

СЕЧОВА КИСЛОТА ЯК ТРИГЕРНИЙ ФАКТОР РОЗВИТКУ СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ТА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

Ільницька М.Р., Никула Т.Д., Мойсеєнко В.О., Кисіль С.С.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: сечова кислота, гіперурикемія, артеріальна гіпертензія, серцево-судинні захворювання, хронічна хвороба нирок, метаболічний синдром

Вступ

Значний розвиток і проникнення з початку XIII століття на європейські терени арабської медицини, нових ідей, ліків, створених на основі ідеї хімічного впливу на організм, суміш знань і умов уразили уяву європейців. Ідеї здорового способу життя, фізичного впливу на організм Галена й Гіппократа відійшли в університетах на другий план. Але історичний афоризм Гіппократа “Свнухи не хворіють на подагру і не бувають лисими” й досі не втратив актуальності. Ще на початку 1800-х років було помічено, що гіперурикемія сприяє розвитку подагри, також запідозрений зв’язок з численними серцево-судинними подіями та станом нирок, включаючи артеріальну гіпертензію, артеріосклероз (гістологічні пошкодження при гіпертонічній хворобі), хвороби серця та нирок [16]. До 1990 року, однак, передбачувані дослідження того часу не могли встановити сечову кислоту як причинний фактор в даних умовах [33]. На початку 2000 р. з’явилася істотно більше клінічних, епідеміологічних, експериментальних досліджень на тваринах, результати яких переконливо свідчать про безпосередній зв’язок впливу сечової кислоти з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) серед населення в цілому, і, особливо серед осіб, які страждають на гіпертонічну хворобу.

Визначення рівня сечової кислоти у сироватці крові

Рівень сечової кислоти подібний у хлопчиків і в дівчаток. Статеві відмінності цього показника з’являються в підлітковому періоді. Так, у здорових дорослих чоловіків рівень сечової кислоти вищий, ніж у жінок репродуктивного віку за рахунок підвищеного ниркового кліренсу сечової кислоти за рахунок дії естрогенів [30]. Після менопаузи рівень сечової кислоти підвищується і наближається до рівня здорових чоловіків відповідного віку. У жінок, що приймають замісну гормональну терапію, рівень сечової кислоти у сироватці менший [28].

Рівень сечової кислоти може значно коливатися в залежності від дії факторів, що впливають на її утворення та екскрецію. Збагачена протеїнами дієта, вживання алкоголю, високий рівень обмінних процесів, або ферментативні дефекти обміну пуринів призводять до підвищення рівня сечової кислоти в сироватці, натомість зменшення рівня швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) або застосуван-

ня сечогінних препаратів (таких як тіазиди) зменшують виділення сечової кислоти із сечею. В результаті рівень сечової кислоти сироватки збільшується. З іншого боку, препарати, що впливають на метаболізм пурину, збільшуючи виділення з сечею сечової кислоти, зменшують її рівень в сироватці.

Урикемія звичайно в нормі не перевищує 6,5–7 мг/дл і 6 мг/дл (ч. 208–428 мкмоль/л; ж. 155–357 мкмоль/л) у чоловіків та жінок відповідно [30].

Стан рівноваги сечової кислоти

Сечова кислота (7,9-дигідро-1Н-пури-2,6,8(3Н)-трион) є головним метаболітом нуклеотидів пурину. У більшості ссавців нуклеотиди пурину під дією ферменту ксантин-дегідрогенази окислюються до ксантину і гіпоксантину, які надалі під впливом ксантиноксидази перетворюються на алантоїн, котрий розчинний у сечі. Алантоїн відкрив один з основоположників аналітичної хімії Л.М. Вакулін в 1789 році, досліджуючи навколоплідні рідини. Назва цієї речовини походить від грецького “allantoeides” – ковбасоподібний; мабуть, саме така асоціація виникла у того, хто вперше ввів науковий опис зародкової оболонки ембріона. Строго кажучи, алантоїс – одна з трьох таких оболонок у рептилій, птахів і ссавців; у люлини з нього утворюється сечовий міхур, у рептилій і птахів – клоака. Алантоїн згодом виявили і в сечі, причому особливо багато його спостерігають під час вагітності. За часів міоценового періоду (приблизно від 20 до 5 млн. років назад) в розвитку приматів відбулися дві паралельні, але відмінні мутації гену, що відповідають за запобігання подальшого окислення сечової кислоти до алантоїну у людини [29]. Це призвело до підвищеного рівня сечової кислоти у людини та людиноподібних мавп (приматів), порівняно з іншими ссавцями.

Сечова кислота – слабка, органічна кислота без запаху. Її розчинність низька в кислотному середовищі, але в збагаченому середовищі іонами водню при нормальному рівні рН близько 7,4, ця реакція зміщується вправо, і, як результат, більшість сечової кислоти циркулює як сечовий аніон. У здорової людини наближення критичної концентрації сечової кислоти в плазмі (приблизно 6,8 мг/дл) призводить до елімінації її з сечею.

Зазвичай сечова кислота не всмоктується. Вона продукується в печінці з ендогенно синтезованих складових

пурину. Дієтичне харчування забезпечує надходження лише попередників сечової кислоти [31]. У здорового дорослого чоловіка загальна кількість сечової кислоти складає близько 1200 мг, вдвічі більше, ніж у жінок. Рівень сечової кислоти в плазмі крові відображає стан рівноваги між продукцією та екскрецією. Урати не засвоюються тканинами організму, тому гомеостаз забезпечується виділенням їх нирками та за допомогою шлунково-кишкового тракту [29]. Нирками виділяється 2/3 від всього обігу сечової кислоти. До цього процесу залучені чотири процеси, що відбуваються в нирках: 1) клубочкова фільтрація; 2) передсекреторна тубулярна (канальцева) реабсорбція; 3) канальцева екскреція; 4) зворотня секреторна реабсорбція. Механізми канальцевої реабсорбції і секреції опосередковані проникненням уратного аніону по чутливим каналам [29].

В нормальних умовах сечова кислота вільно фільтрується в ниркових клубочках, оскільки лише 5% зв'язується з плазмовими білками. Клубочкова фільтрація складає лише 7-12% навантаження від екскреції сечової кислоти. Після клубочкової фільтрації сечова кислота підлягає процесам канальцевої реабсорбції і секреції в проксимальних, звивистих канальцях. Неповна секреторна реабсорбція – головний чинник сечового виділення сечової кислоти [29].

Останні 1/3 уратного залишку виділяється через шлунково-кишковий тракт, шляхом пасивного всмоктування в кишківник, де повністю розщеплюються колоніями бактерій, і лише за невеликої кількості екскретується зі стулом [29].

Таким чином, стійка гіперурикемія виникає внаслідок зменшеного виділення нирками і/або надмірним утворенням сечової кислоти. В 85-90% випадків гіперурикемія спостерігається у пацієнтів з нирковою патологією [32].

Біологічні ефекти сечової кислоти

Виділяють декілька патофізіологічних механізмів, що призводять до ураження серцево-судинної системи на рівні тканин і клітин. Розчинна сечова кислота не належить до інертних молекул, тому володіє певними біологічними властивостями, що можуть бути як корисними, так і шкідливими [29].

Антиоксидантні властивості

Однією з корисних властивостей сечової кислоти є її здатність діяти як водневий антиоксидант. Поряд з аскорбіновою кислотою, сечова кислота виступає одним із найбільш потужних антиоксидантів плазми крові, що вступає в реакцію з багатьма радикалами. Зокрема, взаємодіючи з супероксидом аніону, блокує реакцію окиснення азотної кислоти, що попереджує утворення пероксиднітриду, найбільш токсичного продукту для клітин, здатного завдяки своїм властивостям викликати пошкодження широкого спектру молекул клітин, в тому числі ДНК і білків [13, 20].

Сечова кислота попереджує розпад супероксиддисмутази (СОД), позаклітинного ферменту, що каталізує дісмутацію супероксиду в кисень і перекис водню [29].

Таким чином, здатність уратів (солі сечової кислоти) реагувати з окиснювачами є спроба підтримати

цілісність і функцію судинних клітин в умовах оксидантного стресу [29].

Побічні ефекти

На відміну від корисних властивостей сечової кислоти, також спостерігали більш різноманітні шкідливі ефекти на клітини судинної стінки.

Сечова кислота здатна викликати ендотеліальну дисфункцію. Введення сечової кислоти здоровим особам призводило до порушення вазодилатації судин передпліччя, шляхом вивільнення оксид азоту. В експериментальних дослідженнях на тваринах помірні рівні сечової кислоти гальмували NO систему в нирках [22].

Сечова кислота також стимулює швидке збільшення гладком'язових клітин, активуючи внутрішньоклітинні механізми проліферації білків та прозапальних речовин, що призводять до збільшення факторів росту, вазоконстрикції та прозапальних молекул [3].

Патофізіологічне значення гіперурикемії

Деякі автори повідомляють про зв'язок сечової кислоти з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) [9]. Взаємозв'язок не обмежується лише високими рівнями сечової кислоти плазми крові, але й допустимими верхніми межами норми [30].

Артеріальна гіпертензія

Гіперурикемія часто спостерігається у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, у 25-40% не лікованих гіпертоніків, у 50% тих, хто приймав сечогінні медикаменти, і майже 80% пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією [30]. Високі рівні сечової кислоти при АГ обумовлені декількома механізмами: 1) АГ викликає зниження ниркового кровообігу, стимулюючи реабсорбцію уратів в проксимальних ниркових канальцях [30]; 2) звуження капілярів призводить до місцевої ішемії тканин, звільнення лактату, що в свою чергу сприяє зменшенню секреції в проксимальних канальцях нирок та підвищенню синтезу сечової кислоти [6]. Ішемія тканин сприяє розпаду АДФ на аденозин та ксантинооксидазу, що призводить до підвищеного синтезу сечової кислоти та кисневих сполук; і 3) додаткові фактори, такі як зловживання алкоголем, свинцева інтоксикація, використання сечогінних препаратів.

На протязі минулих декілька років клінічні та експериментальні дослідження показали, що гіперурикемія може бути самостійним фактором у виникненні первинної артеріальної гіпертензії.

Патофізіологічні механізми підвищення артеріального тиску пов'язаного з гіперурикемією, були пояснені на дослідженні з тваринами. Пацюкам ініціювали гіперурикемію, вводячи охоніс асід, інгібітор уреаз, захворювання проявляло себе вже наприкінці декількох тижнів [25]. Підвищення кров'яного тиску (АТ) відбувалося внаслідок збільшення рівнів сечової кислоти, системного і ниркового звуження судин в результаті активації ренін-ангіотензинової системи і зменшення виділення оксид азоту ендотелієм [25]. Ниркові капіляри клубочків за рахунок зниженого ниркового кровообігу були спазмованими, але структурно не пошкодженими [25]. На початковій стадії

лікування гіперурикемії алопуринолом та інгібіторами ксантиноксидази або урикозуричними засобами вдалося попередити виникнення підвищення АТ або повністю повернути АТ до нормальних цифр і також відновити гормональний дисбаланс [25].

На фоні персистуючої та хронічної гіперурикемії, АГ пов'язана з розвитком передклубочкової артеріопатії та тубуло-інтерстиціальним ураженням тканини, що нагадують класичні пошкодження при есенціальній гіпертензії [18, 2]. Контроль АГ за допомогою діуретиків не попереджує розвиток мікроангіопатії. Згідно повідомлень про пряму дію сечової кислоти на ендотелій, припускають її здатність викликати мікроангіопатію незалежно від високого АТ [21]. На даному етапі артеріальний тиск стає чутливим до вживання солі, таким чином, контроль АТ досягається шляхом обмеження вживання кухонної солі. На відміну від попередньої стадії урикозурична терапія не сприяє нормалізації АТ [21].

У людей зв'язок гіперурикемії та артеріальної гіпертензії показаний також в декількох дослідженнях. Серед дітей в яких діагностовано високий тиск і підвищений рівень сечової кислоти надзвичайно корелював з систолічним і діастолічним АТ [1]. Дані Фремінгемського дослідження (Framingham Heart Study) встановили, що гіперурикемія передувала початку гіпертензії у пропорційному співвідношенні 1.17 на кожне збільшення рівня сечової кислоти 1.3 мг/дл [28]. Подібні результати повідомлені в численному дослідженні втручання у ризик-фактори Multiple Risk Factor Intervention (MRFIT). У чоловіків з нормальним тиском без метаболічного синдрому гіперурикемія (сечова кислота > 7 мг/дл) на 80% збільшувала ризик виникнення гіпертензії, незалежно від початкового тиску, профілю ліпідів, протеїнурії та функції нирок [15].

В дослідженні, що включали в спостереження пацієнтів віком старше 60, сечова кислота не впливала на розвиток АГ [1].

Гіперурикемія загалом більш розповсюджена в випадку первинної АГ, ніж вторинної, принаймні в підлітків [9]. В одному з досліджень підвищений рівень сечової кислоти (> 5.5 мг/дл) спостерігався майже у 90 % підлітків з помірною гіпертензією, тоді як рівні сечової кислоти були значно нижчі в порівнянні з вторинною АГ та гіпертензією білого халату. Тісний зв'язок між рівнем сечової кислоти та виникненням гіпертонії у осіб молодшого віку, порівняно з пацієнтами похилого віку, дає можливість припустити, що гіперурикемія є патогенетичним фактором раннього початку артеріальної гіпертензії у підлітків. Також рання АГ дорослих є прямим фактором ризику розвитку мікроальбумінурії [18].

Попередні клінічні дослідження підтверджують роль сечової кислоти в патогенезі раннього початку первинної АГ. В подвійному сліпому плацебо контрольованому дослідженні брали участь біля 30 підлітків з АГ та гіперурикемією, що приймали алопуринол, зниження тиску було відзначено як в умовах офісного вимірювання, так і в амбулаторних, і також досягали цільових цифр АТ порівняно з групою, що приймала антигіпертензивну терапію [15, 2]. У тих пацієнтів, в котрих рівень сечової кислоти низив-

ся на 5 мг/дл (300 ммоль/л) за час терапії алопуринолом, АТ став нормальним в 86% порівняно з 3% плацебо дослідження [10].

Серцево-судинні захворювання

На даний час залишається спірним питання: чи грає сечова кислота причинну роль в розвитку ССЗ, чи залишається традиційний маркером фактору ризику ССЗ.

До недавніх досліджень Framingham Heart Study and Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) study були залучені більш ніж 200000 чоловіків і жінок, і в результаті не було виявлено достовірного зв'язку між рівнем сечової кислоти в плазмі крові та ССЗ в багатовимірних моделях [32]. Інші недавні дослідження зареєстрували незалежну асоціацію сечової кислоти з ССЗ. В групі пацієнтів, що приймали антигіпертензивні препарати спостерігався достовірний зв'язок з ССЗ на рівні інших факторів ризику, таких як креатинін сиворатки крові, індекс маси тіла (ІМТ), використання сечогінних засобів [25]. Не дивлячись на досягнутий контроль АТ, рівні сечової кислоти зростали під час звернення і були значно та безпосередньо пов'язані з серцево-судинними подіями [25].

В епідеміологічному дослідженні населення NHANES I Epidemiologic Follow Up Study з'явилися дані, що на кожне підвищення 59,5 ммоль/л (1 мг/дл) сечової кислоти в плазмі крові коефіцієнт смертності у разі ССЗ і ішемічної хвороби серця зростав на 1.09 та 1.17 у чоловіків та 1.26 і 1.3 у жінок відповідно. Таким чином, результати досліджень довели існування достовірного зв'язку між рівнем сечової кислоти плазми крові та підвищеним ризиком серцево-судинних подій [14].

Хронічна хвороба нирок

У пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) часто підвищений вміст сечової кислоти у плазмі крові, що пов'язано з порушенням виділення сечової кислоти нирками. Роль сечової кислоти в ініціюванні та прогресуванні хронічної хвороби нирок залишається спірною. Недавні епідеміологічні та експериментальні дані пропонують значну роль не тільки як маркера зниження функції нирок, але також як і причинний фактор розвитку захворювання нирок. В експериментальних дослідженнях на пацюках введення охонік ацид призводив до повільного розвитку альбумінурії, передклубочкової артеріопатії, гломерулосклерозу, ураження тубуло-інтерстиціального апарату нирки [20]. Контроль над гіперурикемією з гіпоурикозуриєю попередив розвиток мікроангіопатії капілярів нирок та гістопатологічне пошкодження, зберігши функцію нирок [20].

Декілька епідеміологічних спостережень та проспективних досліджень зареєстрували зв'язок між підвищеним вмістом сечової кислоти та початком захворювання нирок. В Окінаві General Health Maintenance Association study (Загальне дослідження підтримки здоров'я) кількістю 6400 учасників жителів Японії з нормальною функцією нирок та початковим рівнем сечової кислоти більше 8 мг/дл мали від 2.9 до 10-кратне збільшення ризику розвитку ХХН (при нормі > 1.4 мг/дл в чоловіків та > 1.2 мг/дл в

жінок) протягом 2-ох років у чоловіків та жінок відповідно [16]. Співвідношення між рівнем сечової кислоти в плазмі крові та перебігом захворювання нирок (визначені як зменшення ШКФ ≥ 60 мл/хв/м² та термінальної стадії ШКФ < 15 мл/хв/1.73 м²) також було досліджено в двох загальних когортах, що включали більш ніж 13 000 учасників з не ушкодженою функцією нирок. Під час подальшого періоду протягом 8.5 років кожне підвищення на 1 мг/дл рівня сечової кислоти в плазмі крові прирівнювалося 10% зростанням ризику розвитку ХХН в багатоваріантних моделях.

Постійний прийом сечогінних препаратів вважають можливим фактором ризику гіперурикемії, включаючи ХХН. Клінічні і епідеміологічні дослідження загальної популяції вказують, що постійне використання сечогінних засобів при лікуванні АГ часто прискорює прогресування ХХН. Дослідження Syst-Euro, SHEP, INSIGHT, and ALLHAT studies показали, що прийом сечогінних засобів сприяв більш швидкому зниженню функції нирок в порівнянні з іншими антигіпертензивними групами препаратів [11].

В рандомізованому клінічному дослідженні, де 54 пацієнти з гіперурикемією та III і IV стадією ХХН, які приймали аллопуринол впродовж року, порівняно з плацебо, значно зменшилися рівні сечової кислоти та сповільнилось прогресування ХХН (визначена як зростання рівня креатиніну сироватки крові більш ніж на 40% від початкового або потреба в замісній терапії) [30]. На підставі цих результатів наукових спостережень можна стверджувати, що гіперурикемія має нефротоксичний вплив, сприяє прогресуванню ХХН.

Навпаки, в дослідженні Cardiovascular Healthy Study (CHS), в якому прийняли участь біля 5800 учасників, не виявлено зв'язку між рівнем сечової кислоти та випадками ХХН, визначену як ШКФ < 60 мл/хв/м². Аналогічно в когорті пацієнтів з переважно недіабетичним ураженням нирок III-IV стадії ХХН, гіперурикемія не являлася незалежним фактором випадків ХХН або предиктором прогресії термінальної стадії ниркової недостатності [4].

У випадку подагри, подагричної нефропатії залишається спірним питання, чи сечова кислота виступає прямим фактором пошкодження, у зв'язку з відкладанням її в паренхімі нирок. До появи гіпоурикемічних засобів, у пацієнтів з подагрою спостерігали ХХН (альбумінурію, погіршення функції нирок), артеріальну гіпертензію, при гістологічному методі дослідження пошкодження нирок у вигляді артеріосклерозу, гломерулосклерозу, ураження тубуло-інтерстиціальної тканини з та без відкладання кристалів сечової кислоти навколо мозкової частини, та відзначено властивість співіснування артеріальної гіпертензії та вікових змін незалежно від накопичення уратів [11].

Споживання фруктози, метаболічний синдром і ризик серцево-судинних захворювань.

Деякі минулих десятиліть засвідчили стрімке зростання ожиріння, цукрового діабету та метаболічного синдрому. Також це стосується рівня сечової кислоти плазми крові, що пов'язано зі зростанням споживання фруктози. Фруктоза – ізомер декстрази, що синтезується з зерна кукурудзи у вигляді сиропу і в теперішній час використовується в якості підсолоджуючого сиропу на перевагу природній сахарозі [5]. Фруктоза унікальна серед саха-

ридів тим, що швидко призводить до виснаження запасів АТФ та сприяє вивільненню сечової кислоти. Експериментальні дослідження підтверджують зв'язок між вживанням фруктози, гіперурикемією та артеріальною гіпертензією. У пацієнтів, яких живили фруктозою з часом розвивалися гіперурикемія, гіпертонія, і ниркові гемодинамічні та гістологічні зміни, що подібні до тих змін, які спостерігалися при високих рівнях сечової кислоти [11]. Контроль над гіперурикемією з інгібіторами ксантиноксидази у цих пацієнтів частково попередили ці зміни.

Також епідеміологічні дослідження пов'язали споживання фруктози зі збільшенням зростання рівня сечової кислоти, ожиріння, гіпертензії, ХХН, розвитком метаболічного синдрому. Ці переконливі докази свідчать, що споживання фруктози сприяє гіперурикемії та збільшує захворюваність на подагру [3]. Однак, не зовсім ясно, яким чином вживання фруктози впливає на розвиток гіпертензії та ХХН. Хоча більш високі рівні сечової кислоти плазми крові пов'язана зі збільшеним ризиком розвитку гіпертензії у молодих осіб [6]. Великі проспективні дослідження не виявили зв'язку між вживанням фруктози та ризиком виникнення підвищеного артеріального тиску.

Зв'язок між вживанням фруктози, гіперурикемії, альбумінурії, і хронічною хворобою нирок був зареєстрований в декількох дослідженнях. Однак, причинні відносини між вживанням фруктози та розвитком ХХН залишаються спірними. Нещодавній аналіз даних Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) надав можливі відповіді на ці питання. Ці дані припускають, що підвищене споживання фруктози пов'язаний зі зростанням ХХН, головним чином, у учасників рівень сечової кислоти яких перевищував > 9 мг/дл. Однак, не було ніяких доказів зростання випадків ХХН. Тому ці дані залишають сумніви щодо зв'язку вживання фруктози та розвитку гіпертензії та хронічної хвороби нирок [7].

Висновки

Сечова кислота плазми крові, головний метаболіт нуклеотидів пурину, останнім часом визнаний фактором ризику розвитку артеріальної гіпертензії, серцево-судинних захворювань, хронічної хвороби нирок, а також виступає сполучною ланкою між метаболічним синдромом та зростанням випадків ширшого діагностування нефропатії.

Зниження підвищеного рівня сечової кислоти здатне повністю повернути до нормальних цифр підвищений артеріальний тиск в підлітків і попередити ранній початок АГ, а також затримати прогресування ниркової дисфункції у пацієнтів з встановленою ХХН.

Рецензент: чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., професор Нетяженко В.З.

ЛІТЕРАТУРА

1. Alper A.B. Jr. Childhood uric acid predicts adult blood pressure / A.B.Jr. Alper, W.Chen, L. Yau, et al // *The Bogalusa Heart Study. Hypertension* – 2005. – V. 45. – P. 34–38.
2. Bombardieri A.S. Sugar-sweetened soda consumption, hyperuricemia and kidney disease / A.S. Bombardieri, V.K.

Derebail, D.A. // *Shohan Kidney Int* – 2010. – V.77 – P. 609–616

3. Choi J.W. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey / J.W. Choi, E.S. Ford, X. Gao et al // *Arthritis Rheum* – 2008. – V. 59 – P. 109–116.

4. Chonchol M. Relationship of uric acid with progression of kidney disease / M. Chonchol, M.G. Schlipak, R. Katz, et al // *Am J Kidney Dis* – 2007. – V. 50 – P. 239–247.

5. Cirillo P. Uric acid, the metabolic syndrome and renal disease / P. Cirillo, W. Sato, S. Reungjui, et al // *J Am Soc Nephrol* – 2006. – V. 17 – P. S165–S168.

6. Curhan G.C. Sugar-sweetened beverages and chronic disease / G.C. Curhan, J.P. Forman // *Kidney Int* – 2010. – V.77 – P. 569–570.

7. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management – 2010. – V.11 – No. 49

8. Faller J. Ethanol-induced hyperuricemia: evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover / J. Faller, I.H. Fox // *N Engl J Med* – 1982. – V.307 – P.1598–1602.

9. Feig D.I. Hyperuricemia in childhood primary hypertension / D.I. Feig, R.J. Johnson // *Hypertension* – 2003. – V.42 – P. 247–252.

10. Feig D.I. Effect of allopurinol on blood pressure in adolescents with newly diagnosed essential hypertension / D.I. Feig, R.N. Soletsky, R.J. Johnson // *A randomized trial. JAMA* – 2008. – V. 300 – P. 924–932.

11. Feig D.I. Uric acid and cardiovascular risk. / D.I. Feig, D.H. Rang, R.J. Johnson // *N Engl J Med* – 2008. – V. 359. – P. 1811–1821

12. Forman J.P. Plasma uric acid level and risk of incident hypertension among men / J.P. Forman, H. Choi, G.C. Curhan // *J Am Soc Nephrol* – 2007. – V. 18 – P. 287–292.

13. Griebisch A. Effects of ribomononucleotides given orally on uric acid production in man / A. Griebisch, N. Zollner // *Adv Exp Med Biol* – 1974. – V. 41B – P. 443–449.

14. Hoiegggen A. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study / A. Hoiegggen, M.H. Alderman, S.E. Kjeldsen, et al // *Kidney Int* – 2004. – V. 65 – P. 1041–1049.

15. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome / E. Krishnan, C.K. Kwok, H.R. Schumacher, L. Kuller // *Hypertension* – 2007. – V. 49 – P. 298–303.

16. Iseki K. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects / K. Iseki, S. Oshiro, M. Tozawa // *Hypertens Res* – 2001. – V. 24 – P. 691–697.

17. Kang D.H. A possible link between hyperuricemia and systemic inflammatory reaction as a mechanism of endothelial dysfunction in chronic renal failure presented at American Society of Nephrology 35th Annual meeting and scientific exposition, October 30–November 4, 2002: Philadelphia. In: Program and abstracts – 2002. – V. 13 – P. 466A (abstract).

18. Lee J.E. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension / J.E. Lee, Y.G. Kim, Y.H. Choi, et al // *Hypertension* – 2006. – V. 47 – P. 962–967.

19. Mahomed F.A. On chronic Bright's disease, and its essential symptoms / F.A. Mahomed // *Lancet*. – 1879. – V. 113. – P. 399–401.

20. Mazzali M. Hyperuricemia induces a primary arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism / M. Mazzali, J. Kanellis, L. Han, et al // *Am J Physiol Renal Physiol* – 2002. – V. 282 – P. 991–997.

21. Mazzali M. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel cryptal independent mechanism / M. Mazzali, J. Hughes, Y.G. Kim // *Hypertens* – 2001. – V. 38 – P. 1101–1106.

22. Rao G.N. Uric acid stimulates vascular smooth muscle proliferation by increasing platelet derived growth factor A-*charm* expression / G.N. Rao, M.A. Corsen, B.C. Berk // *J Biol Chem* – 1991. – V. – 266. – P. 8604–8608.

23. Simic M.G. Antioxidation mechanisms of uric acid / M.G. Simic, S.V. Jovanovic // *J Am Chem Soc* – 1989. – V. 111. – P. 5778–5782.

24. Squadrito G.L. Reaction of uric acid with peroxynitrite and implications for the mechanism of neuroprotection by uric acid / G.L. Squadrito, R. Cueto, A.E. Splenser et al. // *Arch Biochem Biophys* – 2000. – V. 376. – P. 333–337.

25. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients / M.H. Alderman, H. Cohen, S. Madhavan, S. Kivlighn // *Hypertension* – 1999 – V. 34 – P. 144–150.

26. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart study / B.F. Culleton, M.G. Larson, W.B. Kannel, D. Levy // *Ann Intern Med.* – 1999. – V. 131. – P. 7–13.

27. Sumino H. Reduction of serum uric acid by hormone replacement therapy in postmenopausal women with hyperuricaemia / H Sumino, S. Ichikawa, T. Kanda // *Lancet* – 1999. – V. 354 – P. 650.

28. Sundstrom J. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence / J.Sundstrom, L. Sullivan, R.B. D'Astino, et al // *Hypertension* – 2005. – V. 45 – P. 28–33.

29. Uric acid transport / M.A. Rafey, M.S. Lipkowitz, E. Leal-Pinto, R.G. Abramson // *Curr Opin Nephrol Hypertens* – 2008. – V.12 – P. 511–516.

30. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level / Y.P. Siu, K.T. Leung, M.K. Tong, T.H. Kwan // *Am J Kidney Dis* – 2006. – V. 47 – P. 51–59.

31. Warning W.S. Effect of local hyperuricemia on endothelial function, in the human forearm vascular bed / W.S. Warning, D.J. Webb, S.R.J. Maxwell // *Br J Clin Pharmacol* – 2000. – V. 49. – 511.

32. Weiner D.E. Uric acid and incident kidney disease in the community / D.E. Weiner, H. Tighiouart, E.F. Elsayed, et al // *J Am Soc Nephrol* – 2008. – V. 19 – P. 1204–1211.

33. Wyngaarden J.B. Gout and hyperuricemia. Grune and Straaton / J.B. Wyngaarden, W.N. Kelly // *New York* 1976.

**МОЧЕВАЯ КИСЛОТА КАК ТРИГГЕРНЫЙ ФАКТОР
РАЗВИТИЯ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ
И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

*Ильницькая М.Р., Никула Т.Д.,
Моисеенко В.А., Кисель С.С.*

*Национальный медицинский университет
имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина*

Резюме. В работе проанализированы результаты исследований, которые показывают, что повышенные концентрации мочевой кислоты связаны с повышенным риском развития артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых событий, и хронической болезнью почек. На данный момент остается спорным вопрос, какую же все-таки роль играет мочевая кислота в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний, патологии почек, причинную или является фактором риска. Детально рассмотрены патофизиологические и биологические эффекты мочевой кислоты.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, артериальная гипертензия, сердечнососудистые заболевания, хроническая болезнь почек, метаболический синдром.

**URIC ACID AS TRIGGER FACTOR
IN DEVELOPMENT OF VASCULAR PATHOLOGY
AND CHRONIC RENAL DISEASE**

*M.R. Ilnytska, T.D.Nykula, V.O.Moyseenko, S.S.Kysil
National O.O.Bohomolets Medical University,
Kyiv, Ukraine*

Summary. The analysis of research, which show that increased levels of uric acid is connected with increased risk of hypertension, cardiovascular events, and kidney disease. It remains controversial whether uric acid plays a causal role in the development of cardiovascular disease and chronic kidney disease or is simply a marker of more traditional CVD risk factors and CKD risk factors. There are interrogated path physiological and biological effects of uric acid.

Key words: uric acid, hyperuricaemia, hypertension, cardiovascular disease, chronic kidney disease, metabolic syndrome.