

DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-K648



## ГИПЕРУРИКЕМИЯ, ПОДАГРА И КОМОРБИДНОСТЬ

Н.А. Шостак<sup>1</sup>, Н.Г. Правдюк<sup>1</sup>, Т.К. Логинова<sup>1</sup>, Г.Н. Лазаренко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>2</sup>ФБГУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

**Контакты:** Наталья Григорьевна Правдюк pravda547@yandex.ru

Гиперурикемия наиболее часто сочетается с нарушениями липидного обмена, модифицируемыми факторами риска развития ишемической болезни сердца, инсульта, абдоминальным ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией, мочекаменной болезнью, хронической болезнью почек. Современные данные свидетельствуют о наличии провоспалительных, прооксидантных и сосудосуживающих эффектов мочевой кислоты, которые могут способствовать развитию кардиометаболических нарушений. Нормальные уровни мочевой кислоты в сыворотке крови составляют менее 6 мг/дл (<360 мкмоль/л) для женщин и менее 7 мг/дл (<420 мкмоль/л) для мужчин. В настоящее время подчеркивается роль гиперурикемии как независимого биомаркера риска сердечно-сосудистых событий. И подагра, и субклиническая гиперурикемия связаны с неблагоприятными кардиоваскулярными исходами. Пациентов нужно информировать о факторах риска возникновения гиперурикемии, необходимости модификации образа жизни, соблюдения диеты, проведения коррекции лекарственной терапии коморбидных состояний. Согласно международным и отечественным рекомендациям при бессимптомной гиперурикемии (>360 мкмоль/л) и высоком сердечно-сосудистом риске показана уратснижающая терапия. Существующие на сегодняшний день данные позволяют считать целевым уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови менее 5 мг/дл (<300 мкмоль/л) для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, включающим не менее 2 из следующих факторов риска: артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, инсульт, инфаркт, хроническая болезнь почек, и менее 6 мг/дл для пациентов, у которых не отмечаются указанные факторы риска. Уратснижающий препарат выбирается с учетом сопутствующей патологии и наличия или отсутствия нарушений функции печени или почек. Ингибиторы ксантиноксидазы по-прежнему остаются препаратами первой линии коррекции гиперурикемии. Их превосходство обусловлено потенциальным ингибированием выработки активных форм кислорода и антиоксидантным эффектом. Лечение подагры направлено на достижение клинического улучшения при остром и хроническом артрите, предотвращение рецидивов артрита и поражения внутренних органов, а также на снижение рисков негативного влияния на коморбидную патологию. Перед клиницистами стоит задача контроля сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с бессимптомной гиперурикемией и подагрой. Необходимы дальнейшие исследования для изучения связи между подагрой, гиперурикемией и повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также для установления более полной картины распространенности широкого спектра коморбидных состояний.

**Ключевые слова:** гиперурикемия, подагра, коморбидность, кардиоваскулярный риск, мочевая кислота, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, сахарный диабет, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, аллопуринол, фебуксостат, колхицин

**Для цитирования:** Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Логинова Т.К., Лазаренко Г.Н. Гиперурикемия, подагра и коморбидность. Клиницист 2022;16(3):58–64. DOI: 10.17650/1818.8338.2022.16.3-K648

### Hyperuricemia, gout and comorbidity

N.A. Shostak<sup>1</sup>, N.G. Pravdyuk<sup>1</sup>, T.K. Loginova<sup>1</sup>, G.N. Lazarenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University) of the Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia;

<sup>2</sup>Federal center of brain research and neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency; Bld 10, 1 Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia

**Contacts:** Natalia Grigorievna Pravdyuk pravda547@yandex.ru

Hyperuricemia is most often combined with lipid metabolism disorders, modifiable risk factors for coronary heart disease, stroke, abdominal obesity, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, urolithiasis, chronic kidney disease. Current

data indicate the presence of pro-inflammatory, pro-oxidant and vasoconstrictive effects of uric acid, which may contribute to the development of cardiometabolic disorders. Normal serum uric acid levels are  $<6$  mg/dl ( $<360$  mmol/l) for women and  $<7$  mg/dl ( $<420$  mmol/l) for men. Currently, the role of hyperuricemia as an independent biomarker of the risk of cardiovascular events is emphasized. Both gout and subclinical hyperuricemia are associated with unfavorable cardiovascular outcomes. Patients should be informed about the risk factors of hyperuricemia; the need for lifestyle modification, diet compliance, and correction of drug therapy for comorbid conditions. According to international and domestic recommendations, urate-lowering therapy is indicated for asymptomatic hyperuricemia ( $>360$  mmol/l) and high cardiovascular risk. The data available today allow us to consider the target serum uric acid level  $<5$  mg/dl ( $<300$  mmol/l) for patients with high cardiovascular risk, including at least 2 of the following risk factors: hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, stroke, heart attack, chronic disease kidneys, and  $<6$  mg/dl for patients who do not have these risk factors. The urate-lowering drug is selected taking into account the concomitant pathology and the presence or absence of liver or kidney dysfunction. Xanthine oxidase inhibitors are still the first-line drugs for the correction of hyperuricemia. The superiority of xanthine oxidase inhibitors is due to the potential inhibition of the production of reactive oxygen species and their antioxidant effect. Treatment of gout is aimed at achieving clinical improvement in acute and chronic arthritis, preventing recurrence of arthritis and damage to internal organs, as well as reducing the risks of negative effects on comorbid pathology. Clinicians are faced with the task of controlling cardiovascular diseases in patients with asymptomatic hyperuricemia and gout. Further studies are needed to investigate the relationship between gout, hyperuricemia and increased risk of cardiovascular diseases, as well as to establish a more complete picture of the prevalence of a wide range of comorbid conditions.

**Keywords:** hyperuricemia, gout, comorbidity, cardiovascular risk, uric acid, hypertension, abdominal obesity, diabetes mellitus, myocardial infarction, heart failure, chronic kidney disease, allopurinol, febuxostat, colchicine

**For citation:** Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Loginova T.K., Lazarenko G.N. Hyperuricemia, gout and comorbidity. Klinitsist = The clinician 2022;16(3):58–64 (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-4-K648

## Введение

Вопреки распространенному мнению, что мочевая кислота (МК) является инертным метаболитом пуринового обмена, недавние исследования свидетельствуют о наличии провоспалительных, прооксидантных и сосудосуживающих эффектов МК, которые могут способствовать развитию кардиометаболических нарушений.

Синтез МК (2,6,8-триоксипурин) происходит преимущественно в печени, кишечнике и эндотелии сосудов, она является конечным продуктом метаболизма эндогенных (500–600 мг/день) и экзогенных пуринов (поступающих с пищей, 100–200 мг/день), при этом используется два типа путей образования нуклеотидов: синтез *de novo* и путь повторного использования пуринов. Такие нуклеотиды метаболизируются до ксантина, который превращается в МК под действием ксантиноксидазы. Запасы МК в организме составляют в норме 1000 мг при скорости их обновления в пределах 650 мг/сут, т. е. ежедневно из запасов убывает 650 мг МК и стольким же пополняется. Пул МК 800–1000 мг при подагре увеличивается на порядок. Почки играют доминирующую роль в экскреции МК (до 70 % суточной выработки), остальные 30 % утилизируются кишечником [1].

По данным отечественного исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), распространенность гиперурикемии составляет 16,8 % (по общепринятому критерию, учитывающему гендерные различия для мужчин и женщин) и 9,8 % по унифицированному критерию (МК  $>416,5$  мкмоль/л при

среднем значении  $298,0 \pm 0,7$  мкмоль/л) [2]. Нормальные уровни МК в сыворотке крови составляют  $<6$  мг/дл ( $<360$  мкмоль/л) для женщин и  $<7$  мг/дл ( $<420$  мкмоль/л) для мужчин. Сывороточные значения МК могут быть подвержены влиянию различных факторов, таких как раса (у темнокожего населения более высокая концентрация МК), пол (уровень МК выше у мужчин), постоянное потребление продуктов, содержащих повышенное количество пуринов (красное мясо, морепродукты, алкоголь) [3]. Несмотря на то что гиперурикемия лежит в основе патогенеза подагры, она не считается ее эквивалентом. Подагра развивается у 2–36 % пациентов с гиперурикемией, по данным 5–10-летнего периода наблюдения [3].

## Типы нарушения пуринового обмена

В норме процессы синтеза МК и ее выделения сбалансированы, поэтому в основе развития подагры лежит нарушение метаболизма МК. Выделяют 3 типа нарушения пуринового обмена.

**Гиперпродукция МК** развивается при поступлении в организм с пищей большого количества субстратов образования пуринов, при этом повышение синтеза МК закономерно.

Первичная гиперпродукция МК связана с дефектами ферментативной системы ее синтеза. Доказано существование двух специфических ферментных дефектов: дефицита гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы и повышения активности фосфорибозилпиروفосфатсинтетазы. Вторичная гиперпродукция обусловлена повышенным распадом клеток при алкоголизме, гемобластозах, парапротеинемиях,

хроническом гемолизе, проведении противоопухолевой терапии.

**Недостаточная экскреция МК** характеризуется уменьшением выведения МК. Обмен МК опосредуется различными молекулами, экспрессируемыми в проксимальных канальцах почек. К таким молекулам относятся переносчик глюкозы и фруктозы (glucose transporter 9, GLUT9), известный также как SLC2A9 (solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 9), и переносчик уратов 1 (urate transporter 1, URAT1), присутствующий только у людей. Помимо URAT1 имеются и другие переносчики, относящиеся к семейству органо-анионных транспортеров (OAT) — OAT1 и OAT3, OAT2 и OAT4. Данные последних лет показывают, что в большинстве случаев гиперурикемия при подагре связана, скорее, с недостаточной экскрецией, чем с гиперпродукцией, поэтому основной интерес ученых вызывают гены, регулирующие транспорт уратов. Полиморфизм гена *SLC2A9* связывают с гиперурикемией, что подтверждено в различных, в том числе когортных исследованиях [4]. Определение полиморфизма локуса C421A (rs2231142, Q141K) гена *ABCG2* может помочь в оценке риска развития подагры и оптимизации схем урикозурической терапии у пациентов с рефрактерной подагрой.

**Комбинированный тип** характеризуется одновременным повышением синтеза МК и понижением ее экскреции.

В классификации гиперурикемии исследователи выделяют «тип почечной перегрузки МК» («тип экстраренальной недостаточной экскреции МК» и «тип гиперпродукции МК»), «тип недостаточной экскреции МК» и «комбинированный тип» [1].

Гиперурикемия наиболее часто сочетается с нарушениями липидного обмена, модифицируемыми факторами риска развития ишемической болезни сердца (ИБС)/инсульта, абдоминальным ожирением, сахарным диабетом (СД) 2-го типа, артериальной гипертензией (АГ), мочекаменной болезнью, хронической болезнью почек (ХБП).

### Гиперурикемия и ожирение/ инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность и гипергликемия при сочетании подагры и метаболического синдрома могут быть триггером поражения эндотелиальных клеток, окисления жирных кислот в митохондриях, повышения продукции аденозинтрифосфата (промежуточный компонент пуринового обмена) при снижении инсулин-зависимого поглощения глюкозы (так называемый феномен метаболической жесткости). В исследованиях на животных показано, что при высокой пуриновой нагрузке инсулинорезистентность способствует усилению реабсорбции МК, что проявляется в повышении экспрессии белка URAT1 и снижении экскреции МК у крыс [5]. Прием фруктозы в значительной

степени связан с развитием гиперурикемии и метаболического синдрома. В почечной ткани крыс с метаболическим синдромом экспрессия гена *GLUT9* была повышена в 3 раза по данным иммуногистохимического исследования на фоне диеты с высоким содержанием фруктозы [6]. GLUT9 — переносчик уратов, экспрессирующийся в клетках проксимальных почечных канальцев, также транспортирует глюкозу и фруктозу. Высказано предположение, что генотип GLUT9 влияет на развитие подагры при употреблении напитков, содержащих фруктозу.

### Гиперурикемия и артериальная гипертензия

Несколько исследований идентифицировали гиперурикемию как независимый фактор риска возникновения АГ. Ранее было показано, что МК стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов *in vitro*, а также продукцию как ангиотензиногена, так и ангиотензина II [7]. Связь между гиперурикемией и АГ также была обнаружена на животных моделях, отмечена повышенная экспрессия ренина. Это позволяет предположить, что лежащий в основе механизм активирует ренин-ангиотензиновую систему. По данным М. Kuwabara, до 40 % пациентов с АГ без терапии имели гиперурикемию [8]. В перекрестном исследовании участвовали более 90 тыс. человек, не принимавших гипотензивные и антигиперурикемические препараты. Анализ скорректирован с учетом возраста, индекса массы тела, наличия дислипидемии, СД, курения и расчетной скорости клубочковой фильтрации. Повышение уровня МК в сыворотке на 1 мг/дл увеличивало распространенность АГ в 1,2 раза. В итальянском исследовании Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale (PIUMA) показано, что гиперурикемия выступала значимым предиктором сердечно-сосудистых событий и смерти у пациентов с АГ [9]. Эти исследования подчеркнули важность мониторинга уровня МК в сыворотке крови у пациентов с АГ вне зависимости от приема ими антигипертензивных препаратов.

Хотя гиперурикемия у здорового человека без риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) считается независимым фактором риска проявления АГ, вопрос о том, является ли гиперурикемия независимым фактором риска развития ССЗ, все еще остается спорным. Риск возникновения ССЗ у пациентов с подагрой выше, как и уровень смертности от ССЗ. В систематическом обзоре и метаанализе Р. Сох и соавт. объединили результаты 26 исследований с участием почти миллиона пациентов и показали, что распространенность инфаркта миокарда (ИМ) в популяции больных с подагрой составляет 2,8 %, сердечной недостаточности (СН) — 8,7 %, венозной тромбоэмболии — 2,1 %, АГ — 63,9 % [10]. Высказано предположение, что воспаление периферических суставов вызывает более выраженный системный воспалительный ответ, который может способствовать увеличению распространенности неблагоприятных

событий. Общая оценка распространенности ИМ при подагре сопоставима с 3,1 % при ревматоидном артрите, 3,2 % при псориатическом артрите и 2,2 % при аксиальном спондилоартрите [10].

### Гиперурикемия и атеросклероз

Результаты наблюдательного когортного исследования связи гиперурикемии и кальцификации коронарных артерий показали, что повышение МК является независимым фактором риска развития субклинического атеросклероза у лиц молодого возраста [11]. Метаанализ, включающий 15 исследований, продемонстрировал статистически значимое повышение толщины интима-медиа сонной артерии в группе с гиперурикемией над показателями контрольной группы [10]. Гиперурикемия способствует развитию мультифокального атеросклероза с поражением коронарных, сонных и почечных артерий [12].

В зависимости от химического микроокружения МК может выполнять антиоксидантную или прооксидантную функцию. В условиях ишемии ксантиноксидаза использует кислород вместо никотинамидадениндинуклеотида (НАД<sup>+</sup>), что приводит к образованию супероксид-аниона и перекиси водорода. Окислители вступают в реакцию с оксидом азота, редуцируя вазодилатирующий эффект последнего. Кроме того, МК стимулирует выработку моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и окисление липопротеинов в атеросклеротической бляшке, тем самым способствуя прогрессированию атеросклероза [8, 10].

### Гиперурикемия и ишемическая болезнь сердца

В метаанализе, включающем 14 исследований с участием 341 389 пациентов, гиперурикемия была связана с повышенным риском смертности от ИБС (отношение рисков (ОР) 1,14; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,06–1,23) [13]. При увеличении уровня МК в сыворотке на 1 мг/дл смертность от ИБС увеличивалась на 20 %. Согласно анализу гендерных подгрупп, гиперурикемия увеличивала риск смертности от ИБС у женщин (ОР 1,47; 95 % ДИ 1,21–1,73) в сравнении с мужчинами (ОР 1,10; 95 % ДИ 1,00–1,19). В проспективном исследовании, проведенном в Роттердаме, связь между исходным уровнем МК в сыворотке крови и ИМ была подтверждена у 4385 участников без ИБС или инсульта в анамнезе [14]. Аналогичным образом результаты исследования Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) показали значительное увеличение риска смерти от ССЗ на каждый 1 мг/дл повышения уровня МК в сыворотке [3].

### Гиперурикемия и инсульт

Гиперурикемия была связана со значительно более высоким риском развития инсульта (ОР 1,41; 95 % ДИ 1,05–1,76) и смертности (ОР 1,36; 95 % ДИ 1,03–1,69)

по результатам метаанализа [15]. Анализ с поправкой на известные факторы риска, такие как возраст, АГ, СД и уровень холестерина, показал, что гиперурикемия в значительной степени связана с высокой частотой инсульта (ОР 1,47; 95 % ДИ 1,19–1,76) и смертностью (ОР 1,26; 95 % ДИ 1,12–1,39).

### Гиперурикемия и сердечная недостаточность

У пациентов с СН в исследовании Cardiovascular Health Study было выявлено, что повышение уровня МК в сыворотке на 1 мг/дл увеличивало риск прогрессирования СН на 12 % [16]. Анаэробный метаболизм в тканях из-за низкой доступности кислорода при СН увеличивает уровни молочной кислоты, на фоне чего усиливается реабсорбция МК в почках, что приводит к гиперурикемии. По результатам анализа Американской национальной программы социального исследования, проводимого Национальным центром статистики здравоохранения США (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES), частота встречаемости гиперурикемии у пациентов с СН составляет 50 % [17]. При увеличении уровня МК в сыворотке на каждый 1 мг/дл риск общей смертности и комбинированная конечная точка СН увеличивались на 4 и 28 % соответственно.

### Гиперурикемия и хроническая болезнь почек

Систематический обзор и метаанализ, включающий 13 исследований с участием 190 718 пациентов, показали значительную положительную связь между повышенным уровнем МК в сыворотке крови и впервые возникшей ХБП при последующем наблюдении (ОР 1,15; 95 % ДИ 1,05–1,25) [18]. Было обнаружено, что гиперурикемия является независимым прогностическим фактором развития впервые диагностированной ХБП (ОР 2,35; 95 % ДИ 1,59–3,46). Эта ассоциация усиливалась с увеличением продолжительности исследования. Статистически значимых различий в оценке риска связи между гиперурикемией и развитием ХБП у мужчин и женщин не было. Новые данные свидетельствуют о значительном вкладе активации ренин-ангиотензиновой системы, ответственной за почечную вазоконстрикцию и снижение почечного кровотока, в развитие ХБП при гиперурикемии [19]. Кроме того, МК может усиливать окислительный стресс, приводя к дисфункции митохондрий, избыточной секреции провоспалительных цитокинов и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов почек. Кристаллы моноурата натрия способны вызывать повреждение канальцев, опосредованное прямыми физическими механизмами.

### Лечение бессимптомной гиперурикемии и подагры

Формирование четких клинических рекомендаций по лечению гиперурикемии в отсутствие подагры является актуальным и обсуждается в литературе.



В исследовании PAMELA обозначен целевой уровень МК менее 5 мг/дл в сыворотке для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, включающим не менее 2 из указанных факторов риска: АГ, СД, дислипидемия, перенесенный инсульт или ИМ, ХБП, и уровень МК менее 6 мг/дл для пациентов, у которых не отмечаются указанные состояния [3].

По мнению экспертов Российского кардиологического общества, при бессимптомной гиперурикемии ( $>360$  мкмоль/л) и высоком сердечно-сосудистом риске показана уратснижающая терапия [3]. При инициации терапии аллопурином в дозе 100 мг/сут с последующей титрацией до 300–600 мг/сут необходимо достигать целевых значений МК в сыворотке крови ( $<300$  мкмоль/л). Пациентов следует информировать о факторах риска гиперурикемии, необходимости модификации образа жизни, соблюдения диеты (ограничение потребления пуринов – красного мяса, морепродуктов, продуктов с высоким содержанием фруктозы, сахаросодержащих безалкогольных напитков и алкоголя; показано употребление кофе, молочнокислых продуктов, вишни и аскорбиновой кислоты и др.), снижения массы тела. Рекомендован прием лозартана (в то же время не следует переходить с других блокаторов рецепторов ангиотензина на лозартан); ограничение приема диуретиков, низких доз ацетилсалициловой кислоты; предпочтителен прием фенофибрат в качестве липидснижающей терапии. У пациентов с АГ, ИБС, острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, СД 2-го типа и ХБП, не достигших целевого уровня МК, необходимо рассмотреть возможность комбинированной терапии (аллопуринол + препарат с урикозурическим действием) [3].

Лечение подагры заключается в достижении клинического улучшения при остром и хроническом артрите, предотвращении рецидивов артрита и поражения внутренних органов, терапии коморбидной патологии. Назначение адекватного лечения для коррекции гиперурикемии является наиболее важным аспектом терапии подагры. Согласно рекомендациям EULAR (European League Against Rheumatism) уратснижающая терапия показана любому пациенту с установленным диагнозом подагры и при наличии рецидивов артрита ( $>2$  приступов в год) или тофусов (выявляемых при клиническом или инструментальном обследовании), или ХБП 2-й стадии и выше (скорость клубочковой фильтрации  $<90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), или нефролитиаза. При наличии 1 эпизода артрита уратснижающая терапия проводится у пациентов молодого возраста ( $<40$  лет) или при очень высоком сывороточном уровне МК (480 мкмоль/л, или  $>8,0$  мг/дл) и/или при наличии сопутствующих заболеваний (ХБП, АГ, ИБС, СН). Целевой уровень МК на фоне уратснижающей терапии должен быть ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л), а для пациентов с тяжелым течением заболевания (тофусы, хроническая артропатия, частые обострения) – ниже 5 мг/дл (300 мкмоль/л) [20].

Уратснижающий препарат выбирается с учетом сопутствующей патологии и наличия или отсутствия нарушений функции печени или почек. Ингибиторы ксантиноксидазы по-прежнему остаются препаратами первой линии лечения подагры. Данные последних исследований в отношении уменьшения риска частоты возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с подагрой на фоне уратснижающей терапии достаточно противоречивы. Проведенное в США исследование В. W. Coburn и соавт. в 2 группах пациентов с эскалацией дозы аллопуринола и без нее продемонстрировало, что увеличение дозы препарата не привело к снижению смертности от кардиоваскулярных заболеваний в течение 10-летнего наблюдения [21]. Однако в группе с эскалацией дозы аллопуринола клинические показатели тяжести течения подагры отличались от данных в контрольной группе с фиксированными низкими дозами препарата, что могло исказить сердечно-сосудистые исходы.

Р. Сох и соавт. показали, что у людей с ХБП и подагрой смертность от ССЗ ниже, предположив, что причиной снижения сердечно-сосудистого риска является назначение препаратов для коррекции гиперурикемии. Небольшое проспективное рандомизированное исследование пациентов с ХБП продемонстрировало, что аллопуринол снижает риск сердечно-сосудистых событий и госпитализаций. Аллопуринол может стать новым терапевтическим средством и для пациентов с СН и подагрой. В недавнем когортном исследовании показано влияние приема аллопуринола на снижение частоты повторных госпитализаций или смертности от СН на 69 %. Протективная функция аллопуринола в отношении СН у больных подагрой обусловлена, по-видимому, исходной высокой активностью ксантиноксидазы. Между тем эффективность ингибиторов ксантиноксидазы при СН, осложненной гиперурикемией, остается неопределенной [10]. Использование уратснижающей терапии для защиты почек у пациентов без подагры не дало результатов. Аллопуринол не улучшал скорость клубочковой фильтрации в 2 испытаниях (контролируемое испытание замедления прогрессирования заболевания почек на основе ингибирования ксантиноксидазы и предотвращения ранней потери функции почек) у пациентов с ХБП с гиперурикемией или без нее.

**Фебуксостат** является ингибитором ксантиноксидазы, но, в отличие от аллопуринола и его метаболитов, в минимальной степени выводится через почки. В исследовании рабочей группы Университета Нихон (Япония) показано, что фебуксостат быстрее снижает уровень МК в сыворотке крови в сравнении с аллопурином и обладает более сильным антиоксидантным и противовоспалительным действием. В европейском исследовании FAST (Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial) сравнивали кардиоваскулярную безопасность аллопуринола и фебуксостата у более чем 6 тыс. пациентов

старше 60 лет с подагрой, получавших аллопуринол в течение 6 лет (доза была оптимизирована для всех пациентов для достижения уровня МК менее 6 мг/дл). Пациенты с 1 и более фактором риска ССЗ и/или тяжелой СН были исключены. Результаты FAST показали, что фебуксостат не уступает аллопуринолу в отношении первичного исхода и его длительное применение не связано с повышенным риском смерти [22].

Современные данные о возможной роли гиперурикемии в развитии сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний стимулировали разработку новых препаратов. Лезинурад и архалофенат являются ингибиторами URAT1 и OAT4 [23]. В качестве лекарственного препарата, применяемого совместно с ингибиторами ксантиноксидазы у пациентов с подагрой, предлагается лезинурад — ингибитор функции транспортных белков, участвующих в реабсорбции МК в почках. Добавление к терапии пациентам, получающим 300 мг аллопуринола, 200 или 400 мг лезинурада позволило увеличить долю пациентов, достигших целевого уровня МК, по сравнению с монотерапией аллопуринолом [24]. Дотинурад — селективный ингибитор реабсорбции уратов (URAT1), доступен в Японии. Препарат демонстрирует сходную клиническую эффективность с фебуксостатом и благоприятный профиль безопасности [1].

Широко используется в лечении подагры **колхицин**. Он блокирует образование веретена микротрубочек, что приводит к снижению продукции цитокинов, подавлению хемотаксиса нейтрофилов. Опосредованная воспалением активация нейтрофилов играет роль в прогрессировании ИБС. Учитывая влияние колхицина на нейтрофилы и их роль в атерогенезе, в нескольких исследованиях изучалось влияние колхицина на течение и исходы ИБС у пациентов с подагрой. ИМ произошел у 1,2 % пациентов в группе колхицина и у 2,6 % в группе без применения колхицина ( $p = 0,03$ ) [25]. В проспективном рандомизированном слепом

исследовании LoDoCo (колхицин в низких дозах) изучались конечные точки у пациентов со стабильной ИБС, уже принимавших аспирин и/или клопидогрел и статины, а также колхицин 0,5 мг/сут/без колхицина. Первичный результат (сердечно-сосудистые события) наблюдался у 5,3 % пациентов, получавших колхицин, и у 16,0 % пациентов, которым колхицин не был назначен [26].

**Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2** представляют собой класс лекарственных средств, используемых для лечения СД 2-го типа. Они усиливают урикозурию, однако их точный механизм действия в снижении гиперурикемии до конца не изучен. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 снижают уровень МК примерно на 0,60–0,75 мг/дл у людей с нормальным уровнем МК (3,3–6,7 мг/дл). Данный класс препаратов продемонстрировал протективный эффект в отношении обострений подагры в крупном наблюдательном исследовании. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 уменьшают вероятность развития подагры на 36 %, что является предпосылкой для использования данного класса лекарственных средств с целью профилактики обострения подагры у пациентов с СД [27].

### Закключение

Поскольку гиперурикемия и подагра относятся к числу наиболее быстро распространяющихся неинфекционных состояний, актуальным является повышение информированности врачей первичной медико-санитарной помощи о причинах и рисках гиперурикемии. Перед клиницистами стоит задача контроля за увеличением частоты ССЗ у пациентов с бессимптомной гиперурикемией и подагрой. Необходимы дальнейшие исследования для изучения связи между подагрой, гиперурикемией и повышенным риском ССЗ, а также для установления более полной картины распространенности широкого спектра коморбидных состояний.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hisatome I., Ichida K., Mineo I. et al. Japanese Society of Gout and Uric & Nucleic Acids. 2019 Guidelines for management of hyperuricemia and gout 3rd Edition. Gout Uric Nucleic Acids 2020;44(Suppl.):1–40. DOI: 10.14867/gnamtsunyo.44. Supplement\_sp-1
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(2):153–9. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159  
Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V. et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). Rational'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(2):153–9. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии 2019;16(4):8–21. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686.  
Chazova I.E., Zhernakova J.V., Kisliak O.A. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension 2019;16(4):8–21. (In Russ.). DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686
- Максудова А.Н., Салихов И.Г., Хабилов Р.А. Подагра. М.: МЕДпресс-информ 2008;96:14–5.  
Maksudova A.N., Salikhov I.G., Khabirov R.A. Gout. M.: MEDpress-inform, 2008;96:14–5. (In Russ.).
- Doshi M., Takiue Y., Saito H. et al. The increased protein level of URAT1 was observed in obesity/metabolic syndrome model

- mice. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2011;30(12):1290–4. DOI: 10.1080/15257770.2011.603711
6. Ng H.Y., Lee Y.T., Kuo W.H. et al. Alterations of renal epithelial glucose and uric acid transporters in fructose induced metabolic syndrome. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(6):1822–31. DOI: 10.1159/000495814
  7. Corry D.B., Eslami P., Yamamoto K. et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2008;26(2):269–75. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f240bf
  8. Kuwabara M. Hyperuricemia, cardiovascular disease, and hypertension. *Pulse (Basel)* 2016;3(3–4):242–52. DOI: 10.1159/000443769
  9. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension* 2000;36(6):1072–8. DOI: 10.1161/01.hyp.36.6.1072
  10. Cox P., Gupta S., Zhao S.S. et al. The incidence and prevalence of cardiovascular diseases in gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2021;41(7):1209–19. DOI: 10.1007/s00296-021-04876-6
  11. Atar A.I., Yilmaz O.C., Akin K. et al. Serum uric acid level is an independent risk factor for presence of calcium in coronary arteries: an observational case-controlled study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013;13(2):139–45. DOI: 10.5152/akd.2013.039
  12. Ma M., Wang L., Huang W. et al. Meta-analysis of the correlation between serum uric acid level and carotid intima-media thickness. *LoS One* 2021;16(2):e0246416. DOI: 10.1371/journal.pone.0246416
  13. Zuo T., Liu X., Jiang L., Mao S. et al. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16(1):207. DOI: 10.1186/s12872-016-0379-z
  14. Bos M.J., Koudstaal P.J., Hofman A. et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke* 2006;37(6):1503–7. DOI: 10.1161/01.STR.0000221716.55088.d4
  15. Ji X., Leng X.Y., Dong Y. et al. Modifiable risk factors for carotid atherosclerosis: A meta-analysis and systematic review. *Ann. Transl. Med* 2019;7(22):632. DOI: 10.21037/atm.2019.10.115
  16. Bhole V., Krishnan E. Gout and the heart. *Rheum Dis Clin North Am* 2014;40(1):125–43. DOI: 10.1016/j.rdc.2013.10.004
  17. Letsas K.P., Korantzopoulos P., Filippatos G.S. et al. Uric acid elevation in atrial fibrillation. *Hellenic J Cardiol* 2010;51(3):209–13. PMID: 20515852.
  18. Li L., Yang C., Zhao Y. et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol* 2014;15:122. DOI: 10.1186/1471-2369-15-122
  19. Mallat S.G., Al Kattar S., Tanios B.Y. et al. Hyperuricemia, hypertension, and chronic kidney disease: an emerging association. *Curr Hypertens Rep* 2016;18(10):74. DOI: 10.1007/s11906-016-0684-z
  20. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):29–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
  21. Coburn B.W., Michaud K., Berhman D.A. et al. Allopurinol dose escalation and mortality among patients with gout: a national propensity-matched cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2018;70(8):1298–307. DOI: 10.1002/art.40486
  22. MacDonald T.M., Ford I., Nuki G. et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open* 2014;4(7):005354. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005354
  23. Sattui S.E., Gaffo A.L. Treatment of hyperuricemia in gout: current therapeutic options, latest developments and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2016;8(4):145–59. DOI: 10.1177/1759720X16646703
  24. Bardin T., Keenan R.T., Khanna P.P. et al. Lesinurad in combinations with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). *Ann Rheum. Dis* 2017;76(5):811–20. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209213
  25. Crittenden D.B., Lehmann R.A., Schneck L. et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol* 2012;39(7):1458–64. DOI: 10.3899/jrheum.111533
  26. Nidorf S.M., Fiolet A.T., Mosterd A. et al. LoDoCo2 trial investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020;383(19):1838–47. DOI: 10.1056/NEJMoa2021372
  27. Bailey C.J. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(6):1291–8. DOI: 10.1111/dom.13670

#### Вклад авторов

Н.А. Шостак: дизайн статьи, анализ данных, редактирование рукописи, научная консультация;

Н.Г. Правдюк: анализ литературы, написание рукописи;

Т.К. Логинова: анализ литературы, редактирование рукописи;

Г.Н. Лазаренко: написание рукописи.

#### Authors' contributions

N.A. Shostak: article design, data analysis, editing the article, scientific consultation;

N.G. Pravdyuk: literature analysis, writing the manuscript;

T.K. Loginova: literature analysis, editing the manuscript;

G.N. Lazarenko: writing the manuscript.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Н.Г. Правдюк / N. G. Pravdyuk: <https://orcid.org/0000-0002-9710-699X>

Н.А. Шостак / N. A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

Т.К. Логинова / T. K. Loginova: <https://orcid.org/0000-0002-5582-7094>

Г.Н. Лазаренко / G. N. Lazarenko: <https://orcid.org/0000-0002-4550-5200>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The authors declare no funding for this study.

**Статья поступила:** 16.11.2021. **Принята к публикации:** 27.05.2022

**Article submitted:** 16.11.2021. **Accepted for publication:** 27.05.2022