

РОЛЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В РАЗВИТИИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

И. Б. Зуева¹, Р. В. Голикова², Д. С. Кривоносов¹,
Е. Л. Урумова¹, Г. Г. Бараташвили¹

¹ ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»,
Санкт-Петербург, Россия

² ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Зуева Ирина Борисовна
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
ул. Акkuratова д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341
Тел. 8(812)702-68-11.
E-mail: iravit@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
03.08.2015 и принята к печати 03.10.2015.

Резюме

Цель исследования. Оценить роль увеличения уровня мочевой кислоты в развитии когнитивных расстройств у пациентов с метаболическим синдромом (МС). **Материалы и методы.** В исследование были включены и обследованы с использованием антропометрии, биохимического анализа крови 84 пациента с МС (n = 44 с когнитивными нарушениями и n = 40 без когнитивного дефицита). Когнитивные функции оценивались с помощью применения нейропсихо-логических шкал. Количественная оценка когнитивных функций определялась методом когнитивного вызванного потенциала с помощью ЭМГ/ВП Nicolet Viking Select. **Результаты.** Было выявлено увеличение уровня мочевой кислоты ($0,54 \pm 0,32$ и $0,36 \pm 0,15$ ммоль/л, соответственно, $p < 0,01$) в группе пациентов с МС и когнитивными нарушениями по сравнению с группой без когнитивных расстройств. Отмечалась тесная корреляционная связь между уровнем мочевой кислоты и параметрами нейродинамического тестирования. У пациентов с повышением уровня мочевой кислоты было зарегистрировано увеличение продолжительности латентного периода когнитивного вызванного потенциала ($r = 0,42$, $p = 0,002$). **Выводы.** Полученные результаты дают основание предполагать, что одним из механизмов развития когнитивных нарушений у пациентов с МС является увеличение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови.

Ключевые слова: мочевая кислота, когнитивный дефицит, метаболический синдром

Для цитирования: Зуева И. Б., Голикова Р. В., Кривоносов Д. С., Урумова Е. Л., Бараташвили Г. Г. Роль мочевой кислоты в развитии когнитивных расстройств у пациентов с метаболическим синдромом. Трансляционная медицина. 2015; 2 (6): 64–68.

THE ROLE OF URIC ACID IN THE DEVELOPMENT OF COGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

I. B. Zueva¹, R. V. Golikova², D. S. Krivonosov¹,
E. L. Urumova¹, G.G. Baratashvili¹

¹ Federal Almazov North-West medical research centre named after
V. A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

² First St. Petersburg Pavlov State Medical University,
Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author:

Zueva I. B.
Federal Almazov North-West medical
research centre named after V. A. Almazov
2 Akkuratova str.,
St Petersburg, Russia, 197341.
Phone: 8(812) 702-68-11
E-mail: iravit@yandex.ru

Received 3 August 2015;
accepted 3 October 2015

Abstract

Objective. To evaluate the role of increased level of uric acid in the development of cognitive disorders in patients with metabolic syndrome (MS). *Design and methods.* Were included in the study and examined using anthropometry, biochemical blood analysis of 84 patients with MS (n = 44 with cognitive impairments and n = 40 without cognitive deficits). Cognitive function was assessed by applying neuropsychological scales. Quantitative assessment of cognitive functions was determined by the method of cognitive evoked potential with EMG/EP Nicolet Viking Select. *Results.* Revealed increased levels of uric acid ($0,54 \pm 0,32$ and $0,36 \pm 0,15$ mmol/l, respectively, $p < 0.01$) in the group of patients with MS and cognitive disorders compared with the group without cognitive disorders. There was correlation between the level of uric acid and parameters of neurodynamic testing. In patients with increased uric acid level was registered the increase of the duration of the latent period of cognitive evoked potential ($r = 0,42$, $p = 0,002$). *Conclusion.* The obtained results give reason to assume that one of the mechanisms of development of cognitive impairment in patients with MS is to increase the level of uric acid in serum.

Key words: uric acid, cognitive dysfunction, metabolic syndrome

For citation: Zueva I. B., Golikova R. V., Krivonosov D. S., Urumova E. L., Baratashvili G. G. The role of uric acid in the development of cognitive disorders in patients with metabolic syndrome. *Translational Medicine.* 2015;2 (6): 64–68

Введение

Увеличение уровня мочевой кислоты ассоциируется с риском развития инфаркта миокарда, инсульта и повышением сердечно-сосудистой смертности [1]. Обсуждаемыми механизмами влияния мочевой кислоты являются: стимуляция пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов; прямое влияние на функцию эндотелия и нарушение продукции оксида азота; воспаление [2]. Изменение сосудистой стенки и окислительный стресс могут способствовать развитию деменции и когнитивных нарушений [3]. Однако, мочевая кислота является природным антиоксидантом. Это свойство может уменьшить окислительный стресс и защитить от вредного воздействия свободных радикалов. Таким образом, различные свойства мочевой кислоты могут предопределять противоречивое воздействие на когнитивные функции. В ряде исследований было показано, что уровень мочевой кислоты у больных с умеренными когнитивными нарушениями и у пациентов с болезнью Альцгеймера был ниже, чем у здоровых [4]. В настоящее время очень мало исследований, в которых изучалась связь между уровнем мочевой кислоты и когнитивными функциями. Особенно это касается группы пациентов с метаболическим синдромом молодого и среднего возраста.

Цель исследования

Изучить взаимосвязь между уровнем мочевой кислоты и показателями когнитивных функций у пациентов с метаболическим синдромом (МС).

Материалы и методы

В исследование были включены 84 человека, из них 39 мужчин (46,4 %) и 45 женщин (53,6 %) в возрасте от 35 до 50 лет. Средний возраст составил $44,1 \pm 5,4$ лет. Всем больным проводилось измерение антропометрических параметров. Глюкоза плазмы, мочевая кислота и показатели липидного спектра определялись с помощью реактивов фирмы «Abbott» (Германия) на биохимическом анализаторе (производство ARCHITECT C8000, Германия). Для исключения значимой тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Когнитивные функции оценивались с помощью применения нейропсихологических шкал: краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination (MMSE)), батарея тестов на лобную дисфункцию, тест «рисования часов», тест «10 слов по Лурии». Субъективные жалобы на нарушение памяти и внимания оценивались с помощью опросника CFQ (Cognitive Failures Questionnaire).

Результат теста CFQ < 1 оценивался нами как показатель незначительного числа жалоб, результат CFQ > 1 оценивался как показатель негативной оценки собственных когнитивных функций. Для оценки быстроты реакции и способности концентрировать внимание была использована проба Шульте. Для оценки памяти применялась шкала памяти Векслера (Wechsler Memory Scale, WMS). Количественная оценка когнитивных функций определялась методом когнитивного вызванного потенциала (КВП) с помощью ЭМГ/ВП Nicolet Viking Select.

Результаты исследования обрабатывали с помощью компьютерной программы Statistica 6.0. Показатели представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При систематизации и статистической обработке данных различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Включенные в исследование пациенты были разделены на две группы ($n = 44$ с когнитивными нарушениями и $n = 40$ без когнитивного дефицита). Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту. Длительность артериальной гипертензии, ожирения и показатели «офисных» измерений артериального давления были сопоставимы в обследованных группах.

Было выявлено увеличение уровня мочевой кислоты ($0,54 \pm 0,32$ и $0,36 \pm 0,15$ ммоль/л, соответственно, $p < 0,01$) в группе пациентов с МС и когнитивными нарушениями по сравнению с группой без когнитивных расстройств.

В результате проведенного тестирования было выявлено, что группы пациентов с МС и когнитивными нарушениями и без когнитивного дефицита достоверно различались по ряду показателей. В группе с когнитивными нарушениями MMSE был достоверно ниже, по сравнению с группой без когнитивных расстройств ($26,32 \pm 2,41$ и $28,14 \pm 2,92$ баллов, $p < 0,01$). В группе с когнитивным дефицитом пациенты предъявляли жалобы на нарушения памяти ($1,24 \pm 0,35$ и $0,97 \pm 0,32$ баллов, $p < 0,01$). Результат теста «рисования часов» был меньше в группе пациентов с когнитивным дефицитом ($8,67 \pm 0,73$ и $9,84 \pm 0,97$ баллов, $p < 0,05$). В группе с МС и когнитивными нарушениями отмечалось снижение процессов запоминания и воспроизведения информации ($5,42 \pm 1,32$ и $7,27 \pm 1,17$ баллов, $p < 0,01$), снижение результатов по шкале памяти Векслера (снижение воспроизведения рядов цифр в прямом и обратном порядке, снижение воспроизведения геометрических

фигур и парных ассоциаций) ($110,54 \pm 13,38$ и $121,18 \pm 13,61$ баллов, $p < 0,01$). В группе пациентов с МС и когнитивными нарушениями отмечалось снижение скорости реакции и способности концентрировать внимание ($204,87 \pm 21,09$ и $187,75 \pm 20,75$ баллов, $p < 0,01$) по сравнению с пациентами без когнитивных расстройств.

В группе пациентов с МС и когнитивными нарушениями по сравнению с группой без когнитивных расстройств выявлено достоверное повышение латентного периода когнитивного вызванного потенциала ($356,71 \pm 17,01$ и $344,31 \pm 16,24$ мсек, соответственно, $p < 0,01$) и снижение амплитуды когнитивного вызванного потенциала ($8,56 \pm 3,74$ и $10,14 \pm 4,92$ мкВ, соответственно, $p < 0,01$) (табл. 1).

Уровень мочевой кислоты был ассоциирован с показателем процессов запоминания, хранения и воспроизведения информации ($r = -0,37$, $p < 0,01$), показателями теста памяти Векслера (логическая память, воспроизведение парных ассоциаций и геометрических фигур) ($r = -0,49$, $p < 0,01$). Установлена корреляционная связь между уровнем мочевой кислоты и результатами теста «рисования часов» ($r = -0,51$, $p < 0,01$), MMSE ($r = -0,41$, $p < 0,01$).

С повышением уровня мочевой кислоты регистрировалось увеличение продолжительности латентного периода когнитивного вызванного потенциала ($r = 0,42$, $p = 0,002$).

Обсуждение

Известно, что повышение уровня мочевой кислоты ассоциировано с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и ишемическими повреждениями белого вещества головного мозга [5, 6]. Атрофия и очаговое поражение белого вещества головного мозга ассоциированы с когнитивными нарушениями [7]. Эпидемиологические исследования продемонстрировали тесную связь между сывороточной мочевой кислотой и наличием метаболического синдрома среди детей и подростков, а также взрослых [8]. В некоторых исследованиях отмечалась значимая ассоциация между уровнем мочевой кислоты и толщиной комплекса интима-медиа среди детей с ожирением [9]. В проведенном нами исследовании у пациентов с МС и когнитивными расстройствами отмечалось увеличение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Повышение уровня мочевой кислоты было ассоциировано не только со снижением когнитивных функций в целом, но и со снижением показателей краткосрочной и долгосрочной памяти, парамет-

рами внимания. Ассоциация между показателями когнитивного вызванного потенциала и мочевой кислотой выявлены впервые. Возможно, полученные нами результаты связаны с вовлечением мочевой кислоты в системное воспаление: центрального патофизиологического признака, общего для многих форм хронических неинфекционных заболеваний, таких как ожирение, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность и ряд других сердечно-сосудистых заболеваний, а также атеросклероз. Существуют эпидемиологические исследования, показывающие связь между сывороточной мочевой кислотой и маркерами системного воспаления. Так в ряде популяционных исследований у здоровых мужчин и женщин отмечается положительная корреляционная связь между уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови и С-реактивным белком [10,11]. Кроме того, есть данные о том, что мочевая кислота оказывает прямое воздействие на ключевые процессы, связанные с функцией эндотелия и ремоделированием сосудов [12]. В ряде исследований показано, что повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови ассоциируется с нарушением эндотелий-опосредованной релаксации, и увеличением сосудистой жесткости [13, 14]. Это способствует развитию некоторых ишемических изменений, что влечет за собой увеличение проницаемости через гематоэнцефалический барьер, накопление межклеточной жидкости, в результате чего по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга выявляется увеличение гиперинтенсивности белого вещества [15].

Выводы

1. У пациентов с метаболическим синдромом и когнитивными нарушениями отмечалось повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови по сравнению с больными без когнитивного дефицита.
2. Увеличение уровня мочевой кислоты ассоциировалось со снижением когнитивных функций по данным нейропсихологического тестирования и когнитивного вызванного потенциала.
3. Полученные данные об участии мочевой кислоты в развитии когнитивных расстройств являются предметом дальнейшего изучения. Повышенное содержание в сыворотке крови мочевой кислоты, даже в пределах референтного диапазона, возможно, должно быть рассмотрено более тщательно в группах высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы / References

1. Bos M.J. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke; The Rotterdam Study. *Stroke*. 2006; 37: 1503.
2. Zhu X., Raina A.K., Perry G. et al. Alzheimer's disease: the two-hit hypothesis. *Lancet Neurol*. 2004;3: 219–26.
3. Johnson R. J., Kang D. H., Feig D. et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003; 41: 1183–90.
4. Kim T.S., Pae C.U., Yoon S.J. et al. Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006; 21: 344–8.
5. Schretlen D.J., Inscore A.B., Vannorsdall T.D. et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology*. 2007; 69: 1418–1423.
6. Irizarry M.C., Reman R., Schwarzschild M.A. et al. Plasma urate and progression of mild cognitive impairment. *Neurodegener Dis.* Dec 2009; 6(1-2): 23–28.
7. Vernoolj M.W., Ikram M.A., Vrooman H.A. et al. White matter microstructural integrity and cognitive function in a general elderly population. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 May; 66 (5): 545–53.
8. Ford E.S., Li C., Cook S., Choi H.K. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation*. 2007; 115 (19): 2526–2532.
9. Pacifico L., Cantisani V., Anania C., et al. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *European Journal of Endocrinology*. 2009; 160 (1): 45–52.
10. Kramer C.K., von Mühlen D., Jassal S.K., Barrett-Connor E. Serum uric acid levels improve prediction of incident type 2 diabetes in individuals with impaired fasting glucose: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 2009; 32 (7): 1272–1273.
11. Lee Y.J., Lee J.H., Shin Y.H. et al. Gender difference and determinants of C-reactive protein level in Korean adults. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* - 2009; 47 (7): 863–869.
12. Kang D-H., Park S-K., Lee I-K., Johnson R.J. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16 (12): 3553–3562.
13. Sowers J.R., Whaley-Connell A., Hayden M.R. The role of overweight and obesity in the cardiorenal syndrome. *Cardiorenal Med*. 2011; 1: 5–12.
14. Sowers J.R. Diabetes mellitus and vascular disease. *Hypertension*. 2013; 61: 943–947.
15. Fazekas F., Schmidt R., Scheltens P. Pathophysiologic mechanisms in the development of age-related white matter changes of the brain. *Dement Geriatr Cogn Disord.*- 1998; 9 (suppl 1): 2–5.

Информация об авторах:

Зуева И.Б. — доктор медицинских наук, руководитель группы когнитивных нарушений ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Урумова Е.Л. — научный сотрудник группы когнитивных нарушений ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кривonosов Д.С. — кандидат медицинских наук, научный сотрудник группы когнитивных нарушений ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Голикова Р.В. — кандидат медицинских наук, заведующая терапевтическим отделением ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Бараташвили Г.Г. — кандидат медицинских наук, заведующий отделением клинической трансфузиологии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Author information:

Zueva I. B. — doctor of medical Sciences, head of the group of cognitive disorders Federal Almazov North-West Research Centre, St-Petersburg, Russia;

Urumova, E. L. — researcher of the group of cognitive disorders, Federal Almazov North-West Research Centre, St-Petersburg, Russia;

Krivososov, D. S. — candidate of medical Sciences, researcher of the group of cognitive disorders, Federal Almazov North-West Research Centre, St-Petersburg, Russia;

likova V. R. — candidate of medical Sciences, head of the therapeutic Department of I. P. Pavlov First St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia;

Baratashvili G. G. — candidate of medical Sciences, head of Department of clinical Transfusiology of the Federal Almazov North-West Research Centre, St-Petersburg, Russia