

# Гиперурикемия, подагра и высокий кардиоваскулярный риск – как ими управлять в клинической практике

В.В. Фомин<sup>1</sup>, Т.Е. Морозова<sup>1</sup>, В.В. Цурко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

В последние годы широко обсуждается связь гиперурикемии и подагры с высоким риском кардиоваскулярных болезней. Поэтому важно систематически обследовать пациентов с целью диагностики сопутствующих заболеваний, среди которых сердечно-сосудистая патология и ее осложнения занимают ведущее место, и считать обязательным лечение пациентов с гиперурикемией и подагрой с высоким кардиоваскулярным риском уратснижающими препаратами, что полностью отражает положения последних европейских рекомендаций по ведению и лечению пациентов с гиперурикемией и подагрой.

**Ключевые слова:** мочевая кислота, гиперурикемия, подагра, сердечно-сосудистые болезни с гиперурикемией и высоким кардиоваскулярным риском.

**Для цитирования:** Фомин В.В., Морозова Т.Е., Цурко В.В. Гиперурикемия, подагра и высокий кардиоваскулярный риск – как ими управлять в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (12): 75–83. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000173

## Hyperuricemia, gout and high cardiovascular risk – how to manage them in clinical practice

V.V. Fomin<sup>1</sup>, T.E. Morosova<sup>1</sup>, V.V. Tsurko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

In recent years, the relationship of hyperuricemia and gout with a high risk of cardiovascular disease has been widely discussed. Therefore, it is important to systematically examine patients in order to diagnose comorbidities, among which cardiovascular disease and its complications occupy a leading place and consider mandatory treatment of patients with hyperuricemia and gout with high cardiovascular risk with lowering drugs, which fully reflects the provisions of the latest European recommendations for the management and treatment of patients with gout.

**Keywords:** uric acid, hyperuricemia, gout, cardiovascular disease.

**For citation:** Fomin V.V., Morosova T.E., Tsurko V.V. Hyperuricemia, gout and high cardiovascular risk – how to manage them in clinical practice. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (12): 75–83. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000173

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ГИ – гиперинсулинемия  
ГУ – гиперурикемия  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ДИ – доверительный интервал  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМТ – индекс массы тела  
ИР – инсулинорезистентность  
КО – ксантиноксидаза  
МК – мочевая кислота  
МС – метаболический синдром

МУН – моноурат натрия  
ПГР – показатели генетического риска  
РКИ – рандомизированные клинические исследования  
САД – систолическое артериальное давление  
СД – сахарный диабет  
ССБ – сердечно-сосудистые болезни  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности  
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
EULAR – Европейская антиревматическая лига  
GLUT-9 – кишечный транспортер глюкозы 9  
ОР – отношение рисков

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в разных тканях, проявляется выраженным суставным синдромом (синовитом) у лиц с гиперурикемией (ГУ) и тесно связано с сердечно-сосудистыми болезнями (ССБ). У больных подагрой часто наблюдаются артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ожирение, такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), мерцательная аритмия, сахарный диабет (СД) 2-го типа, патология периферических артерий и инсульт. Поэтому своевременное выявление факторов высокого риска ССБ и коморбидных состояний, подбор и коррекция дозы препаратов, назначенных для лечения, имеют первостепенное значение при ведении пациентов и полностью отражают положения последних евро-

пейских рекомендаций по ведению и лечению пациентов с подагрой [1].

Сопутствующие болезни часто ассоциированы с бессимптомной ГУ, которая еще более распространена в мире, чем подагра [2]. В настоящее время широко обсуждается роль ГУ как независимого предиктора кардиоваскулярной патологии и смерти больных ИБС, острой и хронической сердечной недостаточности, предгипертензии и АГ, метаболического синдрома (МС).

## Гиперурикемия: определение и эпидемиология

Определение ГУ по данным разных авторов может различаться, что сказывается на эпидемиологических

результатах и выводах и делает их часто несогласованными. Бессимптомную ГУ диагностируют, если уровень мочевой кислоты (МК) в крови превышает 6,8 мг/дл (404 мкмоль/л) без острого внезапно возникшего суставного синдрома, она может длиться годами и быть случайной находкой при обследовании. Причина ГУ в 10% случаев – избыточное образование МК, в 90% – нарушенное ее выведение [3, 4].

Наиболее значимые факторы, способствующие ГУ и увеличивающие риск подагры, это прежде всего МС и его составляющие: ожирение, АГ, инсулинорезистентность (ИР) и дислипидемия. Распространенность МС возрастает с каждым годом, что отчасти объясняет и распространение подагры.

В настоящее время, по данным крупных эпидемиологических исследований, установлена связь ГУ и высокого риска ССБ. Они показали связь бессимптомной ГУ с риском ССБ. Однако причинно-следственная связь остается неопределенной, поскольку эпидемиологические исследования и распространенные общие этиологические факторы как подагры, так и сердечно-сосудистой патологии не могут до конца объяснить полученные результаты. Поэтому важно своевременно проводить скрининг, коррекцию пуринового, липидного и углеводного обменов и мероприятия, направленные на предотвращение осложнений ССБ, что полностью отражает положения последних европейских рекомендаций по ведению и лечению пациентов с подагрой, в которых четко указано на неудовлетворительную диагностику и лечение ГУ, и выдвигает на первый план необходимость рассматривать ее как важный прогностический фактор у пациентов с коморбидностью, особенно в профилактике ССБ [1].

О распространенности бессимптомной ГУ в российской популяции можно косвенно судить по данным наблюдательной программы, которая проводилась в 2015–2017 гг. с участием 880 врачей в 395 лечебно-профилактических учреждениях. В программу включены 9617 пациентов с АГ: 4176 (43,42%) мужчин, 5441 (56,58%) женщина в возрасте 30–80 лет. ГУ диагностирована у 37% мужчин и у 63% женщин при среднем показателе индекса массы тела (ИМТ) у мужчин 29,44 и у женщин – 30,16, что в обоих случаях превышает норму. Повышенный уровень МК, ассоциированный с МС, отмечен преимущественно у пожилых пациентов (60–69 лет) с АГ, СД. У 70,51% пациентов с ГУ и сопутствующей АГ отмечена артралгия без воспалительной реакции, у 49,9% – МС, у 33,41% – СД [5].

## Гиперурикемия и риск сердечно-сосудистых болезней

Роль МК как предиктора ССБ и смерти изучалась в эксперименте и во многих крупных популяционных исследованиях. Связь ГУ с патологией сосудов показана на нескольких экспериментальных моделях. ГУ у грызунов вызывали ингибированием уриказы, или назначением диеты, богатой фруктозой, или удалением транспортера уратов – кишечного транспортера глюкозы 9 (GLUT-9), что приводило к гипертензии и другим признакам МС, а также развитию атеросклероза сосудов почек. Исследования на клеточно-молекулярном

уровне убедительно показали, что высокий уровень МК активировал ренин-ангиотензиновую систему, снижал активность синтазы оксида азота, стимулировал пролиферацию гладкомышечных клеток кровеносных сосудов и способствовал развитию ИР. Проведенные исследования объясняли механизм, по которому внутриклеточная растворенная МК может приводить к повышению уровня воспалительных медиаторов, повреждать эндотелий и стенки артерий, инициировать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов в противопоставление ее классическим антиоксидантным свойствам, которые, как правило, ограничены ее внеклеточным эффектом. При этом гипертензию и некоторые другие симптомы МС удавалось блокировать на раннем этапе применением уратснижающих препаратов [6].

Бессимптомная ГУ вносит определенный вклад в повышение риска ССБ. Однако скорректированный по нескольким показателям риск этой патологии при подагре более важен и объективен, чем у пациентов с бессимптомной ГУ. Важную роль отводят микрокристаллическому воспалению, вызванному кристаллами МУН [7–10]. Исследование M. Andres и соавт. (2016) показало, что у пациентов с ГУ и бессимптомным отложением МУН ИБС протекает тяжелее, чем у пациентов с нормоурикемией или с ГУ без отложения кристаллов МУН [11]. Другие авторы получили данные о том, что длительная бессимптомная ГУ часто сопровождается повышением уровня липидов с последующим формированием атеросклеротической бляшки и достоверным уменьшением объема соединительной ткани, что значительно снижает качество последней, дестабилизирует бляшку и может существенно уменьшать просвет сосудов и отрицательно влиять на проходимость артерий [12, 13].

J. Park и соавт. (2014) провели подробный морфологический анализ с применением поляризационной микроскопии коронарных артерий 55 трансплантированных сердец и в 6 из них визуализировали двоякопреломляющие кристаллы МУН, которые и расценены как важный фактор, запускающий воспалительный процесс в коронарных артериях [14].

В большинстве эпидемиологических исследований изучалась связь ГУ и исходов ССБ [10, 15]. Полученные данные позволили предположить наличие связи ГУ и повышенной распространенности ИБС, ХСН, мерцательной аритмии, инсульта с высокой летальностью с учетом наличия факторов риска сердечно-сосудистой патологии [16–19]. A. Narzand и соавт. (2012) показали, что ГУ связана с сердечной недостаточностью и значительно чаще увеличивается на фоне применения мочегонных средств, являясь маркером неблагоприятного исхода [20]. Анализ подобных исследований также показал, что поправки на факторы риска сердечно-сосудистой патологии часто были неполными, не всегда учитывали ИМТ, курение, злоупотребление алкоголем, ИР и функцию почек. Необходимо признать и тот факт, что повышению уровня МК часто предшествовали АГ, хроническая болезнь почек (ХБП) и МС, а также почечная дисфункция и гиперинсулинемия (ГИ) [21].

Выяснение причинно-следственной связи ГУ и ССБ, которая создает существенные терапевтические трудности и по многим параметрам остается неясной, побудило T. Lyngdoh и соавт. (2012) использовать менделевскую рандомизацию как одну из доказательных баз для уточнения эффекта раз-

### Сведения об авторах:

Фомин Виктор Викторович – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. каф. факультетской терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Морозова Татьяна Евгеньевна – д.м.н., проф., зав. каф. общей врачебной практики ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

### Контактная информация:

Цурко Владимир Викторович – д.м.н., проф. каф. общей врачебной практики ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», проф. каф. факультета терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; e-mail: vvturko@mail.ru

личной комбинации генов, влияющих на обмен уратов, обуславливая различный сердечно-сосудистый исход [22]. Рандомизация по Менделю позволила сравнить пациентов I группы с гиперурикемическими генами, отвечающими за ряд показателей сердечно-сосудистой системы, с пациентами II группы с отсутствием подобных генов. Поскольку распределение генов во время мейоза случайное и не зависит от состояния здоровья пациентов, искажающие факторы должны быть равномерно распределены у пациентов рандомизированного клинического исследования (РКИ), что позволяет избавиться от необходимости статистической поправки и связанной с ней неопределенности, исключая ошибки в принятии решения по причинно-следственной связи [23].

Первые исследования включали варианты гена 9-го члена 2-го семейства переносчиков растворенных веществ (SLC2A9), который кодирует транспортер GLUT-9 и отвечает за изменчивость уровня МК у мужчин до 3,5%, у женщин – до 15% [24]. Исследование A. Parsa и соавт., включившее 516 амбулаторных пациентов малой народности (амиши), представляющих относительно гомогенную популяцию, подтвердило, что ГУ в двух группах пациентов, сопоставимых по полу и возрасту, способствует повышению систолического артериального давления (САД) у пациентов в группе, находящейся на диете с повышенным содержанием соли, тогда как у пациентов на диете с пониженным содержанием соли уровень МК в крови достоверно снижался и не влиял на уровень САД [25]. Исследование с включением 449 пациентов (относительно гомогенная популяция юга Италии) с повышенным уровнем МК в сыворотке крови показало, что ГУ является фактором, способствующим повышению САД, а при ультразвуковом исследовании у большинства из них отмечены признаки атеросклероза сонных артерий [26, 27]. По данным двух исследований (более 68 тыс. пациентов) на основе рандомизации по Менделю, в отличие от предыдущих исследований, авторы не нашли достоверных доказательств причинной связи ГУ и ИБС, с одной стороны, и ГУ и МС – с другой [28, 29].

Важной в изучении этой проблемы является связь ГУ и сердечно-сосудистого исхода. Для изучения причинной связи между ними использовали комбинацию рандомизации по Менделю, основанную на учете показателей генетического риска (ПГР), которые позволяют учитывать значение каждого гена в развитии ГУ. Показательным оказалось исследование (3313 пациентов немецкой когорты LURIC, использование ПГР с полиморфизмом 8 единичных нуклеотидов без плейотропии), которое подтвердило причинную связь со смертью от ССБ и внезапной сердечной смертью [30]. Данные другого исследования по методу поперечного среза (более 3200 пациентов-китайцев с СД 2-го типа, ПГР с полиморфизмом 17 единичных нуклеотидов, из которых 14 генов были исключены, так как оказались плейотропными или с неслучайным распределением) подтвердило причинную связь с диабетической микроангиопатией [31]. Q. Yang и соавт. (исследовано более 50 тыс. пациентов из Европы и США) показали связь ПГР с подагрой [32]. К такому же выводу пришли T. Keenan и соавт. (2016), показав связь ПГР с подагрой [33]. S. Sedaghat и соавт. (2014) отметили отрицательную связь гиперурикемических ПГР, САД и диастолического артериального давления (ДАД), более сильную у пациентов, принимающих мочегонные средства [34]. В развитии ГУ и ССБ, как представляют себе авторы новую гипотезу, лежит общий этиологический фактор, на роль которого претендует ксантиноксидаза (КО). Она синтезирует свободные радикалы кислорода, которые подавляют синтез NO и могут повреждать эндотелий [35]. Гипотеза об увеличении активности КО у лиц с ГУ остается

бездоказательной в эксперименте из-за трудности определения активности фермента в культуре эндотелиальных клеток. Первичная ГУ, по-видимому, является результатом недостаточной адаптации почек к уровню растворенной МК. Однако, как известно, факторы питания способствуют развитию ГУ, повышая активность фермента, который участвует в двух последних этапах синтеза МК. Неблагополучные исходы ССБ обуславливаются скорее повышенной активностью КО, чем уровнем растворенной МК.

L. Scheepers и соавт. (2016) в связи с предложенной гипотезой провели проспективное исследование (2500 европейцев), изучая генные варианты КО, и определили три минорных аллеля, связанных с повышенным риском гипертензии [36]. Несмотря на то что остается неизвестным, активностью каких ферментов управляют указанные аллели, эти авторы через год провели другое пролонгированное исследование (246 пациентов – детей 7 лет), в котором активность КО оценивалась по отношению уровня пуринов к уровню МК, показав достоверную связь ее с АГ [37]. Таким образом, повышение уровня ГУ может быть обусловлено не уровнем растворенной МК, а усиленной активностью КО [38].

## Подагра и высокий риск сердечно-сосудистых болезней

Подагра с многолетней историей и яркой клинической картиной по-прежнему остается актуальной в современном обществе проблемой, связана с частой коморбидной патологией, особенно с поражением сердечно-сосудистой системы и почек. Однако остается неясным, является ли ГУ причиной или следствием кардиоваскулярной патологии, отражая наличие других факторов риска, таких как АГ, дислипидемия, ХБП и СД [39–41].

В последние годы уровень знаний о патофизиологии подагры значительно расширился. В патогенезе подагры важное место отводится кристаллам МУН, которые первично осаждаются в тканях с более низкой температурой и слабой васкуляризацией (сухожилия, связки, отдаленные периферические участки суставов) и без васкуляризации (хрящ ушной раковины) и повышенного трения (область над локтевыми суставами и седалищными буграми). Формирование и отложение кристаллов МУН *in vivo* зависят не только от концентрации МК, pH и температуры среды, но и от степени выраженности и длительности трения и регулируются концентрацией хлорида натрия и присутствием некоторых компонентов соединительной ткани, вероятно, фрагментов протеогликанов [42–44].

ГУ с суставным синдромом на фоне постоянного хронического воспаления при тофусной подагре способствует возникновению ССБ. В ходе крупных эпидемиологических исследований показано, что ГУ и подагра являются независимыми факторами риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений, что не только ухудшает качество жизни, но и серьезно сокращает ее продолжительность [45–47].

Системное воспаление и дисфункция эндотелия – два взаимосвязанных процесса, воздействие которых и есть основа для объяснения влияний ГУ [9]. Кристаллы МУН поглощаются макрофагами, что ведет к образованию провоспалительных цитокинов и хемотаксису нейтрофилов в очаг воспаления и вовлечению синовиальной оболочки. Опсонизация МУН белков приводит к активации Toll-подобных рецепторов типа 2 и 4, инициации воспаления и активации очага воспаления. Развитие хронического воспалительного процесса связано с глубоким иммунным ответом всего организма и переходом локального воспаления в системное [48, 49].



Хроническое системное воспаление вызывает глубокое и необратимое повреждение эндотелия кровеносных сосудов. К числу основных механизмов развития АГ и ССБ при подагре принадлежит связь ИР с повышенной симпатической активностью, обуславливающей антинатрийуретический эффект, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, прессорное действие на стенки сосудов и их спазм, что увеличивает сердечный выброс и приводит к гиперволемии. Гипоталамо-гипофизарная система активируется и под действием лептина при МС с ожирением приводит к гиперсимпатикотонии и гипертензии, часто трудно поддающимся контролю. В результате развивающейся тканевой ишемии увеличивается клеточный распад энергоемкой субстанции аденинтрифосфата до аденозина и ксантина и образованию КО. Под действием последней распад ксантина приводит к гиперпродукции МК и свободных радикалов  $O_2$ , особенно в условиях реперфузии при ишемическом повреждении. В серии проведенных экспериментов на животных показано также, что умеренное повышение уровня МК может вызывать незначительное гломерулотубулярное повреждение, которое, в свою очередь, уже способно активировать ренин-ангиотензиновую систему и повышать АД [50, 51].

Постоянная хроническая боль, сопровождающая хроническую тофусную подагру, способствует прогрессированию сочетанной сердечно-сосудистой патологии и повышает риск фатальных сосудистых осложнений. Тем самым боль не только ухудшает качество жизни, но и серьезно сокращает ее продолжительность [52, 53]. С длительностью подагры увеличивается число сопутствующих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, которые часто доминируют, особенно в пожилом возрасте [54, 55].

ГУ вызывает также констрикцию почечных сосудов, коррелирует с активностью ренин-ангиотензиновой системы, участвует в развитии дисфункции эндотелия. Важная роль отводится свободным радикалам при ГУ, которые стимулируют перекисное окисление липидов, ответственное за утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий [6]. Таким образом, ГУ влияет на сосуды различными путями.

По данным американской Национальной программы контроля исследований здоровья и питания NHANES (the National Health and Nutrition Examination Survey), распространенность АГ у пациентов с подагрой и без нее значительно различалась и составила 69,1 и 30,3% соответственно, распространенность абдоминального ожирения – 62,9 против 35,3% соответственно, гипертриглицеридемии – 53,7 против 27,9% соответственно, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – 47,5 против 36,6% соответственно. Отмечена и независимая связь ГУ и увеличения летальности от ССБ независимо от пола [56].

Различные ССБ связаны независимо друг от друга с подагрой и, следовательно, с повышением риска смерти от сердечно-сосудистых катастроф; кроме того, подагра повышает скорректированный риск ишемического инсульта и патологии периферических сосудов [46, 57, 58]. Эти данные нашли подтверждение в исследовании с включением больных хронической тофусной подагрой с высоким уровнем МК в крови, которые показали, что ССБ в 50% и более случаев являлись причиной летальных исходов, и смертность при сердечно-сосудистой патологии достоверно увеличивалась со степенью тяжести подагры [49].

В основе этого осложнения лежит, как правило, хорошо известная ассоциация подагры с ожирением и дислипидемией, а последнюю связывают с ИР и ГИ. Нарушение липидного обмена заключается в гипертриглицеридемии, снижении концентрации ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и увеличении уровней апо- $\beta$  и липопротеида (а), ко-

торые ассоциируются с риском развития атеросклероза и ИБС. Результаты исследования свидетельствуют о повышенном риске инфаркта миокарда у пациентов обоего пола с подагрой после исключения классических факторов риска [58–60]. Е. Krishnan и соавт. (2012) в своих исследованиях показали связь подагры с ХСН [61]. Р. Richette и соавт. (2015), проведя кластерный анализ, показали, что ожирение больных подагрой связано преимущественно с АГ, СД 2-го типа и дислипидемией, тогда как ССБ чаще встречаются у больных, которым назначают большие дозы мочегонных препаратов [62]. С. Куо и соавт. провели подробный анализ больных подагрой, включенных в британскую базу данных, и показали, что риск мерцательной аритмии у этих пациентов увеличен и имеет высокую распространенность – 7,4%; 95% доверительный интервал (ДИ) 7,2–7,6 [63]. К. Chang и соавт. отметили достоверную связь подагры с аортальным стенозом [64].

А. Stack и соавт. провели исследование (основная группа – 1473 пациента с подагрой и ИБС, контрольная группа – 1241 пациент), направленное на изучение причинной связи между ГУ и сердечно-сосудистым исходом с использованием менделевской рандомизации и ППР. Тщательно проведенный анализ не позволил учитывать значение каждого гена в развитии ГУ, и авторы не выявили связи подагры и гиперурикемических ППР с общей и сердечно-сосудистой смертностью [65]. Данные Фремингемского исследования не выявили значительной связи уровня МК в сыворотке и кардиоваскулярной заболеваемости [41].

### Гиперурикемия и современные рекомендации ее коррекции в рутинной клинической практике

Известно, что атеросклероз в своей основе – хроническое воспалительное заболевание, а взаимодействие кристаллов МУН и растворимой МК в крови и синовиальной жидкости выше нормальных величин с различными клетками сустава запускает синтез провоспалительных медиаторов: цитокинов, протеиназ, хемокинов, метаболитов арахидоновой кислоты, оксида азота, участвующих в развитии острого или обострения хронического подагрического артрита и имеющих фундаментальное значение в патогенезе атеросклероза сосудов и его осложнений.

Своевременная уратснижающая терапия необходима с появления первых симптомов, т. е. в большинстве случаев после первого приступа острого подагрического артрита [66]. Правильно подобранная уратснижающая терапия уменьшает частоту обострений подагры и предупреждает их после растворения всех кристаллов, уменьшает размер и количество тофусов, способствует их исчезновению, тем самым улучшая качество жизни пациентов [67]. Отсрочка начала уратснижающей терапии до двух и более приступов может привести к усиленному отложению кристаллов МУН, более трудному их растворению и длительной гиперурикемии, что негативно влияет на сердечно-сосудистую систему и почки [46].

За последние 10 лет методы лечения подагры совершенствовались. На время создания первых рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) число доступных для лечения подагры препаратов было ограниченным, а основным лекарственным средством для уратснижающей терапии считался аллопуринол. С тех пор появились новые, уже зарегистрированные или находящиеся в завершающей стадии разработки препараты, например фебуксостат, пеглотиказа, блокаторы интерлейкина-1, лезинурад [68, 69]. Более того, опубликованы дополнительные сведения

о таких уже широко применяемых препаратах, как колхицин [70] и аллопуринол [71–73], а в исследованиях неоднократно отмечено увеличение смертности от сердечно-сосудистых причин у пациентов с подагрой [49].

Современная ситуация в научно-практической медицине не может ответить на вопрос: какова потребность в клиническом опыте и когда должно быть начато лечение ГУ? R. Akkineni и соавт. (2014) провели исследование с целью создать математическую модель и оценить в сравнительном аспекте две стратегии: лечить аллопуринолом всех бессимптомных пациентов или начинать терапию, как только диагностируются первые симптомы (симптоматическая терапия). В исследовании моделировался гипотетический контингент мужчин в возрасте 50 лет с концентрацией МК 6,0–6,9 мг/дл (357–410 мкмоль/л) и 7,0–7,9 мг/дл (416–470 мкмоль/л) в сыворотке крови, время наблюдения свыше 20 лет. Конечная точка в модели – частота ССБ и связанное с ними отношение летальности. В группе 50-летних мужчин с уровнем МК в крови 357–410 мкмоль/л, которые получали аллопуринол независимо от симптомов, предсказывалось 30% снижение частоты ССБ и 30% снижение смертности по сравнению с пациентами, которым лечили только симптомы подагры. Авторы подтвердили, что представленная модель оказалась наиболее информативной в профилактике ССБ, если лечение проводится, когда концентрация МК превышает 7 мг/дл (416 мкмоль/л) у мужчин и 5 мг/дл (297 мкмоль/л) у женщин [74].

ГУ играет патофизиологическую роль в развитии гипертензии, СД 2-го типа и является независимым фактором риска ССБ [75]. Причинную связь между ними можно изучать, исследуя и эффекты лекарственных средств [21].

J. Lee и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с пограничной гипертензией и микроальбуминурией наблюдалась более высокая концентрация МК по сравнению с пациентами с нормальной альбуминурией [мужчины от 6,5±1,1 мг/дл (387±65 мкмоль/л) и до 6,2±1,1 мг/дл (369±65 мкмоль/л) соответственно;  $p=0,017$ ; женщины 4,8±0,9 мг/дл (286±54 мкмоль/л) против 4,4±0,9 мг/дл (262±54 мкмоль/л);  $p=0,006$ ]. Это доказано на модели с логистическим регрессионным расчетом и включением всех факторов риска ССБ. В группе пациентов с пограничной АГ более высокая плотность распределения концентраций МК связана с более чем в 2 раза высоким риском при наличии микроальбуминурии, по сравнению со 2-й группой мужчин с низкой концентрацией (отношение рисков – OR – 2,12; 95% ДИ 1,16–3,87) и женщин (OR 3,36; 95% ДИ 1,17–9,69) [76]. Данные ряда исследований, в том числе выполненных авторами статьи, подтверждают, что уменьшение массы тела, которое достигается соблюдением диеты или выполнением бариатрических операций, способствует снижению уровня МК в крови. Кроме того, постоянная физическая активность может уменьшать риск смерти, связанный с хронической ГУ, в том числе и у пожилых пациентов [48, 77, 78].

Существует потребность в клиническом опыте и определении временных рамок, когда начинать лечение ГУ. По данным ретроспективных исследований в последние годы, в том числе и «случай-контроль», можно предположить, что аллопуринол в дозе 300 мг/сут и более может улучшить исход ССБ у пациентов с бессимптомной ГУ, что и подтверждено благоприятным воздействием на сердечно-сосудистую систему [79–82]. Однако другие исследования не подтвердили выявленное ранее положительное влияние аллопуринола на клинические проявления ССБ [83].

Эксперты Консенсуса (2018) четко формируют диагностику и поэтапное лечение пациентов с ГУ и высоким сер-

дечно-сосудистым риском, направленное на **I этапе** на снижение уровня МК. Эксперты как Европейского общества кардиологов, так и Европейского общества артериальной гипертензии включили в рутинную клиническую практику измерение концентрации МК в сыворотке крови и приняли считать оптимальным в лечении достижение уровня МК 6 мг/дл (360 мкмоль/л). Основываясь на современных знаниях, эксперты настоящего заключения полагают, что целевым уровнем МК в сыворотке крови следует считать <5 мг/дл (<300 мкмоль/л) у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, включая по крайней мере два из следующих состояний: АГ, СД, дислипидемия, инсульт в недавнем прошлом или инфаркт миокарда, ХБП, и <6 мг/дл (360 мкмоль/л) у пациентов без указанных выше заболеваний.

На **II этапе** стратегии лечения пациентов с ГУ внимание уделяют основным лекарственным препаратам, которые назначаются по поводу сопутствующих заболеваний, увеличивающих частоту ГУ, и могут существенно влиять на уровень МК.

Врачи часто недооценивают ГУ, поэтому эксперты считают, что важным шагом на пути к улучшению лечения ГУ/подагры в рутинной клинической практике на **III этапе** является улучшение приверженности рекомендациям по изменению образа жизни: настоятельно рекомендуется поддержание нормальной массы тела и увеличение физической активности. При высокой концентрации МК следует избегать потребления продуктов, богатых фруктозой, и продуктов животного происхождения с высоким содержанием пуринов, а также приема алкоголя, повышение осведомленности о ГУ и связанных с ней сопутствующих заболеваниях, инструктирование о конкретном наблюдении и лечении этих проблем, а также использование мультидисциплинарного подхода для оптимальной диагностики и стратегии лечения.

На **IV этапе** лечения ГУ рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении ингибитора КО: аллопуринола в качестве уратснижающей терапии первой линии, начальная доза 100 мг/сут с постепенным титрованием препарата до 300–600 мг/сут и до достижения целевого уровня МК. Аллопуринол быстро метаболизируется до оксипуринола и выводится почками. Поэтому доктору всегда следует помнить, что требуется коррекция дозы в зависимости от скорости клубочковой фильтрации.

На **V этапе**, как и на предыдущих, оценивается проводимая терапия. При невозможности достижения целевых значений сывороточной МК пациент должен быть переведен на бензбромарон с аллопуринолом или без него, за исключением пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин. Врачи должны помнить о редких осложнениях такой терапии, которые обычно возникают после 8 нед терапии. Вопрос о назначении аллопуринола можно рассматривать у пациентов с АГ с бессимптомной ГУ, особенно при наличии ССЗ [84].

## Подагра, сердечно-сосудистые болезни и уратснижающая терапия

У пациентов с подагрой необходимо диагностировать сопутствующую патологию, особенно ИБС, ХСН, инсульт, атеросклероз периферических артерий и СД, поскольку доказано, что ГУ и/или подагра – это независимые факторы риска как ССБ, так и многих других заболеваний. Каждый пациент с подагрой должен систематически обследоваться с целью диагностики сопутствующих болезней и факторов кардиоваскулярного риска, включая почечную недостаточность, ИБС, сердечную недостаточность, инсульт,

атеросклероз периферических артерий, ожирение, гиперлипидемия, АГ, СД и курение, что следует считать неотъемлемой частью ведения пациентов в клинической практике [1].

Ввиду высокой частоты сопутствующих заболеваний и связанного с этим частого применения дополнительных препаратов очень важна универсальная и весьма целесообразная рекомендация касательно препарата выбора для купирования приступов, основанная на наличии или отсутствии противопоказаний. Важно учитывать противопоказания при назначении новых препаратов, которые у пациентов с подагрой встречаются часто: более чем у 90% пациентов имелось по крайней мере одно противопоказание к НПВП, а у трети пациентов, которым прописан колхицин, – как минимум одно существенное противопоказание [85]. Применение низких доз колхицина у пациентов с ИБС может снижать частоту большинства серьезных сердечно-сосудистых осложнений [86, 87].

Важна рекомендация как для практикующего врача, так и для пациента о максимально раннем лечении подагры и сопутствующей патологии. Наличие симптомов подагры в молодом возрасте является индикатором ее тяжести и требует раннего начала терапии, которое у пациентов с сопутствующими заболеваниями имеет преимущества, подтвержденные в исследованиях с большим числом участников, когда доказана связь высокого риска рецидива обострений подагры при наличии АГ и ИБС [88, 89].

Уратснижающую терапию рекомендуется начинать с момента установления диагноза у пациентов молодого возраста (<40 лет) или у пациентов с очень высоким уровнем МК в сыворотке крови (>8 мг/дл; 480 мкмоль/л) и/или с такими сопутствующими заболеваниями, как АГ, ИБС, сердечная недостаточность. Пациенты с подагрой должны получать полную информацию и участвовать в принятии решений относительно уратснижающей терапии [1].

Достоверные результаты получены во многих РКИ. D. Feig и соавт. (2008) изучали влияние аллопуринола на АД у подростков с недавно диагностированной гипертонической болезнью (ГБ) и показали, что прием аллопуринола позволял скорректировать у них раннюю ГБ [90]. B. Soletsky и соавт. показали, что нормализация уровня МК в крови устраняет гипертензию у подростков с ожирением [91]. Однако данные РКИ С. McMullan и соавт. (2017) показали, что их не корректно переносить на взрослых: уратснижающие препараты не влияли на уровень АД у взрослых пациентов [92]. И остается неясным, могут ли уратснижающие препараты скорректировать гипертензию у взрослых с длительной ГУ.

Высокая частота ССБ и повышенный риск смерти от них у пациентов с подагрой привел к разработке EULAR рекомендаций по ведению и терапии пациентов с подагрой с позиции лечения ССБ и факторов риска. Даже при том, что отрицательная связь между курением и подагрой не доказана, отказ от курения включен в рекомендации из-за высокого риска ССБ при подагре [1, 93–95].

Лекарства для терапии коморбидной патологии могут влиять на уровень МК. Аспирин в профилактических дозах повышает уровень МК, особенно начало его применения может спровоцировать острый подагрический артрит [96, 97]. Гипотензивная терапия такими препаратами, как бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II (кроме лозартана), тиазидные и петлевые диуретики, повышает риск подагры. При подагре с гипертензией отдают предпочтение блокаторам кальциевых каналов и лозартану, обладающим урикозурическим свойством [98]. Пациентам с сердечной недостаточностью в клинической практике часто назначают

фуросемид, который снижает гиперурикемический эффект аллопуринола, что приводит к повышению концентрации в сыворотке крови оксипуринола [99]. Этот эффект, по-видимому, можно объяснить свойством аллопуринола уменьшать активность КО *in vitro*, который аннулируется при приеме фуросемида [100].

Пациентам с сердечной недостаточностью петлевые диуретики следует назначать в минимально эффективной дозе, отдавая предпочтение спиронолактону, который не влияет на уровень МК [101]. При дислипидемии рекомендуется назначать препараты, которые понижают уровень МК в крови [102, 103]. ССБ, а не мочегонные средства, могут увеличивать частоту побочных кожных реакций на аллопуринол. Исследование, проведенное в Тайване, показало, что ССБ способны повышать гиперчувствительность к аллопуринолу, а связь с приемом диуретиков не подтверждена [104]. Несколько исследователей сходятся в том, что подагра – фактор риска смерти, в частности, смерти от сердечно-сосудистых причин [49, 105, 106].

Исследования по изучению раннего начала уратснижающей терапии свидетельствуют о положительном влиянии ингибиторов КО на состояние сердечно-сосудистой системы [35, 107]. В ходе рандомизированного перекрестного исследования при применении ингибиторов КО у пациентов со стабильной стенокардией повышалась толерантность к физической нагрузке [108]. Исследования последних лет убедительно свидетельствуют, что аллопуринол может снижать заболеваемость и смертность пациентов с застойной сердечной недостаточностью и подагрой; более того, применение аллопуринола связано со снижением риска инфаркта миокарда приблизительно на 20% [79, 109, 110].

Имеются исследования и с противоположной точкой зрения; например, недавнее рандомизированное исследование не подтвердило данный положительный эффект у пациентов с сердечной недостаточностью и ГУ без подагры [84], как и исследование V. Kok и соавт. (2014) также не подтвердило, что прием аллопуринола снижает риск инфаркта миокарда [83].

Раннее начало терапии пациентов с сопутствующими заболеваниями имеет преимущества, подтвержденные исследованием большой группы пациентов с подагрой, в ходе которого доказана связь высокого риска рецидива обострений подагры при гипертензии, ИБС и ХБП [88].

Таким образом, на настоящий момент важен итоговый вывод, который свидетельствует о том, что данные большинства экспериментальных и клинко-эпидемиологических исследований подтверждают связь ГУ и сердечно-сосудистых болезней, которая сохраняется даже при постоянном контроле всех их коррегируемых факторов риска. Поэтому не вызывает сомнений необходимость тщательно контролировать высокий риск сердечно-сосудистых болезней у пациентов как с бессимптомной ГУ, так и с подагрой, продолжать поиск новых терапевтических мишеней, контролировать и влиять на них, что может дать врачам широкого терапевтического профиля новые современные инструменты и подходы к оценке ГУ и позволит на современном этапе снизить частоту кардиоваскулярной патологии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

*В.В. Цурко являлся руководителем Российской наблюдательной не интервенционной программы «Оценка частоты назначения адекватной терапевтической дозы аллопуринола в рутинной клинической практике», выполненной под эгидой РООИ «Здоровье человека» (2018–2019).*



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2016; doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136–41. doi: 10.1002/art.30520
- Lin KC, Lin HY, Chou R. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J Rheumatol*. 2000;27(6):1501–5.
- Simkin PA. The pathogenesis of podagra. *Ann Intern Med*. 1977;86:230–3.
- Компания «ЭГИС» собрала статистику о распространенности гиперурикемии в сочетании с артериальной гипертензией и сопутствующими заболеваниями среди российских пациентов. *Поликлиника. Спецвыпуск*. 2017;(4):16. [EGIS collected statistics on the prevalence of hyperuricemia in combination with arterial hypertension and comorbidities among Russian patients. *Polyclinika. Spetsvyпуск*. 2017;(4):16 (In Russ.)].
- Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, Lan HY, Kivlighn S, Johnson RJ. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001;38(5):1101–6.
- Perez-Pozo SE, Schold J, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ, Lillo JL. Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(3):454–61.
- DeBosch BJ, Kluth O, Fujiwara H, Schurmann A, Moley K. Early-onset metabolic syndrome in mice lacking the intestinal uric acid transporter SLC2A9. *Nat Commun*. 2014;5:4642. doi: 10.1038/ncomms5642
- Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1811–21. doi: 10.1056/NEJMra0800885
- Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, Jansen TL, Nuki G, Pascual E, Punzi L, So AK, Bardin T. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(11):654–61. doi: 10.1016/j.jare.2017.04.008
- Andres M, Quintanilla MA, Sivera F, Sanchez-Paya J, Pascual E, Vela P, Ruiz-Nodar JM. Silent monosodium urate crystal deposits are associated with severe coronary calcification in asymptomatic hyperuricemia: an exploratory study. *Arthritis Rheum*. 2016;68(6):1531–9. doi: 10.1002/art.39581
- Saito Y, Nakayama T, Sugimoto K, Fujimoto Y, Kobayashi Y. Relation of lipid content of coronary plaque to level of serum uric acid. *Am J Cardiol*. 2015;116(9):1346–50. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.059
- Ando K, Takahashi H, Watanabe T, Daidoji H, Otaki Y, Nishiyama S, Arimoto T, Shishido T, Miyashita T, Miyamoto T, et al. Impact of serum uric acid levels on coronary plaque stability evaluated using integrated backscatter intravascular ultrasound in patients with coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(8):932–9. doi: 10.5551/jat.33951
- Park JJ, Roudier MP, Soman D, Mokadam NA, Simkin PA. Prevalence of birefringent crystals in cardiac and prostatic tissues, an observational study. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005308. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005308
- Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, Manolis AJ, Perez-Ruiz F, Mancia G. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015;33(9):1729–41. doi: 10.1097/HJH.0000000000000701
- Zhao G, Huang L, Song M, Song Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2013;231(1):61–8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.023
- Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, Fukui K, Umezawa S, Onishi Y, Kunishima T, Hibi K, Terashima M, Michishita I. Correlations between serum uric acid and coronary atherosclerosis before and during statin therapy. *Coron Artery Dis*. 2014;25(4):343–8. doi: 10.1097/MCA.0000000000000084
- Tamariz L, Hernandez F, Bush A, Palacio A, Hare JM. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2014;11(7):1102–8. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.04.003
- Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(7):885–92. doi: 10.1002/art.24612
- Harzand A, Tamariz L, Hare JM. Uric acid, heart failure survival, and the impact of xanthine oxidase inhibition. *Congest Heart Fail*. 2012;18(3):179–82. doi: 10.1111/j.1751-7133.2011.00262.x.
- Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricemia: an updated on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017;15:123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9
- Lyngdoh T, Vuistiner P, Marques-Vidal P, Rousson V, Waeber G, Vollenweider P, Bochud M. Serum uric acid and adiposity: deciphering causality using a bidirectional Mendelian randomization approach. *PLoS One*. 2012;7(6):e39321. doi: 10.1371/journal.pone.0039321
- Nitsch D, Molokhia M, Smeeth L, DeStavola BL, Whittaker JC, Leon DA. Limits to causal inference based on Mendelian randomization: a comparison with randomized controlled trials. *Am J Epidemiol*. 2006;163(5):397–403. doi: 10.1093/aje/kwj062
- Doring A, Gieger C, Mehta D, Gohlke H, Prokisch H, Coassin S, Fischer G, Henke K, Klopp N, Kronenberg F, et al. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet*. 2008;40(4):430–6. doi: 10.1038/ng.107
- Parsa A, Brown E, Weir MR, Fink JC, et al. Genotype-based changes in serum uric acid affect blood pressure. *Kidney Int*. 2012;81(5):502–7. doi: 10.1038/ki.2011.414
- Mallamaci F, Testa A, Leonardi D, Tripepi R, Pisano A, Spoto B, Sanguedolce MC, Parlongo RM, Tripepi G, Zoccali C. A polymorphism in the major gene regulating serum uric acid associates with clinic SBP and the white-coat effect in a family-based study. *J Hypertens*. 2014;32(8):1621–8. doi: 10.1097/HJH.0000000000000224
- Mallamaci F, Testa A, Leonardi D, Tripepi R, Pisano A, Spoto B, Sanguedolce MC, Parlongo RM, Tripepi G, Zoccali C. A genetic marker of uric acid level, carotid atherosclerosis, and arterial stiffness: a family-based study. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(2):294–302. doi: 10.1038/ki.2011.414
- Palmer TM, Nordestgaard BG, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Davey Smith G, Lawlor DA, Timpson NJ. Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: Mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ*. 2013;347:f4262. doi: 10.1136/bmj.f4262
- McKeigue PM, Campbell H, Wild S, Vitart V, Hayward C, Rudan I, Wright AF, Wilson JF. Bayesian methods for instrumental variable analysis with genetic instruments ('Mendelian randomization'): example with urate transporter SLC2A9 as an instrumental variable for effect of urate levels on metabolic syndrome. *Int J Epidemiol*. 2010;39(3):907–18. doi: 10.1093/ije/dyp397
- Kleber ME, Delgado G, Grammer TB, Silbernagel G, Huang J, Kramer BK, Ritz E, Marz W. Uric acid and cardiovascular events: a Mendelian randomization study. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(11):2831–8. doi: 10.1681/ASN.2014070660
- Yan D, Wang J, Jiang F, et al. A causal relationship between uric acid and diabetic macrovascular disease in Chinese type 2 diabetes patients: a Mendelian randomization analysis. *Int J Cardiol*. 2016;214:194–9. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.206
- Yang Q, Kottgen A, Dehghan A, Smith AV, Glazer NL, Chen MH, Chasman DI, Aspelund T, Eiriksdottir G, Harris TB, et al. Multiple genetic loci influence serum urate levels and their relationship with gout and cardiovascular disease risk factors. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3(6):523–30. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.109.934455
- Keenan T, Zhao W, Rasheed A, Ho WK, Malik R, Felix JF, Young R, Shah N, Samuel M, Sheikh N, et al. Causal assessment of serum urate levels in cardiometabolic diseases through a Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(4):407–16. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.086
- Sadeghat S, Pazoki R, Uitterlinden AG, Hofman A, Stricker BH, Ikram MA, Franco OH, Dehghan A. Association of uric acid genetic risk score with blood pressure: the Rotterdam study. *Hypertension*. 2014;64(5):1061–6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03757Hypertension
- Higgins P, Dawson J, Lees KR, McArthur K, Quinn TJ, Walters MR. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease:

- a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther.* 2012;30(4):217-26. doi:10.1111/j.1755-5922.2011.00277.x
36. Scheepers LE, Wei FF, Stolarz-Skrzypek K, Malyutina S, Tikhonoff V, Thijs L, Salvi E, Barlassina C, Filipovsky J, Casiglia E, et al. Xanthine oxidase gene variants and their association with blood pressure and incident hypertension: a population study. *J Hypertens.* 2016;34(11):2147-54. doi:10.1097/HJH.0000000000001077
  37. Scheepers LE, Boonen A, Pijnenburg W, Bierau J, Staessen JA, Stehouwer CD, Thijs C, Arts IC. Associations of plasma uric acid and purine metabolites with blood pressure in children: the KOALA Birth Cohort Study. *J Hypertens.* 2017;35(5):982-93. doi: 10.1097/HJH.0000000000001270
  38. Schmitz B, Brand SM. Uric acid and essential hypertension: the endothelial connection. *J Hypertens.* 2016;34(11):2138-9. doi: 10.1097/HJH.0000000000001109
  39. Hootman JM, Helmick CG. Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations. *Arthritis Rheum.* 2006;54:226-9. doi: 10.1002/art. 21562
  40. Kuo CF, Luo SF. Gout: risk of premature death in gout unchanged for years. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(4):200-1. doi: 10.1038/nrrheum.2017.27
  41. 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(1):7-13. doi: 10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003
  42. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest.* 2010;120:1791-9. doi: 10.1172/JCI42344
  43. Rock KL, Kataoka H, Lai JJ. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:13-23. doi: 10.1038/nrrheum.2012.143
  44. Kumar HKVS, Marwaha V. Chronic Tophaceous Gout. *Int J Med Health Sci.* 2012;1(1):31-2.
  45. Liu SC, Xia L, Zhang J, et al. Gout and risk of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS ONE.* 2015;10:e0134088.
  46. Clarson LE, Hider SL, Belcher J, et al. Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the UK clinical practice research datalink. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:642-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205252
  47. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation.* 2007;116:894-900. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703389
  48. Егоров И.В., Хитрик Н.М., Цурко В.В. Функциональное состояние нейтрофилов у пожилых больных хроническим подагрическим артритом в стадии обострения. *Клиническая геронтология.* 2008;(9):70-1 [Egorov IV, Khitrik NM, Tsurko VV. Functional state of neutrophils in elderly patients with chronic gouty arthritis in the acute stage. *Clinical Gerontology.* 2008;(9):70-1 (In Russ.)].
  49. Perez-Ruiz F, Martinez-Indart L, Carmona L, Herrero-Beites AM, Pijoan JJ, Krishnan E. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):177-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202421
  50. Edwards NL. The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease. *Clev Clin J Med.* 2008;75:13-6. doi:10.3949/ccjm.75.suppl5.s13
  51. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension.* 2003;41:1183-90. doi: 10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5
  52. Briggs AM, Cross MJ, Hoy DG, et al. Musculoskeletal Health Conditions Represent a Global Threat to Healthy Aging: A Report for the 2015 World Health Organization World Report on Ageing and Health. *Gerontologist.* 2016;56(Suppl 2):S243-255. doi: 10.1093/geront/gnw002
  53. Clauw DJ. Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s). *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29(1):6-19. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.024
  54. Цурко В.В., Егоров И.В., Елисеева М.В. Подагра у пожилых пациентов, связь с коморбидностью. *Практикующий врач сегодня.* 2013;(1):2-8 [Tsurko VV, Egorov IV, Elisееva MV. Gout in elderly patients, association with comorbidity. *Practicing Doctor Today.* 2013;(1):2-8 (In Russ.)].
  55. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):210-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206410
  56. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):109-15. doi: 10.1002/art.22466
  57. Clarson LE, Hider SL, Belcher J, et al. Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the UK clinical practice research datalink. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:642-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205252
  58. Елисеев М.С., Новикова А.М. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии. *Терапевтический архив.* 2019;91(5):120-8 [Eliseev MS, Novikova AM. Comorbidity in gout and hyperuricemia: prevalence, causes, prospects of urate lowering therapy. *Therapeutic Archive.* 2019;91(5):120-8 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000232
  59. Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2688-96. doi: 10.1002/art.22014
  60. De Vera MA, Rahman MM, Bhole V, Kopec JA, Choi HK. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1162-4. doi: 10.1136/ard.2009.122770
  61. Krishnan E. Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. *BMJ Open.* 2012;2(1):e000282. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000282
  62. Richette P, Latourte A, Bardin T. Cardiac and renal protective effects of urate-lowering therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(suppl 1):i47-i50. doi: 10.1093/rheumatology/keu432
  63. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Impact of gout on the risk of atrial fibrillation. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(4):721-8. doi: 10.1093/rheumatology/kev418
  64. Chang K, Yokose C, Tenner C, Oh C, Donnino R, Choy-Shan A, Pike VC, Shah BD, Lorin JD, Krasnokutsky S, et al. Association between gout and aortic stenosis. *Am J Med.* 2017;130(2):230.e1-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.09.005
  65. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, Cronin CJ, Abdalla AA, Kiernan TJ, Murthy BV, Hegarty A, Hannigan A, Nguyen HT. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM.* 2013;106(7):647-58. doi: 10.1093/qjmed/hct083
  66. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1540-8. doi: 10.1002/art.24209
  67. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005;353:2450-61. doi: 10.1056/NEJMoa050373
  68. Diaz-Torné C, Perez-Herrero N, Perez-Ruiz F. New medications in development for the treatment of hyperuricemia of gout. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27:164-9. doi:10.1097/BOR.0000000000000146
  69. Edwards NL, So A. Emerging therapies for gout. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40:375-87. doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.013
  70. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1060-8. doi: 10.1002/art.27327
  71. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum.* 2011;63:412-21. doi: 10.1002/art.30119
  72. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2529-36. doi: 10.1002/art.34488
  73. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:4134-9. doi: 10.1073/pnas.0409500102



74. Akkineni R, Tapp S, Tosteson ANA, et al. Treatment of asymptomatic hyperuricemia and prevention of vascular disease: a decision analytic approach. *J Rheumatol*. 2014;41(4):739-48. doi: 10.3899/jrheum.121231
75. Abeles AM. Hyperuricemia, gout, and cardiovascular disease: an update. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(3):13. doi: 10.1007/s1192601504952
76. Lee JE, Kim YG, Choi YH, et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension*. 2006;47(5):962-7. doi: 10.1161/01.HYP.0000210550.97398x2
77. Dalbeth N, Chen P, White M, et al. Impact of bariatric surgery on serum urate targets in people with morbid obesity and diabetes: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:797-802. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203970
78. Chen JH, Wen CP, Wu SB, et al. Attenuating the mortality risk of high serum uric acid: the role of physical activity underused. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:2034-42. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205312
79. Grimaldi-Bensouda L, Alperovitch A, Aubrun E, Danchin N, Rossignol M, Abenhaim L, Richette P. Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):836-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202972
80. De Abajo FJ, Gil MJ, Rodriguez A, Garcia-Poza P, Alvarez A, Bryant V, Garcia-Rodriguez LA. Allopurinol use and risk of non-fatal acute myocardial infarction. *Heart*. 2015;101(9):679-85. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306670
81. Larsen KS, Pottgard A, Lindegaard HM, Hallas J. Effect of allopurinol on cardiovascular outcomes in hyperuricemic patients: a cohort study. *Am J Med*. 2016;129(3):299-306. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.11.003
82. Zhang J, Dierckx R, Mohee K, Clark AL, Cleland JG. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: an updated systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2017;4(1):40-5. doi: 10.1002/ehf2.12112
83. Kok VC, Horng JT, Chang WS, Hong YF, Chang TH. Allopurinol therapy in gout patients does not associate with beneficial cardiovascular outcomes: a population-based matched-cohort study. *PLoS One*. 2014;9(6):e99102. doi: 10.1371/journal.pone.0099102
84. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, et al. Expert consensus for diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J*. 2018;25(5):545-64. doi: 10.5603/CJ.2018.0116
85. Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH, et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *Am J Med*. 2011;124:155-63. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.09.012
86. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:404-10. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027
87. Deftereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, et al. Colchicine treatment for the prevention of bare-metal stent restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1679-85. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.055
88. Rothenbacher D, Primatesta P, Ferreira A, et al. Frequency and risk factors of gout flares in a large population-based cohort of incident gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:973-81. doi: 10.1093/rheumatology/keq363
89. Yamanaka H. Gout and hyperuricemia in young people. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:156-60. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283432d35
90. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300(8):924-32. doi: 10.1001/jama.300.8.924
91. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension*. 2012;60(5):1148-56. doi: 10.1001/jama.300.8.924
92. McMullan CJ, Borgi L, Fisher N, Curhan G, Forman J. Effect of uric acid lowering on renin-angiotensin-system activation and ambulatory BP: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):807-16. doi: 10.2215/CJN.10771016
93. Poudel DR, Karmacharya P, Donato A. Risk of acute gout among active smokers: data from nationwide inpatient sample. *Clin Rheumatol*. 2016;35(12):3015-8. doi: 10.1007/s10067-016-3415-6
94. Gee Teng G, Pan A, Yuan JM, Koh WP. Cigarette smoking and the risk of incident gout in a prospective cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(8):1135-42. doi: 10.1002/acr.22821
95. Wang W, Krishnan E. Cigarette smoking is associated with a reduction in the risk of incident gout: results from the Framingham Heart Study original cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(1):91-5. doi: 10.1093/rheumatology/keu304
96. Yu TF, Gutman AB. Study of the paradoxical effects of salicylate in low, intermediate and high dosage on the renal mechanisms for excretion of urate in man. *J Clin Invest*. 1959;38(8):1298-315. doi: 10.1172/JCI103905
97. Zhang Y, Neogi T, Chen C, Chaisson C, Hunter DJ, Choi H. Low-dose aspirin use and recurrent gout attacks. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):385-90. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202589
98. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodriguez LA. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ*. 2012;344:d8190. doi: 10.1136/bmj.d8190
99. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, Zhang M, Drake J, Frampton C, Chapman PT. Furosemide increases plasma oxypurinol without lowering serum urate – a complex drug interaction: implications for clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(9):1670-6. doi: 10.1093/rheumatology/kes091
100. Knake C, Stamp L, Bahn A. Molecular mechanism of an adverse drug-drug interaction of allopurinol and furosemide in gout treatment. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;452(1):157-62. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.08.068
101. Ramsay LE, Shelton JR, Harrison IR. Plasma uric acid and spironolactone response in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1977;4(2):247-9.
102. Takahashi S, Moriwaki Y, Yamamoto T, Tsutsumi Z, Ka T, Fukuchi M. Effects of combination treatment using anti-hyperuricaemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(6):572-5.
103. Mustard JF, Murphy EA, Ogryzlo MA, Smythe HA. Blood coagulation and platelet economy in subjects with primary gout. *Can Med Assoc J*. 1963;89:1207-11. PMID: 14084698
104. Yang CY, Chen CH, Deng ST, Huang CS, Lin YJ, Chen YJ, Wu CY, Hung SI, Chung WH. Allopurinol use and risk of fatal hypersensitivity reactions: a nationwide population-based study in Taiwan. *JAMA Intern Med*. 2015;175(9):1550-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3536
105. Perez-Ruiz F, Martínez-Indart L, Carmona L, et al. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):177-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202421
106. Bhole V, Krishnan E. Gout and the heart. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40:125-43.
107. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15:435-42.
108. Noman A, Ang DS, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*. 2010;375:2161-7. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60391-1
109. Kelkar A, Kuo A, Frishman WH. Allopurinol as a cardiovascular drug. *Cardiol Rev*. 2011;19:265-71.
110. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, et al. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med*. 2010;170:1358-64. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000282

Поступила 04.12.2018