

## Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии

М.С. Елисеев, А.М. Новикова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

### Аннотация

В настоящее время возрос интерес к связи подагры и асимптоматической гиперурикемии с коморбидными заболеваниями и состояниями, такими как сахарный диабет типа 2, артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые патологии, хроническая болезнь почек и т.д. Проведенные за последние несколько десятилетий исследования свидетельствуют о том, что не только подагра, но и бессимптомное повышение сывороточного уровня мочевой кислоты может значительно ухудшать прогноз у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, также отложение кристаллов моноурата натрия может быть как непосредственной причиной, так и фактором прогрессирования почечной недостаточности. Таким образом, своевременное назначение уратснижающей терапии и достижение целевого уровня мочевой кислоты способно не только повлиять на поражение суставов, но и может существенно замедлить прогрессирование жизнеугрожающих коморбидных состояний.

*Ключевые слова:* подагра, гиперурикемия, мочевая кислота, коморбидность, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, фебуксостат, аллопуринол.

*Для цитирования:* Елисеев М.С., Новикова А.М. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (5): 120–128. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000232

## Comorbidity in gout and hyperuricemia: prevalence, causes, prospects of urate lowering therapy

M.S. Eliseev, A.M. Novikova

V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Nowadays, there is increased interest in the connection of gout and asymptomatic hyperuricemia with comorbid conditions such as diabetes mellitus, cardiovascular diseases, hypertension, chronic kidney disease and other. Studies conducted over the past few decades suggest that not only gout, but also asymptomatic hyperuricemia can significantly worsen the prognosis in patients with cardiovascular diseases, as the deposition of urate crystals can be both an immediate cause and a factor in the progression of renal failure. In that way, the timely appointment of urate-lowering therapy and achieving the target serum uric acid level can not only affect joint damage, but also can significantly slow the progression of life-threatening comorbid conditions.

*Keywords:* gout, hyperuricemia, uric acid, comorbidity, diabetes, cardiovascular disease, metabolic syndrome, febuxostat, allopurinol.

*For citation:* Eliseev M.S., Novikova A.M. Comorbidity in gout and hyperuricemia: prevalence, causes, prospects of urate lowering therapy. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (5): 120–128. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000232

АД – артериальное давление  
АГ – артериальная гипертензия  
ДИ – доверительный интервал  
ЖК – жирные кислоты  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИЛ – интерлейкин  
ИМТ – индекс массы тела  
МК – мочевая кислота  
МС – метаболический синдром  
МУН – моноурат натрия  
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
ОР – относительный риск  
ОШ – отношение шансов

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования  
СД2 – сахарный диабет типа 2  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СН – сердечная недостаточность  
ТГ – триглицериды  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности  
ШГР – шкала генетического риска  
АСО<sub>2</sub> – аконитаза  
АМФ – аденозинмонофосфат  
АСТ – АТФ-цитратлиаза  
ERK – регулируемая внеклеточными сигналами киназа

### Коморбидные состояния при подагре

Помимо «классических» проявлений, связанных непосредственно с поражением суставов, бурс, сухожилий и т. д. и, как правило, являющихся причиной жалоб, с которыми пациент обращается к врачу за помощью, подагра характеризуется высокой частотой сопутствующих заболеваний, прежде всего почек и сердечно-сосудистых заболеваний, а также высокой смертностью, превышающей популяционную [1, 2]. Если при ревматоидном артрите смертность в по-

следние два десятилетия снижается, то при подагре положительной динамики не прослеживается, что отчасти объясняется недостаточным вниманием к сопутствующим заболеваниям [1]. Эти заболевания часто ассоциируются с бессимптомной гиперурикемией и могут возникать задолго до первого приступа подагрического артрита [3]. Данное исследование основано на проспективном анализе Британской научно-исследовательской базы данных Datalink и включало сравнение 39 111 пациентов с подагрой, наблюдаемых как до дебюта заболевания, так и после, и такого же числа лиц

с отсутствием подагры. Чаще, чем в популяции при асимптоматической гиперурикемии (до дебюта подагры), регистрировались сердечно-сосудистые заболевания и болезни почек, гиперлипидемия, гипотиреоз, анемия, псориаз, хронические заболевания легких, остеоартрит, депрессия. При дальнейшем наблюдении, после первого приступа артрита, среднее время до появления новой коморбидности было почти в 3 раза меньше, чем в контрольной группе (43 мес и 111 мес соответственно). Среди коморбидных заболеваний, развивавшихся наиболее часто, были те же сердечно-сосудистые и почечные заболевания, болезни обмена веществ и эндокринопатии. При этом длительное течение подагры отождествлялось с нарастающей аккумуляцией коморбидных заболеваний.

Подагра и асимптоматическая гиперурикемия ассоциируются со всеми компонентами метаболического синдрома (МС) как у мужчин, так и у женщин, а наличие гиперурикемии предшествует развитию его компонентов [4, 5].

Обсуждается связь гиперурикемии и подагры с развитием сахарного диабета типа 2 (СД2). М. Shani и соавт. в когортном исследовании с 10-летним наблюдением 469 947 испытуемых от 40 до 70 лет рассчитывали соотношение шансов развития СД2 среди участников с высоко-нормальным и низконормальным исходным уровнем мочевой кислоты (МК) [6]. Уровни МК в высоко-нормальном диапазоне связаны с повышенным риском развития СД2 среди здоровых женщин по сравнению с низконормальными значениями МК.

В исследовании NHANES III показано, что вероятность наличия СД2 у пациентов с подагрой трехкратно превышает таковую в остальной популяции [33,1%, 95% доверительный интервал (ДИ) 28,8–41,4 и 10,8%, 95% ДИ 9,9–11,8 соответственно] [4]. Проспективные исследования показали, что наличие подагры увеличивает риск СД2, тогда как при СД риск развития подагры снижен, что можно объяснить выраженным урикозурическим эффектом глюкозы [7–9]. Прицельная диагностика СД2, проведенная 195 пациентам с подагрой, позволила выявить нарушения углеводного обмена у 57,4% обследованных, а СД2 – у 34,3% [10].

Более низкая заболеваемость подагрой при СД2 могла бы также частично объяснена частым назначением метформина, который может привести к противовоспалительному эффекту посредством модуляции различных клеточных патогенетических механизмов, включая аденозинмонофосфат (АМФ)-активирующую протеинкиназу, протеинкиназу А и  $\gamma$ -PPAR, и показанном в проспективном исследовании уратснижающим действием препарата [11–13]. Одной из версий, объясняющей снижение сывороточной концентрации МК под действием метформина, может быть влияние препарата на продукцию свободных жирных кислот (ЖК) в печени. Известно, что синтез последних может быть тесно связан с синтезом пуринов *de novo* и как следствие сопровождается увеличением продукции МК [14]. Метформин подавляет продукцию свободных ЖК на 10–30%, и можно предположить, что снижение у больных подагрой сывороточного уровня МК под действием препарата происходит за счет косвенного уменьшения ее продукции [13].

Гипертриглицеридемия выявляется у 53,7% больных (95% ДИ 42,9–64,4), что без малого вдвое больше, чем при

отсутствии подагры – 27,9% (95% ДИ 25,5–30,3); различия показаны и для повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [у 47,4% (95% ДИ 37,2–57,6)] при подагре и у 36,6% пациентов (95% ДИ 34,1–39,1) в ее отсутствии [4]. Доказано, что гиперурикемия является фактором риска гипертриглицеридемии [15]. Одним из возможных механизмов реализации этого может быть синтез триглицеридов (ТГ) через альтернативный путь метаболизма фруктозы: МК, образуемая путем фосфорилирования фруктозы (фруктоза-1-фосфат), потенцирует окислительный стресс в митохондриях (mtROS), что приводит к уменьшению активности аконитазы (АСО<sub>2</sub>), катализирующей реакцию изомеризации цитрата в изоцитрат в цикле Кребса. Как следствие, цитрат накапливается и высвобождается в цитозоль, где он выступает в качестве субстрата для синтеза ТГ путем активации АТФ-цитратлиазы (ACL) и синтеза ЖК [16]. Аналогичным образом, вне связи с фруктозой, происходит индукция МК митохондриальной транслокации никотинамидадениндинуклеотида фосфат (NADPH)-оксидазы, NADPH-оксидазы 4 (Nox4), что приводит к развитию митохондриального окислительного стресса, дисфункции митохондрий и высвобождению цитрата в цитозоль для липогенеза *de novo* и синтезу ТГ [17]. Как растворенная МК, так и ее кристаллы ингибируют АМР-киназу, уменьшая способность ЖК к окислению и приводя к накоплению ТГ [18].

Накапливаются данные и о влиянии гиперурикемии на уровень ХС ЛПНП. Пятилетнее наблюдение за 6476 взрослыми здоровыми японцами в возрасте от 30 до 85 лет показало, что риск повышения ХС ЛПНП на каждый 1 мг/дл (60 мкмоль/л) МК сыворотки составляет 16% у мужчин и 22% у женщин, а изменение уровня МК в процессе наблюдения на каждый 1 мг/дл (60 мкмоль/л) МК сыворотки увеличивало вероятность выявления высоких значений ХС ЛПНП на 71% у мужчин и на 203% у женщин [19]. Среди рассматриваемых факторов именно повышенный уровень МК сыворотки был наиболее весомым.

Недавний мета-анализ, включивший 7 крупных исследований, показал, что подагра ассоциируется с существенным риском развития хронической болезни почек (ХБП)  $\geq$  III стадии [отношение шансов (ОШ) 2,41 (95% ДИ 1,86–3,11)] и нефролитиаза [ОШ 1,77 (95% ДИ 1,43–2,19)]. Распространенность ХБП  $\geq$  III стадии при подагре составила 24% (95% ДИ 19–28), нефролитиаза – 14% (95% ДИ 12–17) [20]. Риск терминальной почечной недостаточности у пациентов с подагрой также был выше [21]. Предполагается, что при низкой кислотности мочи в условиях гиперурикемии создаются оптимальные условия для образования кристаллов моноурата натрия (МУН), стимулирующих NLP3 инфламмасому, и далее, путем активации фермента каспазы-1, к секреции и последующему высвобождению интерлейкина (ИЛ) 1 $\beta$  и ИЛ-18, индуцирующих развитие хронического воспаления, приводящего к повреждению почечных канальцев и формированию тубулоинтерстициального фиброза [22]. Потенциальные механизмы, связанные с кристалл-индуцированным воспалением, а также независимые от кристаллообразования, включают пролиферацию гладкомышечных клеток, ингибцию пролиферации сосудистого эндотелия вкуче со старением клеток, локальную активацию циклооксигеназы-2, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), снижение продукции

Сведения об авторах:

Новикова Александра Михайловна – ст. лаборант ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Контактная информация:

Елисеев Максим Сергеевич – к.м.н., с.н.с. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»; e-mail: elicmax@rambler.ru; тел.: +7(903)590-98-49

НО, индукцию окислительного стресса [22–25]. Другими факторами могут быть артериальная гипертензия (АГ), часто ассоциирующаяся с подагрой, и использование пациентами с подагрой нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [26].

В свою очередь нарушенная функция почек снижает экскрецию уратов с мочой и увеличивает риск подагры. В большой немецкой когорте пациентов с ХБП обнаружено, что тяжесть ХБП отождествляется с ростом числа пациентов с подагрой с 16 до 35,6% в зависимости от показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ; соответственно >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [27].

С подагрой связаны различные заболевания сердца и сосудов, обуславливая высокую сердечно-сосудистую смертность, среди вероятных факторов риска которой, помимо традиционных, рассматриваются гиперурикемия, свойственное неконтролируемой подагре хроническое воспаление и «тяжесть» подагры [28–32]. Если влияние гиперурикемии на сердечно-сосудистый риск у пациентов с асимптоматической гиперурикемией и особенно необходимость ее медикаментозной коррекции до сих пор предмет дискуссий, то при подагре значение гиперурикемии в этом отношении более значимо и менее спорно, предполагая, что важную роль играет кристалл-индуцированное воспаление [33, 34]. Это подтверждают недавно представленные результаты работы F. Perez-Ruiz и соавт. [35]. Проведенный ими анализ динамического наблюдения за когортой из 1193 пациентов с подагрой (длительность наблюдения составила в среднем 48 мес) показал, что при сравнении групп пациентов с достигнутым (<360 мкмоль/л) и недостигнутым (>360 мкмоль/л) целевым сывороточным уровнем МК независимый от других факторов относительный риск (ОР) смерти для группы последних составил 2,39 (95% ДИ 1,64–3,50). Ранее эти же авторы констатировали, что причиной смерти пациентов с подагрой в 60% случаев являются сердечно-сосудистые заболевания, а среди основных факторов риска лишь 5 независимо ассоциировались с неблагоприятным исходом, из них два – некорректируемые (возраст и предшествующие кардиоваскулярные события), из трех других – прием мочегонных препаратов, наличие подкожных тофусов и сывороточный уровень МК в верхнем квартале (два последних относились непосредственно к подагре) [30, 31]. Аналогичная работа, в которой проанализировали причины смерти и развития сердечно-сосудистых катастроф (инфарктов, инсультов) у наблюдаемых в течение 7 лет 251 пациента с подагрой, показала наличие независимого влияния на риск фатальных сердечно-сосудистых событий хронического воспаления и высокого уровня МК сыворотки [32]. Среди отдельных сердечно-сосудистых заболеваний для пациентов с подагрой установлен повышенный риск ишемической болезни сердца (ИБС), включая инфаркт миокарда, причем как у мужчин, так и у женщин с сердечной недостаточностью (СН), связанной и с подагрой, и с асимптоматической гиперурикемией, при этом высокий уровень МК сыворотки является маркером плохого прогноза, существенно увеличиваясь при применении мочегонных препаратов [30, 36–39]. Кумулятивная частота мерцательной аритмии при подагре в 2,5 раза выше [7,42% (95% ДИ 7,18–7,66)], чем в группе контроля [2,83% (95% ДИ 2,67–2,98)] (анализ базы данных Великобритании: 45 378 пациентов с подагрой и 45 378 – сопоставимый по основным параметрам контроль) [40]. Кроме того, недавно подтверждено, что подагра может увеличивать риск ишемического инсульта и атеросклеротического поражения периферических сосудов, а также связана с аортальным стенозом [28, 41].

## Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и почек при подагре

Необходимые теоретические доказательства влияния гиперурикемии на сердечно-сосудистые заболевания были многократно продемонстрированы в опытах на животных моделях. В 2001 и 2003 гг. опубликованы параллельные исследования M. Mazzali и соавт. и T. Nakagawa и соавт., которые путем введения крысам ингибирующей уриказу 2% оксониевой кислоты на фоне гипосоловой диеты индуцировали у них развитие гиперурикемии. Повышение у животных МК сочеталось с развитием АГ и гломерулярной гипертрофии. Очевидность зависимости формирования гломерулярной гипертрофии именно от имеющейся гиперурикемии была доказана при применении аллопуринола и бензбромарона. Оба препарата уменьшали уровень МК, предотвращали гипертрофию клубочка и развитие АГ.

Напротив, применение тиазидных диуретиков, несмотря на нормализацию артериального давления (АД), не предотвращало гиперурикемию и связанную с ней клубочковую гипертрофию, а применение эналаприла способствовало лишь небольшому ее уменьшению. Назначение же крысам лозартана, обладающего урикозурическим эффектом, было более эффективным в сравнении с эналаприлом, тем самым доказав связь повышения АД при гиперурикемии с активацией ренин-ангиотензиновой системы [24, 42]. Чуть позже L.G. Sánchez-Lozada и соавт. провели опыт на крысах, индуцировав у них гиперурикемию путем обогащения их рациона фруктозой (60%) совместно с плацебо [43]. Три группы сравнения составили нормально питающиеся животные + плацебо и получавшие помимо одного из вариантов диеты ингибитор ксантиноксидазы фебуксостат. Исследование длилось 8 нед, фебуксостат крысы получали только в последние 4 нед. Диета с высоким содержанием фруктозы ассоциировалась с гиперурикемией, АГ, а также повышением уровня ТГ и инсулина сыворотки. По сравнению с крысами, получавшими фруктозу и плацебо, у животных, принимавших помимо фруктозы фебуксостат, наблюдалось достоверное снижение сывороточного уровня всех исследуемых показателей крови (МК, ТГ, инсулин) и АД ( $p < 0,05$  для всех показателей). Кроме того, при приеме фруктозы и фебуксостата наблюдалось значительное снижение клубочкового давления, редукция сужения сосудов почек и афферентной артериолярной зоны по отношению к крысам, питающимся фруктозой и плацебо. Прием фебуксостата вместе с плацебо, т. е. при нормоурикемии, не оказывал влияния на исследуемые параметры. Таким образом, нормализация уровня МК сыворотки путем ингибирования ксантиноксидазы корригировала как метаболические, так и гломерулярные гемодинамические и морфологические изменения, свидетельствуя о патогенной роли гиперурикемии в развитии МС. В другой модели гиперурикемия вызывалась путем удаления кишечного глюкозного транспортера 9 (GLUT9), что также приводило к появлению признаков МС и почечному атеросклерозу [44]. Кроме того, гиперурикемия активировала ренин-ангиотензиновую систему, снижая активность синтеза оксида азота, стимулировала пролиферацию гладкомышечных клеток кровеносных сосудов и способствовала развитию инсулинорезистентности. В недавнем исследовании применение фебуксостата в опыте на мышах подавляло индуцированное ангиотензином II повышение АД и развитие фиброза аорты [45]. A. Namai-Takahashi и соавт. давали молодым 8-недельным самцам крыс пищу с нормальным (0,6%) или повышенным количеством (8%) соли, а часть крыс одновременно получали фебуксостат (3 мг/кг/сут) [46]. Потребление соли



увеличивало АД и приводило к гипертрофии кардиомиоцитов и интерстициальному фиброзу в левом желудочке, тогда как потребление фибруксостата уменьшало выраженность этих изменений. При этом фибруксостат не только снижал активность, экспрессию и фосфорилирование ксантиноксидазы, но также ингибировал активность НАДФН-оксидазы, коллагена, трансформирующего фактора роста- $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), ангиотензинпревращающего фермента и рецептора ангиотензина II типа 1, фосфорилирование регулируемой внеклеточными сигналами киназы (ERK).

Исследование биоптатов у 167 пациентов с ХБП  $\geq$  III стадии (расчетная СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) выявило, что после коррективы на возраст, пол, АГ, СД и СКФ, сывороточный уровень МК  $> 7,2$  мг/дл ассоциировался с утолщением стенки почечных сосудов и их гиалинозом, соответствующим артериолопатии [47]. Более того, недавно обнаружено, что у людей гиперурикемия связана с увеличением уровня содержания липидов и уменьшением объема фиброзной оболочки в атеросклеротической бляшке, тем самым увеличивая ее хрупкость и способствуя формированию склонной к разрыву нестабильной бляшки [48, 49]. В другом клиническом исследовании в 6 (10,9%) из 55 эксплантатов коронарных артерий человека, полученных после оперативного лечения, найдены кристаллы МУН, что послужило основанием считать, что их наличие может быть причиной воспаления в коронарных артериях [50]. В этой же статье у 40% пациентов, оперированных по поводу рака предстательной железы, также обнаружены кристаллы МУН.

Связь гиперурикемии с исходами сердечно-сосудистых заболеваний и болезней почек подтверждена крупными эпидемиологическими исследованиями, при этом показана ассоциация между гиперурикемией и увеличением сердечно-сосудистой смертности, СН, мерцательной аритмией и инсультом [34, 51–55]. Недавнее кросс-секционное исследование засвидетельствовало, что ИБС более тяжело протекает у пациентов с асимптоматической гиперурикемией и присутствием депозитов кристаллов МУН в сравнении с пациентами с нормоурикемией и гиперурикемией без формирования депозитов кристаллов [56]. Когортные проспективные исследования показали, что гиперурикемия приводит к повышению АД и определяет большую рефрактерность к гипотензивной терапии, ассоциируется с почечной недостаточностью, СД2 и МС [26, 57–61]. Так как гиперурикемия может быть следствием многих заболеваний и обменных нарушений, являющихся факторами риска сердечно-сосудистого риска, столь впечатляющие результаты могут быть оспорены, и действительно первые данные Фрамингемского исследования не показали независимой роли МК в генезе сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Однако большинство дальнейших работ и данные последнего мета-анализа такую ассоциацию подтвердили, хотя не во всех исследованиях сделаны необходимые поправки в отношении других факторов [курение, индекс массы тела (ИМТ), инсулинорезистентность, функция почек] [52]. Кроме того, не приняты во внимание связанные с гиперурикемией факторы пищевого рациона и влияющие на риск смерти (например, злоупотребление алкоголем). Таким образом, несмотря на то, что гиперурикемия предшествует АГ, ХБП и МС, обратная причинно-следственная связь не может быть исключена полностью. Действительно, легкая почечная дисфункция или гиперинсулинемия, первоначально не выявленные, могли объяснить гиперурикемию. Например, семейные ювенильные гиперурикемические нефропатии ассоциируются с ранним началом подагры или гиперурикемией задолго до развития тяжелой почечной недостаточности. Не поддерживают теорию влияния урикемии на риск сердечно-

сосудистых заболеваний и значительная часть исследований с использованием рандомизации Менделя, которая позволяет сравнить функции сердечно-сосудистой системы у пациентов с наличием и отсутствием генов, ответственных за развитие гиперурикемии (см. таблицу) [15, 33, 62–71].

Альтернативное объяснение наблюдаемых ассоциаций между гипергликемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями может быть опосредовано общим этиологическим фактором, в частности, ксантиноксидазой, активность которой влияет как на продукцию МК, так и сопровождается синтезом свободных радикалов, ингибированием NO, приводя к повреждению эндотелия [72, 73].

Гипотеза, в основе которой мнение, что увеличение активности ксантиноксидазы – более важный механизм влияния на неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы, чем гиперурикемия, пока не может быть доказана из-за сложности ее оценки в живых эндотелиальных клетках.

В соответствии с этой гипотезой L.E. Scheepers и соавт. в когорте из 2500 европейцев нашли три аллельных варианта ксантиноксидазы, которые отождествляются с повышенным риском АГ, но сила ассоциаций была слабой, а роль аллелей в управлении активностью ксантиноксидазы не подтверждена [74]. Те же авторы опубликовали результаты исследования 246 детей, которые свидетельствуют о связи активности ксантиноксидазы с АД, предположив, что именно активность ксантиноксидазы, а не МК в ее растворенной форме, ответственна за повышение АД у лиц с гиперурикемией [75].

Аргументом в защиту теории пагубного влияния МК на сердечно-сосудистую систему и почки могут быть данные некоторых работ, демонстрирующие благоприятные эффекты уратснижающих препаратов, в том числе приведенная выше работа F. Perez-Ruiz и соавт. [35]. Так, ингибирование ксантиноксидазы уменьшает выработку супероксида путем длительного изменения состояния фермента, ограничивает окислительный стресс, изменяет окислительно-восстановительный азотистый баланс, подавляет активацию эндотелиальных клеток и мононуклеарных фагоцитов, воспаление *in vitro* и *in vivo* [76–78].

Одна из лучших по дизайну работ, показавших хороший эффект аллопуринола у пациентов с ИБС, – исследование A. Noman и соавт. [73]. В течение 6 нед 65 пациентов со стенокардией напряжения, средний возраст 64,6 года, принимали аллопуринол либо плацебо. При приеме аллопуринола достоверно изменилось среднее время нагрузки, средняя длительность депрессии сегмента ST и средняя длительность симптомов боли в грудной клетке (для всех – относительно исходного значения). Сравнение с результатами других исследований позволило авторам сделать вывод, что величина антиишемического эффекта аллопуринола (по времени депрессии сегмента ST) была схожей с таковой у антиангинальных препаратов: амлодипина, нитратов, ингибиторов фосфодиэстеразы, ивабрадина, атенолола, ранолозина. Более позднее рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) установило, что высокие дозы аллопуринола (600 мг/сут) способствовали уменьшению массы левого желудочка [79]. В недавнем популяционном исследовании оценивали вероятность развития нефатального инфаркта миокарда у пациентов 40–90 лет с инициированной во время наблюдения терапией аллопуринолом [80]. За время наблюдения зафиксирован 3171 случай инфаркта миокарда, у 0,82% принимавших аллопуринол и у 1,03% – не принимавших. Эффект наблюдался только при приеме высоких доз препарата (300 мг/сут) и длительности терапии  $> 180$  дней. Прием аллопуринола способствовал и вторичной профилактике острого инфаркта миокарда [OR 0,16 (95%

**Рандомизированные исследования Менделя с применением шкалы генетического риска для изучения причинной связи между урикемией и сердечно-сосудистыми исходами**

Автор, год [ссылка]	Инструмент исследования ШПР	Колебания сывороточного уровня МК	Число участников	Популяция	Оценка плеiotропии	Основные результаты
H. Rasheed, 2014 [15]	5 ЕНП уратных транспортеров	2 мг/дл	>70 000	Когорты ARIC и FHS	Нет	Нет причинно-следственной связи с повышением уровня триглицеридов. Высокий уровень триглицеридов связан с гиперурикемией
M.E. Kleber, 2015 [62]	8 ЕНП		3 315	Германия, когорта LURIC	Плеiotропия не выявлена	Ассоциировано с кардиоваскулярной смертностью и ВСС
D. Yan, 2016 [63]	17 ЕНП 14 исключено		СД2 >3 200	Китай, Кросс-секционное	Исключено 14 плеiotропных генов, с измененными связями	Ассоциировано с диабетической макроангиопатией
A.G. Stark, 2009 [64]	10 ЕНП		ССЗ – 1 473 Контрольная группа – 1 241	Германия	Нет	Нет ассоциации с ССЗ
Q. Yang, 2010 [65]	8 ЕНП	6%	>50 000	Европа и Соединенные Штаты Америки	Нет	Ассоциировано с подагрой, но ассоциации с уровнем АД, уровнем глюкозы, ССЗ и ХБП не выявлено
R. Pfister, 2011 [66]	8 ЕНП	2%	СД2 7 504 Контрольная группа – 8 560		Нет ассоциации с ШПР. ЕНП – с погрешностью	Ассоциации с СД не выявлено
K. Hughes, 2013 [67]	5 ЕНП уратных транспортеров	2%	>70 000	Когорты ARIC и FHS	Вероятно, для обоснования наблюдения	Ассоциировано с улучшением функции почек
S. Sedaghat, 2015 [68]	30 ЕНП	4%	5 791	Когорта Rotterdam	Нет	Отрицательная связь с уровнем САД и ДАД, особенно у лиц, принимающих диуретики
I. Sluijs, 2015 [69]	24 локуса		>41 500	Европа, когорты: EOIC DIAGRAM	Плеiotропия для уровня триглицеридов	Ассоциации с СД2 не выявлено
T. Keenan, 2016 [70]	28 ЕНП 14 исключено			Европа, Южная Азия	Исключено 14 плеiotропных генов	Ассоциировано с подагрой. Данные о связи с СД2, ОНМК, СН, повышением уровня САД не получено
J. White, 2016 [71]	31 ЕНП		>166 000 >9 800	17 наблюдаемых когорт, большинство из Великобритании	Мультифакторный анализ менделевской рандомизации	Многофакторный ОШ 1–1.22

*Примечание.* АД – артериальное давление, ВСС – внезапная сердечная смерть, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЕНП – единственный нуклеотидный полиморфизм, МК – мочевая кислота, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ – отношение шансов, САД – систолическое артериальное давление, СД2 – сахарный диабет типа 2, СН – сердечная недостаточность, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ШПР – шкала генетического риска, ХБП – хроническая болезнь почек

ДИ 0,04–0,76)]. В подобном исследовании, проведенном в Дании, в качестве исходов регистрировались случаи инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти и смертности от всех причин у пациентов с гиперурикемией (>6 мг/дл), принимавших и не принимавших аллопуринол. ОР означенных исходов при приеме аллопуринола был достоверно ниже – 0,89 (95% ДИ 0,81–0,97), как и смертности от всех причин – 0,89 (95% ДИ 0,81–0,97) [81]. Ранние крупные эпидемиологические исследования также демонстрируют снижение заболеваемости и смертности у пациентов с подагрой и СН, а также благоприятное влияние на показатели окислительного стресса, кровотока и дилатации плечевой артерии при приеме аллопуринола [72]. Ретроспективный анализ применения аллопуринола, учитывающий все известные прогностические факторы в когорте из 25 090 пациентов с СН, показал снижение риска повторных госпитализаций и смерти [82].

Однако последний обновленный мета-анализ, включивший 8 исследований с 1031 участником, не нашел достоверного влияния терапии ингибиторами ксантиноксидазы на показатели смертности [83]. Также не выявило влияния у пациентов с СН ( $n=253$ ) на смертность и течение СН применение 600 мг/сут аллопуринола в сравнении с плацебо в РКИ продолжительностью 24 нед [84].

Благоприятное влияние на показатели АД приема аллопуринола установлено по данным мета-анализов: снижение при приеме препарата в среднем на 3,3 мм рт. ст. систолического и на 1,3 мм рт. ст. – диастолического АД установлено в анализе V. Agarwal и соавт. (включено 10 работ) [85]. Аллопуринол был достоверно лучше плацебо как для систолического, так и для диастолического АД в другом, более новом анализе, включившем 24 исследования; причем низкие дозы были так же эффективны, как высокие [86]. Применение аллопуринола у подростков может быть эффективно как в случае уже имеющейся гипертензии, так и при превентивном назначении и вновь выявленном повышении АД [87–89]. В одном из этих исследований снижение АД было сопоставимым для аллопуринола в дозе  $\leq 400$  мг/сут и пробенецида в дозе  $\leq 1$  г/сут, достоверно превышая эффект плацебо для каждого из препаратов [88]. Систолическое АД у принимавших уратснижающие препараты подростков 11–17 лет снизилось в среднем на 10,2 мм рт. ст., диастолическое АД – на 9,0 мм рт. ст., тогда как в группе плацебо возросло на 1,6 мм рт. ст. систолическое и на 1,6 мм рт. ст. – диастолическое АД.

В не меньшем числе работ изучали возможности уратснижающей терапии при ХБП. Мета-анализ 19 РКИ 992 пациентов показал небольшое, но статистически значимое увеличение расчетной СКФ, составившее 3,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (95% ДИ 0,16–6,2) у пациентов с III–V стадией ХБП, принимавших аллопуринол на протяжении 4–24 мес [90]. Однако предшествующий ему аналогичный анализ (476 пациентов) не выявил влияния препарата на СКФ при сравнении с контролем, хотя в 3 из 8 включенных в мета-анализ исследованиях прием препарата предотвращал рост уровня креатинина сыворотки, препятствовал прогрессированию ХБП [91].

Более детальный разбор, проведенный в некоторых работах, показал, что более важным, возможно, является не сам факт достоверного снижения уровня урикемии, а достижение или недостижение целевого уровня МК, соответствующего точке насыщения (6,8 мг/дл) [91, 92]. Наиболее объемным является мета-анализ, выполненный X. Su и соавт. на основе 16 исследований с общим числом 1211 пациентов с ХБП, получавших различные уратснижающие препараты (в основном аллопуринол и фебуксостат, в одном случае – пеглотиказа) [93]. Результат показал снижение ОР

развития случаев почечной недостаточности на 55%, сердечно-сосудистых событий на 60%, умеренное снижение протеинурии (на 0,23 стандартные девиации), снижение падения расчетной СКФ на 4,1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год.

Семилетнее рандомизированное исследование 113 пациентов с расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> продемонстрировало, что аллопуринол снижает риск развития почечной недостаточности (начало диализной терапии и/или удвоение уровня креатинина сыворотки и/или снижение СКФ >50%) на 68%, а риск сердечно-сосудистых событий – на 57%, что полностью сопоставимо с данными X. Su и соавт. [92, 93].

Не менее оптимистичными представляются результаты исследований фебуксостата, ингибитора ксантиноксидазы.

К. Tanaka и соавт. провели открытое проспективное рандомизированное исследование у пациентов с ХБП III стадии и гиперурикемией [94]. Терапия фебуксостатом в течение 12 нед привела к значительно большему снижению МК в сыворотке, чем традиционная терапия (–130,87 мкмоль/л vs –17,85 мкмоль/л;  $p<0,001$ ) и уменьшению уровней биомаркеров почечной дисфункции (печеночной формы белка, связывающего ЖК, альбумина и  $\beta$ 2-микроглобулина), в то время как в контрольной группе значения указанных показателей не изменились, предполагая ренопротективный эффект препарата. Последние работы находят этому подтверждение.

Плацебо-контролируемое РКИ, проведенное на 93 пациентах с ХБП, показало, что 6-месячная терапия фебуксостатом даже в низкой дозе (40 мг/сут) способствовала увеличению среднего уровня расчетной СКФ на 10% относительно исходного (с  $31,5 \pm 13,6$  до  $34,7 \pm 13,6$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), в случае приема плацебо СКФ, напротив, снижалась (с  $32,6 \pm 11,6$  до  $28,2 \pm 11,5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [95]. Разница между группами составила в итоге весомые 6,5 (95% ДИ 0,08–12,81) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а число пациентов, у которых снижение СКФ было больше 10% среди тех, кто принимал фебуксостат, оказалось почти в 1,5 раза меньшим в сравнении с принимавшими плацебо [соответственно 17 (38%) из 45 и 26 (54%) из 48,  $p<0,004$ ].

С.Н. Ваек и соавт. сообщили о стабильной на протяжении года расчетной СКФ у пациентов с трансплантацией почки, получающих уратснижающую терапию, независимо от принимаемого препарата (фебуксостат, аллопуринол, бензбромарон), причем прием фебуксостата и аллопуринола отождествлялся, пусть с небольшим и недостоверным статистически, увеличением СКФ, а максимального снижения сывороточного уровня МК удалось добиться при применении фебуксостата [96]. Серьезные нежелательные явления при приеме препаратов не зафиксированы.

Некоторые отличия в эффективности различных уратснижающих препаратов при ХБП отмечены в выполненной на Тайване работе H.W. Chou и соавт. в рамках долгосрочной комплексной программы помощи пациентам с ХБП [97]. Вероятность перехода ХБП в конечную стадию во многом зависела от изменения уровня МК сыворотки (достижения целевого уровня МК), что предопределило различную эффективность отдельных препаратов. Так, снижение прогрессирования ХБП и предотвращение назначения диализа зафиксировано при приеме фебуксостата и бензбромарона, но не аллопуринола.

Появляются данные об эффективном использовании препарата при тяжелой ХБП, соответствующей IV–V стадии. P.A. Juge и соавт. назначали фебуксостат пожилым пациентам (средний возраст  $70,2 \pm 11,8$  года) с подагрой и расчетной СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, из которых у 31 пациента имелось хроническое поражение сосудов почек, у 18 – трансплантация почки [98]. Суточная доза фебуксостата колебалась от 40 до 120 мг, большинство (75%) принимали препарат в дозе 80 мг/сут,



минимальная длительность приема составила 3 мес. Снижение сывороточного уровня МК сыворотки коррелировало с увеличением СКФ и уменьшением протеинурии, у 58% пациентов функция почек либо улучшилась, либо не изменилась.

## Заключение

Несмотря на вышеизложенное, ограниченное число РКИ, посвященных коррекции гиперурикемии при ХБП и сердечно-сосудистых заболеваниях, не позволяет сделать

безапелляционный вывод об абсолютных показаниях к назначению уратснижающих препаратов пациентам с бессимптомной гиперурикемией. Тем не менее имеющаяся на настоящий момент доказательная база, наличие в арсенале пула эффективных уратснижающих препаратов предопределяет необходимость рассматривать гиперурикемию как фактор реально модифицируемый и потому проблему его нивелирования потенциально решаемой.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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
- 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. PMID: 10391820
- 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
- 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
- Cicero AFG, Fogacci F, Giovannini M, et al. Serum uric acid predicts incident metabolic syndrome in the elderly in an analysis of the Brisighella Heart Study. *Sci Rep.* 2018;8(1):11529. doi: 10.1038/s41598-018-29955-w
- Shani M, Vinker S, Dinour D, Leiba M, Twig G, Holtzman EJ, Leiba A. High Normal Uric Acid Levels Are Associated with an Increased Risk of Diabetes in Lean, Normoglycemic Healthy Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Oct;101(10):3772-8. doi: 10.1210/jc.2016-2107
- Rho YH, Lu N, Peloquin CE, Man A, Zhu Y, Zhang Y, Choi HK. Independent impact of gout on the risk of diabetes mellitus among women and men: a population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):91-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205827
- Pan A, Teng GG, Yuan JM, Koh WP. Bidirectional association between diabetes and gout: the Singapore Chinese Health Study. *Sci Rep.* 2016; 6:25766. doi: 10.1038/srep25766
- Lytvyn Y, Skrtic M, Yang GK, Yip PM, Perkins BA, Cherney DZ. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308(2):F77-83. doi: 10.1152/ajprenal.00555.2014
- Елисеев М.С., Барскова В.Г. Нарушения углеводного обмена при подагре: частота выявления и клинические особенности. *Терапевтический архив.* 2010;82(5):50-4 [Eliseev MS, Barskova VG. Carbohydrate metabolic disturbances in gout: Detection rate and clinical features. *Therapeutic Archive.* 2010;82(5):50-4 (In Russ.)].
- Agrawal NK, Kant S. Targeting inflammation in diabetes: newer therapeutic options. *World J Diabetes.* 2014;5(5):697-710. doi: 10.4239/wjd.v5.i5.697
- Chen W, Liu X, Ye S. Effects of metformin on blood and urine proinflammatory mediators in patients with type 2 diabetes. *J Inflamm (Lond).* 2016;13:34. doi: 10.1186/s12950-016-0142-3
- Барскова В.Г., Елисеев М.С., Кудяева Ф.М. и др. Влияние метформина на течение подагры и инсулинорезистентность. *Клиническая медицина.* 2009;87(7):41-6 [Barskova VG, Eliseev MS, Kudyaeva FM, Aleksandrova EN, Volkov AV, Nasonova VA, Nasonov EL. Effect of metformine on the clinical course of gout and insulin resistance. *Clinical medicine.* 2009;87(7):41-6 (In Russ.)].
- Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, et al. Effects of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism.* 1998;47:929-33. doi: 10.1016/S0026-0495(98)90346-8
- Rasheed H, Hughes K, Flynn TJ, Merriman TR. Mendelian randomization provides no evidence for a causal role of serum urate in increasing serum triglyceride levels. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014;7(6):830-7. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000556
- Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013;62:3307-15. doi: 10.2337/db12-1814
- Lanaspa MA, Sánchez-Lozada LG, Choi Y-J, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J Biol Chem.* 2012; 287:40732-44. doi: 10.1074/jbc.M112.399899
- Cicerchi C, Li N, Kratzer J, et al. Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids. *FASEB J.* 2014;28:3339-50. doi: 10.1096/fj.13-243634
- Kuwabara M, Borghi C, Cicero AF, et al. Elevated Serum Uric Acid Increases Risks for Developing High LDL Cholesterol and Hypertriglyceridemia: A Five-Year Cohort Study in Japan. *Int J Cardiol.* 2018;261:183-8. doi: 10.5603/CJ.2018.0116
- Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):90. doi: 10.1186/s13075-015-0610-9
- Yu KH, Kuo CF, Luo SF, et al. Risk of endstage renal disease associated with gout: a nationwide population study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):R83. doi: 10.1186/ar3806
- William F. Finn. Kidney Disease and Gout: The Role of the Innate Immune System. *Open Urology & Nephrology J.* 2016;9(Suppl 1:M3):12. doi: 10.2174/1874303X01609010012
- Kang DH, Chen W. Uric acid and chronic kidney disease: new understanding of an old problem. *Semin Nephrol.* 2011;31:447-552.
- Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension.* 2001;38:1101-6.
- Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2888-97.
- Li L, Yang C, Zhao Y, Zeng X, Liu F, Fu P. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease? A systematic review and metaanalysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol.* 2014;15:122. doi: 10.1186/1471-2369-15-122
- Jing J, Kielstein JT, Schultheiss UT, Sitter T, Titze SI, Schaeffner ES, McAdams-DeMarco M, Kronenberg F, Eckardt KU, Kottgen A. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(4):613-21. doi: 10.1093/ndt/gfu352
- 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(4):642-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205252
- Clarson LE, Chandratte P, Hider SL, et al. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(3):335-43. doi: 10.1177/2047487313514895
- Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation.* 2007;116(8):894-900. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703389

31. Perez-Ruiz F, Martinez-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
32. Елисеев М.С., Денисов И.С., Маркелова Е.И., Глухова С.И., Насонов Е.Л. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования. *Терапевтический архив*. 2017; 89(5):10-9 [Eliseev MS, Denisov IS, Markelova EI, Glukhova SI, Nasonov EL. Independent risk factors for severe cardiovascular events in male patients with gout: Results of a 7-years prospective study. *Therapeutic Archive*. 2017;89(5):10-9 (In Russ.)]. doi:10.17116/terarkh201789510-19
33. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Medicine*. 2017; 15:123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9
34. 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
35. Perez-Ruiz F, et al. Failure to Reach Serum Urate Target Is Associated with Elevated Mortality in Gout. *Arthritis Rheum*. ABSTRACT SUPPLEMENT. 2018;70(S9):954-5.
36. 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
37. 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
38. 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
39. 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
40. 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
41. Chang K, Yokose C, Tenner C, 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
42. Nakagawa T, Mazzali M, Kang D-H, et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. *Am J Nephrol*. 2003;23:2-7. doi: 10.1159/000066303
43. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista-García P, et al. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;294(4):F710-8. doi: 10.1152/ajprenal.00454.2007
44. 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
45. Kondo M, Imanishi M, Fukushima K, et al. Xanthine Oxidase Inhibition by Febuxostat in Macrophages Suppresses Angiotensin II-induced Aortic Fibrosis. *Am J Hypertens*. 2018 Oct 23. doi: 10.1093/ajh/hpy157 [Epub ahead of print.]
46. Namai-Takahashi A, Sakuyama A, Nakamura T, et al. Xanthine oxidase inhibitor, febuxostat ameliorates the high salt intake-induced cardiac hypertrophy and fibrosis in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Hypertens*. 2018 Oct 1. doi: 10.1093/ajh/hpy143
47. Kohagura K, Kochi M, Miyagi T, et al. An association between uric acid levels and renal arteriopathy in chronic kidney disease: a biopsy-based study. *Hypertens Res*. 2013;36:43-9. doi: 10.1038/hr.2012.135
48. Saito Y, Nakayama T, Sugimoto Y, 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
49. 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
50. 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
51. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015;33(9):1729-41. Discussion 1741. doi: 10.1097/HJH.0000000000000701
52. 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
53. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, et al. 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.000000000000084
54. 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
55. 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.
56. Andres M, Quintanilla MA, Sivera F, et al. Silent monosodium urate crystal deposits are associated with severe coronary calcification in asymptomatic hyperuricemia: an exploratory study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(6):1531-9. doi: 10.1002/art.39581
57. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(1):102-10. doi: 10.1002/acr.20344
58. Viazzi F, Rebora P, Giussani M, et al. Increased serum uric acid levels blunt the antihypertensive efficacy of lifestyle modifications in children at cardiovascular risk. *Hypertension*. 2016;67(5):934-40. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06852
59. Cicero AF, Rosticci M, Fogacci F, Grandi E, D'Addato S, Borghi C. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects. *Eur J Intern Med*. 2017;37:38-42. doi: 10.1016/j.ejim.2016.07.026
60. Lv Q, Meng XF, He FF, Chen S, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013;8(2):e56864. doi: 10.1371/journal.pone.0056864
61. Yu TY, Jee JH, Bae JC, et al. Serum uric acid: a strong and independent predictor of metabolic syndrome after adjusting for body composition. *Metabolism*. 2016;65(4):432-40. doi: 10.1016/j.metabol.2015.11.003
62. 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.
63. Yan D, Wang J, Jiang F, Zhang R, Wang T, Wang S, Peng D, He Z, Chen H, Bao Y, 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.
64. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, Cronin CJ, Abdalla AA, Kiernan TJ, Murthy BV, Hegarty A, Hannigan A, Nguyen HT. Independent and joint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*. 2013;106(7):647-58.
65. 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.
66. Pfister R, Barnes D, Luben R, Forouhi NG, Bochud M, Khaw KT, Wareham NJ, Langenberg C. No evidence for a causal link between uric acid and type 2 diabetes: a Mendelian randomization approach. *Diabetologia*. 2011;54(10):2561-9.
67. Hughes K, Flynn T, de Zoysa J, Dalbeth N, Merriman TR. Mendelian randomization analysis associates increased serum urate, due to genetic variation in uric acid transporters, with improved renal function. *Kidney Int*. 2014;85(2):344-51.
68. Sedaghat 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.



69. Sluijs I, Holmes MV, van der Schouw YT, Beulens JW, Asselbergs FW, Huerta JM, Palmer TM, Arriola L, Balkau B, Barricarte A, et al. A Mendelian randomization study of circulating uric acid and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2015;64(8):3028-36.
70. 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.
71. White J, Sofat R, Hemani G, Shah T, Engmann J, Dale C, Shah S, Kruger FA, Giambartolomei C, Swerdlow DI, et al. Plasma urate concentration and risk of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(4):327-36.
72. 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
73. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*. 2010;375(9732):2161-7. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60391-1
74. Scheepers LE, Wei FF, Stolarz-Skrzypek K, 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
75. Scheepers LE, Boonen A, Pijnenburg W, et al. 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
76. Nomura J, Busso N, Ives A, et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice. *Sci Rep*. 2014;4:4554. doi: 10.1038/srep04554
77. Kelley EE. A new paradigm for XOR-catalyzed reactive species generation in the endothelium. *Pharmacol Rep*. 2015;67:669-74. doi: 10.1016/j.phar ep.2015.05.004
78. Kushiyama A, Nakatsu Y, Matsunaga Y, et al. Role of Uric Acid Metabolism-Related Inflammation in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome Components Such as Atherosclerosis and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:8603164. doi: 10.1155/2016/8603164
79. Rekhraj S, Gandy SJ, Szejewski BR, et al. High-dose allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:92632. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.066
80. de Abajo FJ, Gil MJ, Rodriguez A, et al. Allopurinol use and risk of non-fatal acute myocardial infarction. *Heart*. 2015;101:67985. 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;129:299306 e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.11.003
82. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, Pilote L. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med*. 2010;170:1358-64. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000282
83. 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 Feb;4(1):40-5.
84. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the EXACT-HF study. *Circulation*. 2015;131:1763-71.
85. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens*. 2013;15:435-42.
86. Qu LH, Jiang H, Chen JH. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2017;49(2):142-56. doi: 10.1080/07853890.2016.1243803
87. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed, essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300:924-32. doi: 10.1001/jama.300.8.924
88. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension*. 2012;60:1148-56. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196980
89. 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;12:807-16. doi: 10.2215/CJN.10771016
90. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and metaanalysis. *BMC Nephrol*. 2015;16:58. doi: 10.1186/s12882-015-0047-z
91. Bose B, Badve SV, Hiremath SS, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Neph Dial Transpl*. 2014;29:406-13. doi: 10.1093/ndt/gft378
92. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2015;65:543-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.016
93. Su X, Xu B, Yan B, Qiao X, Wang L. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(11):e0187550. doi: 10.1371/journal.pone.0187550
94. Tanaka K, Nakayama M, Kanno M, et al. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(6):1044-53. doi: 10.1007/s10157-015-1095-1
95. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, et al. Efficacy of febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and asymptomatic hyperuricemia: a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:94550. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017
96. Baek CH, Kim H, Yang WS, Han DJ, Park SK. Efficacy and Safety of Febuxostat in Kidney Transplant Patients. *Exp Clin Transplant*. 2018; 16(4):401-6. doi: 10.6002/ect.2016.0367
97. Chou HW, Chiu HT, Tsai CW, et al. Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia: a 13-year inception cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Nov 17. doi: 10.1093/ndt/gfx313
98. Juge PA, Truchetet ME, Pillebout E, et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):595-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020

Поступила 06.02.2019