Самара и республика Северная Осетия-Алания. В Иваново частота ГУ является в 1,4 раза чаще ($p < 0,0001$), а в Самаре и республике Северная Осетия-Алания распространенность ГУ была ниже на 38,7% и 40,4% ($p < 0,0000$), соответственно, чем в референсном регионе Тюмень, в котором она сравнима с остальными регионами. Обращает на себя внимание положительная однонаправленная зависимость между ИМТ и наличием повышенной МК, которая возрастает в 1,9 раза уже при ИМТ 25-30) кг/м² и в 4,2 раза при ИМТ больше 40 кг/м² по сравнению с теми, кто имел ИМТ менее 25 кг/м². Суммарный вклад ожирения, в том числе абдоминального, в ассоциации с ГУ достаточно велик и составляет 454,8 от общего χ^2 . В то же время дополнительное включение в модель повышенного артериального давления, диуретиков, алкоголя и заболеваний почек, вместе взятых, добавляет лишь 13,0 χ^2 . Липидный блок также вносит весьма существенный вклад в ассоциации с ГУ (367,1 χ^2), в основном, за счет триглицеридов.

Обсуждение

Одной из целей нашего исследования явилось определение распространенности ГУ среди населения страны (в пределах изучаемой выборки), которая составила 16,8%, в том числе, 25,3% среди мужчин и 11,3% среди женщин, что соответствует, примерно, 14,9 млн населения в возрасте 25-64 лет, с учетом популяционно-специфических критериев. При едином критерии этот показатель составил 9,9%. Для сравнения, в американской популяции распространенность ГУ в целом составила 21,4% и 43,4 миллиона человек [22]. Кроме того, Zhu Y и соавт. (2011) свидетельствуют о достоверном увеличении распространенности ГУ в США за десятилетие между NHANES III (1988-1994 г.г.) и NHANES IV (2007-2008 г.г.) с 19,1% до 21,5% [22]. Различия составили 3,2% (95% ДИ 1,2-5,2). В нашем исследовании мы не обнаружили столь высокой распространенности ГУ в России. К тому же в США зарегистрирована практически одинаковая частота ГУ среди мужчин и женщин (21,2% и 21,6%, соответственно), тогда как у нас лишь 11,3% женщин имеют повышенный уровень МК. Напротив, при унифицированных критериях различия нивелируются, и, в этом случае частота ГУ у мужчин и женщин США составила 21,2% и 5,8%, тогда как в России – 19,6% и 3,8%, соответственно. Турецкие исследователи Sari I. и соавт. (2009) сообщили, что среди городского населения ГУ была найдена у 12,1%, в том числе у 19% мужчин и 5,8% женщин, что в два раза меньше, чем среди женщин нашей популяции [23]. По данным Conen D и соавт. (2004), частота ГУ среди населения Сейшельских островов в возрасте 25-64 лет составила при поло-

специфических критериях, близких к нашим, 35,2% и 8,7%, у мужчин и женщин, соответственно [24].

В мета-анализе, опубликованном в 2011 г., Liu B и соавт. сообщили, что общая распространенность ГУ в 59 исследованиях, проведенных в Китае за последние годы и отобранных для мета-анализа, составила 21,6% для мужчин и 8,6% для женщин [25]. Было показано, что возраст риска составлял у мужчин 30 лет, а для женщин – 50. Иначе говоря, авторы сообщают о значительном повышении распространенности ГУ в период после данного возраста. Аналогично, Qui и соавт. (2013) в большом исследовании (более 8000 участников старше 18 лет, из различных частей Китая) также показали преобладание ГУ среди мужчин. При общей распространенности 13,7%, мужчины имели в 2,5 раза более высокую частоту ГУ, чем женщины (21% против 7,9%; $p < 0,0001$) [26]. Эти данные наиболее сопоставимы с полученными в нашем исследовании. Нельзя не упомянуть об исследовании в Японии, где при обследовании более чем 9000 пациентов (возраст 18-89 лет), включая 6163 мужчин, выявлено, что каждый четвертый обитатель Японии имеет повышенный уровень МК, 34,5% и 11,6% у мужчин и женщин, соответственно [27]. Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о существенной вариативности распространенности ГУ [18, 19]. Различия могут объясняться как критериями ГУ, что в меньшей степени, так и возрастным составом выборок, представленных в публикациях, и распространенностью факторов риска в изучаемых популяциях. Распространенность ГУ в российской популяции не превышает таковую в США и популяциях Китая и Японии. Однако следует подчеркнуть, что четвертая часть мужского населения трудоспособного возраста имеет повышенный уровень МК. Почему нас это должно волновать? В повседневной практике мы не так уж часто задумываемся о роли МК в общем метаболизме человека. Как уже подчеркивалось, наиболее изучена взаимосвязь МК и метаболического синдрома (МС), которая была выявлена во многих эпидемиологических исследованиях [28, 29]. Следует упомянуть детальный обзор литературы, в котором Кобалава Ж.Д. и соавт. (2002) критически обсудили возможные механизмы связи повышенного уровня МК и сердечно-сосудистых осложнений у больных гипертонией [30]. Представленные в обзоре собственные результаты изучения состояния обмена МК у 491 больного артериальной гипертонией, позволили авторам сделать вывод, что у пациентов с повышенным уровнем МК (более 300 мкмоль/л) более выражены метаболические факторы риска, и их содержание находится в прямой зависимости от уровня МК, что подтверждается данными, полученными в нашем исследовании: все метаболические факторы проде-

монстрировали независимые ассоциации с повышенным уровнем МК даже в полной модели.

Результаты недавнего исследования, представленного Lie и соавт. (2013) подтверждают предположение о том, что инсулинорезистентность играет важную роль в причинно-следственной связи между МС и ГУ [31]. Более того, некоторые авторы высказывают «пионерское» предположение, что уровень МК не только ассоциируется с сопутствующим действием инсулина, артериального давления и липидных показателей, но и может предсказать снижение чувствительности к инсулину и возникновение сахарного диабета 2 типа в будущем [32]. Авторы также делают заключение, что МК является потенциальной мишенью для предотвращения снижения чувствительности к инсулину, повышения уровней АД и холестерина.

Недавний обзор Kanbay M и соавт. (2013) показал, что повышение уровня МК связано со стимуляцией РААС и последующим развитием АГ [33]. В работе представлена новая роль МК в патогенезе заболеваний почек, МС и диабета, а также ССЗ. Рассматриваются потенциальные патогенетические пути этих ассоциаций: индукция оксидативного стресса, воспаление, эндотелиальная дисфункция и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Тем не менее, ассоциации МК и ССЗ в общей популяции еще предстоит прояснить.

Хотелось бы еще упомянуть положительные взаимосвязи между алкоголем, диуретиками и уровнем МК, отмеченные в нашем исследовании. Большинство исследователей подтверждает эту зависимость [34,35].

Также необходимо отметить, что среди множества факторов, ассоциированных с МК, наибольший вклад в наличие ГУ в нашем исследовании продемонстрировали показатели ожирения и нарушений липидного обмена. Аналогичные данные были получены и в других эпидемиологических исследованиях [22, 26]. Так, При анализе ассоциаций факторов риска с ГУ в исследовании на Сейшельских островах показано, что триглицеридемия, прием антигипертензивных препаратов, возраст, ИМТ, алкоголь ответственны за 50% вариабельности МК у мужчин и у женщин [26].

В то же время, Титов В.Н. и соавт. (2013) показали, что у лиц с низким и средним риском по шкале SCORE концентрация МК в сыворотке крови статистически значимо коррелирует с показателями липидного профиля, независимо от наличия или отсутствия метаболического синдрома [36].

Как известно, фактор риска должен не только повышать риск неблагоприятных исходов, но продемонстрировать возможность снижения их при изменении значений (увеличении, например, ХС, или уменьшении, например, ХС ЛВП). В настоящее время имеются данные по изучению роли аллопуринола и не-

которых других агентов в снижении уровня МК как в эксперименте на животных, так и на людях. Например, раннее начало лечения аллопуринолом предотвращало увеличение массы тела и развитие инсулинорезистентности, гипетриглицеридемии и гипертензии [37]. Мы уже упоминали о связи МК и дисфункцией эндотелия, но важно отметить, что имеются данные о нормализации дисфункции после введения аллопуринола [38-41]. Более того, некоторые исследователи предположили, что использование аллопуринола у пациентов с гипертензивной нефропатией, по всей видимости, может оказать благоприятное воздействие на снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности от всех причин за счет протективного действия на сосудистую систему [42]. Однако все это результаты небольших исследований, подчас весьма далеких от классических рандомизированных клинических исследований.

Заключение

В заключение следует заметить, что ГУ является весьма неблагоприятным состоянием, достоверно ассоциирующимся с нарушениями в различных органах и системах. Вместе с тем она не является общепринятым фактором риска ССЗ. Недавние клинические и экспериментальные исследования предполагают, что МК биологически активна и может стимулировать оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию, воспаление и вазоконстрикцию. Эпидемиологические исследования показали, что МК может независимо предсказывать развитие гипертензии, так же как инсульта и ХСН. В эксперименте на животных повышенная МК повышает АД, и результаты, полученные в пилотных исследованиях, предполагают, что снижение МК у людей может снизить АД у больных гипертензией. Тем не менее, доказательств недостаточно, и для того, чтобы показать физиологические и клинические последствия повышения МК при ССЗ, необходимо проведение новых исследований. Кроме того, как заметили Z. Soltani и соавт., (2013) наступил момент для проведения полноценных рандомизированных клинических исследований, чтобы, наконец, получить ответ на вопрос: может ли лечение асимптоматической ГУ замедлять развитие и прогрессирование метаболического синдрома, диабета, заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы [17].

Ограничения. Данное исследование является одномоментным, что не позволяет определиться с причинно-следственными взаимосвязями МК и факторами, с ней ассоциированными. Кроме того, проведение более полного анализа с включением большего числа факторов, возможно, расширит наши представления об ассоциациях МК в нашей популяции.

Конфликт интересов: Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Соавторы статьи, участники исследования ЭССЕ РФ

Москва: Ю.А. Баланова, С.Е. Евстифеева, А.В. Капустина, В.В. Константинов, М.Н. Мамедов, В.А. Метельская
 Волгоград: А.А. Ледяева, Е.В. Чумачек
 Воронеж: Э.В. Минаков; Н.И. Бабенко, О.Г. Азарин, Л.В. Бондарцов, А.Е. Хвостикова

Иваново: О.А. Белова, Л.В. Корулина, О.А. Назарова, Е.А. Шутемова
 Кемерово: А.Е. Скрипченко, Е.В. Индукаева, Н.В. Черкасс, С.А. Максимов, Я.В. Данильченко, Т.А. Мулерова
 Самара: С.А. Гудкова, Н.А. Черепанова
 Оренбург: Е.Н. Исаева, Е.А. Лопина, И.Р. Басырова, В. Ю. Кондратенко, Д.В. Сафонова
 Томск: В.С. Кавешников, Р.С. Карпов, В.Н. Серебрякова
 Тюмень: И.В. Медведева, М.А. Сторожок, В.П. Шава, С.В. Шалаев
 Республика Северная Осетия-Алания: С.К. Гутнова, Г.В. Толпаров

Литература

- Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3553-62
- Ginsberg MH, Kozin F, O'Malley M, McCarty DJ. Release of platelet constituents by monosodium urate crystals. *J Clin Invest* 1977; 60:999-1007
- Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, et al. Uric acid - a uremic toxin? *Blood Purif* 2006; 24:67-70.
- Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, et al. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003; 42:474-80.
- Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, et al. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol* 2003; 18:523-30.
- Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005; 45:28-33
- De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhäger WH, et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated Systolic hypertension: Results from the Syst-eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(9):2213-22.
- Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 89:12-7.
- Baker JF, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med* 2005; 118:816-26.
- Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation* 2007;116: 894-900.
- Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 2006;54: 2688-96.
- Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. *JAMA* 2000; 283:2404-10.
- Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men. *Arch Intern Med* 2004;164: 1546-51.
- Liese AD, Hense HW, Lowel H, et al. Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg Cohort. *Epidemiology* 1999;10:391-7
- Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131:7-13.
- Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, et al. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol* 2000;10:136-43.
- Soltani Z, Rasheed R, Kapusta DR, Reisin E. Potential Role of Uric Acid in Metabolic Syndrome, Hypertension, Kidney Injury, and Cardiovascular Diseases: Is It Time for Reappraisal? *Curr Hypertens Rep* 2013;15(3):175-81.
- Abdurhman SAA. Hyperuricemia in Saudi Arabia. *Rheumatol Int* 2001; 20: 61-4.
- Chu NF, Wang DJ, Liou SH, Shieh SM. Relationship between hyperuricemia and other cardiovascular risk factors among adults men in Taiwan. *Eur J Epidemiol* 200; 16: 13-7
- Scientific Organizing Committee of the RF-ESSAY. Epidemiology of cardiovascular disease in different regions of Russia (ESSAY-RF). Rationale and study design. *Preventive Medicine* 2013; (6): 25-34. Russian (Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследований. Профилактическая Медицина 2013; (6): 25-34).
- Nicholls A, Snaith ML, Scott JT. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *Br Med J* 1973; 1:449-51.
- Zhu Y, Bhavik J., Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the US General Population. The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis & Rheumatism* 2011;63(10): 3136-41
- Sari I, Akar S, Pakoz B, Sisman AR et al. Hyperuricemia and its related factors in urban population. *Izmir, Turkey. Rheumatol Int* 2009; 29: 869-74
- Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health* 2004; 25: 4-9.
- Liu B, Wang T, Zhao HN et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. *BMC Oublic health* 2011; 11: 832
- Qiu L, Cheng X, Wu J et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces. *BMC Public health* 2013; 13: 664
- Kazufumi N, Kunitoshi I, Taku I, et al. Hyperuricemia and cardiovascular risk factor clustering in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2004; 27: 227-33
- Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, et al. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1038-44.
- Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007; 120:442-7
- Kobalava JD, Tolkacheva VV, Karaulova JL. Uric acid - a marker and / or a new risk factor for cardiovascular complications? *Russian Journal of Medicine* 2002; (10):431-6. Russian (Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений? *Русский Медицинский Журнал* 2002;(10):431-6).
- Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25:210-6.
- Osgood K, Krakoff J, Thearle M. Serum Uric Acid Predicts Both Current and Future Components of the Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2013; 11(3):157-62.
- Kanbay M, Segal M, Afsar B, et al. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart* 2013; 99(11):759-66.
- Jacob S. Patient with beer belly or hypertension. Check for a metabolic syndrome! *MMW Fortschr Med* 2005; 147:45.
- Reungjui S et al. Thiazide diuretics exacerbate fructose-induced metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2724-31
- Titov VN, Boitsov SA, Urazalin SF, et al. Relationship of uric acid in lipid metabolism in individuals with low and medium risk on a scale of SCORE. *Dyslipidemia and Atherosclerosis* 2013; (2): 31-9. Russian (Титов В.Н., Бойцов С.А., Уразалина С.Ф., и др. Взаимосвязь мочевой кислоты с показателями липидного обмена у лиц с низким и средним риском по шкале SCORE. *Атеросклероз и Дислипидемия* 2013; (2): 31-9)
- Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Ren Physiol* 2006; 290: F625-31.
- Farquharson CA, Butler R, Hill A, et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106:221-6.
- Kanbay M, Huddam B, Azak A, et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clinical J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1887-94.
- Yelken B, Caliskan Y, Gorgulu N, et al. Reduction of uric acid levels with allopurinol treatment improves endothelial function in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2012; 77:275-82.
- Ho WJ, Tsai WP, Yu KH, et al. Association between endothelial dysfunction and hyperuricaemia. *Rheumatology* 2010; 49:1929-34.
- Terawaki H, Nakayama M, Miyazawa E, et al. Effect of allopurinol on cardiovascular incidence among hypertensive nephropathy patients: the Gonyo study. *Clinical and Exp Nephrol* 2013;17(4):549-53.

Поступила: 03.04.2014
 Принята в печать: 09.04.2014