Влияние бессимптомной гиперурикемии на течение коморбидной патологии у пациентов с остеоартритом и возможности ее коррекции

Академик РАН В.И. Мазуров[1,2], профессор И.З. Гайдукова[1,2], Р.А. Башкинов[1,2], А.Ю. Фонтуренко[1,2], к.м.н. М.С. Петрова[1,2], к.м.н. О.В. Инамова[1,2]

[1]ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
[2]СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Введение: *гиперурикемию диагностируют при уровне сывороточной мочевой кислоты (МК), превышающем 360 мкмоль/л у женщин и 420 мкмоль/л у мужчин. Значение гиперурикемии в развитии коморбидных состояний при отсутствии подагрического артрита и необходимость применения уратснижающей терапии (УСТ) при бессимптомной гиперурикемии (БГУ) являются предметом дискуссий среди медицинского сообщества.*

Цель исследования: *изучить встречаемость и особенности лечения коморбидных состояний у пациентов с остеоартритом и БГУ.*

Материал и методы: *на основании данных Санкт-Петербургского городского регистра подагры и БГУ проведен анализ данных пациентов с остеоартритом и БГУ. Были проанализированы сведения о половой принадлежности и возрасте пациентов, лабораторных показателях, наличии коморбидных состояний и получаемой лекарственной терапии.*

Результаты исследования: *в анализ были включены данные 400 пациентов с БГУ. Установлено, что при БГУ встречаемость артериальной гипертензии, стенокардии напряжения, острого инфаркта миокарда, тромбозов глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, хронической сердечной недостаточности, транзиторных ишемических атак, острого нарушения мозгового кровообращения, ожирения, сахарного диабета 2 типа, язвенной болезни, хронического пиелонефрита и хронической болезни почек достоверно ($p<0,05$) превышает популяционную. В качестве УСТ препарат аллопуринол получали всего 36,75% пациентов. Нормализация уровня МК на фоне лечения была достигнута у 20,4% пациентов. Основными причинами отсутствия достижения целевых уровней МК явились назначение заведомо низких доз препарата и отсутствие их титрования по уровню МК в ходе лечения.*

Заключение: *БГУ является состоянием, ассоциированным с метаболическим синдромом, патологией почек и сердечно-сосудистой системы. УСТ, в качестве которой наиболее часто применяется зарегистрированный по показанию «гиперурикемия» препарат аллопуринол (Милурит®, «ЭГИС»), может быть одним из перспективных вариантов решения проблем, ассоциированных с БГУ. Следует отметить, что назначение УСТ не может быть достаточным при отсутствии титрования дозы препарата по уровню МК и отсутствии немедикаментозной коррекции факторов сердечно-сосудистого риска.*

Ключевые слова: *мочевая кислота, бессимптомная гиперурикемия, коморбидные состояния, уратснижающая терапия, аллопуринол.*

Для цитирования: *Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Башкинов Р.А. и др. Влияние бессимптомной гиперурикемии на течение коморбидной патологии у пациентов с остеоартритом и возможности ее коррекции. РМЖ. 2021;6:56–62.*

ABSTRACT

Asymptomatic hyperuricemia impact on the comorbid pathology course in patients with osteoarthritis and the possibility of its correction

V.I. Mazurov[1,2], I.Z. Gaidukova[1,2], R.A. Bashkinov[1,2], A.Yu. Fonturenko[1,2], M.S. Petrova[1,2], O.V. Inamova[1,2]

[1]I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg
[2]Clinical Rheumatology Hospital No. 25, Saint-Petersburg

Background: *hyperuricemia is diagnosed when the level of serum uric acid (SUA) exceeds 360 μmol/L in women and 420 μmol/L in men. The importance of hyperuricemia in the development of comorbid conditions (in the absence of gouty arthritis), as well as the need for the use of urate-lowering therapy (ULT) in asymptomatic hyperuricemia (AHU), are the subject of discussion among specialists of the medical community.*

Aim: *to study the incidence and treatment patterns of comorbid conditions in patients with osteoarthritis and AHU.*

Patients and Methods: *data of patients with OA and AHU were analyzed on the basis of Saint-Petersburg City Registry of Patients with Gout and AHU data. Gender and age of patients, laboratory parameters, the presence of comorbid conditions and the drug therapy received were analyzed.*

Results: *the analysis included data of 400 patients with AHU. It was found that in AHU, the incidence of arterial hypertension, angina pectoris, acute myocardial infarction, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, chronic heart failure, transient ischemic attacks, cerebrovascular diseases, obesity, type 2 diabetes mellitus, peptic ulcer disease, chronic pyelonephritis and chronic kidney disease significantly ($p<0.05$) exceeds the population indicator. Only 36.75% of patients received allopurinol as the ULT. Improvement of the SUA level during treatment was achieved in 20.4% of patients. The main reasons for not achieving the SUA target levels were the prescription of deliberately low doses of the drug and the lack of their titration according to the SUA level during treatment.*

Conclusion: *AHU is a condition associated with metabolic syndrome, kidney disease, and cardiovascular disease. ULT, during which allopurinol (Milurit®, EGIS) is commonly used as a registered drug for the «hyperuricemia» indication, may be one of the promising options for solving*

problems associated with AHU. It should be noted that the ULT prescription may not be sufficient without dose titration of the drug according to the SUA level and the absence of non-drug correction of cardiovascular risk factors.
Keywords: *uric acid, asymptomatic hyperuricemia, comorbid conditions, urate-lowering therapy, allopurinol.*
For citation: *Mazurov V.I., Gaidukova I.Z., Bashkinov R.A. et al. Asymptomatic hyperuricemia impact on the comorbid pathology course in patients with osteoarthritis and the possibility of its correction. RMJ. 2021;6:56–62 (in Russ.).*

Введение

Мочевая кислота (МК) является конечным продуктом ферментативного метаболизма пуриновых оснований. Основной источник МК — эндогенные пурины (в основном происходящие из клеток печени, кишечника и других тканей) и экзогенные пурины, поступающие с пищей (в основном с белками животного происхождения, морепродуктами и алкогольными напитками).

Гиперурикемию (ГУ) диагностируют при уровне сывороточной МК, превышающем 360 мкмоль/л (6 мг/дл) у женщин и 420 мкмоль/л (7 мг/дл) у мужчин. ГУ без признаков подагрического артрита считается бессимптомной.

Данные многих эпидемиологических исследований свидетельствуют об увеличении распространенности ГУ в большинстве стран мира [1–3]. Так, в Китае встречаемость ГУ составляет 19,87% (с 2015 по 2018 г. она увеличилась с 19,54% до 21,81%) [1]. Распространенность ГУ в США с 1960-х по 1990-е годы выросла более чем в 2 раза и продолжала неуклонно расти до 2007–2008 гг., когда количество пациентов с ГУ составило 21,4% (примерно 43,3 млн человек), что выше, чем в 1988–1994 гг., на 3,2%. По данным на 2015–2016 гг. встречаемость ГУ в США составила 20,1% (47,13 млн случаев) [2]. В Российской Федерации ГУ выявляется у 16,8% населения, в том числе у 25,3% мужчин и у 11,3% женщин (примерно 14,9 млн случаев выявления ГУ) [3]. Увеличение распространенности ГУ среди населения Земли связывают с экономическим ростом, гиподинамией, большой распространенностью ожирения, увеличением потребления мясных и морепродуктов, а также сладких напитков, богатых фруктозой или содержащих алкоголь. ГУ — результат взаимодействия большого количества факторов, включая пол, возраст, генетику, гормональный фон, образ жизни, окружающую среду и многие другие [4].

Сывороточная МК является важным биомаркером здоровья сердечно-сосудистой системы, и в настоящее время имеется множество доказательств, свидетельствующих о роли ГУ в развитии ряда хронических метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и связанной с ними смертности. Согласно данным литературы ГУ может быть предиктором артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), острого инфаркта миокарда (ОИМ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), фибрилляции предсердий, метаболического синдрома, патологии почек, сердечно-сосудистой и общей смертности [5–7].

В настоящий момент необходимость применения уратснижающей терапии (УСТ) у пациентов с бессимптомной ГУ (БГУ) является предметом дискуссий в различных медицинских и экспертных сообществах, и до сих пор не сформировалось единого мнения на этот счет. В ряде стран (в Японии, Португалии и др.), учитывая значимость повышенного уровня МК в развитии патологии сердечно-сосудистой системы и почек, рекомендуют проведение УСТ пациентам с БГУ при определенных условиях (наличие выраженной коморбидности, высокие уровни МК и др.) [8, 9]. Более того, Европейское общество кардиологов (ESC, 2018) и Российское кардиологическое общество (РКО, 2019) рекомендуют проведение УСТ пациентам с БГУ и высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) [10].

Цель исследования: изучить встречаемость, выраженность и особенности лечения коморбидных состояний у пациентов с остеоартритом (ОА) и БГУ.

Материал и методы

В исследовании использована информация, полученная при анализе данных Санкт-Петербургского городского регистра пациентов с подагрой и БГУ. Суммарно регистр включает данные медицинских карт 1725 пациентов с подагрой и 1500 больных другими ревматическими заболеваниями с БГУ в возрасте более 18 лет, проходивших стационарное и амбулаторное обследование и лечение на базе СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» с 2000 по 2021 г. В регистр включены сведения о половой принадлежности и возрасте пациента, лабораторных показателях, коморбидных состояниях и получаемой лекарственной терапии. Внесение данных в регистр проводится в обезличенном виде, не позволяющем идентифицировать отдельного пациента как личность. Каждому пациенту присваивается индивидуальный номер. Для настоящего исследования был проведен анализ данных больных ОА с БГУ. Исследование проведено с одобрения локального комитета по этике ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» и СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25».

Критериями включения в исследование были наличие информированного согласия, диагноз первичного ОА на ранних рентгенологических (I–II по Келлгрену — Лоуренсу) стадиях без признаков активного воспаления в области суставов (реактивный синовит) и оценка боли по ВАШ менее 5 баллов. У всех пациентов в момент обследования выявлялась БГУ. Лица с ГУ вторичного генеза (кожный псориаз, лимфопролиферативные заболевания, терминальная стадия хронической болезни почек (ХБП) и др.) и хроническими воспалительными заболеваниями (хронический вирусный гепатит, воспалительные заболевания кишечника, ревматические заболевания, кроме ОА, и др.) не включались в исследование.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Характер распределения данных оценивали графическим методом и с использованием критерия Шапиро — Уилка. Значения показателей представлены в виде среднего (Mean) ± стандартное отклонение (SD) и разброса min — max. При сравнении данных, распределение которых отличалось от нормального, применяли критерий χ^2. Корреляционные взаимосвязи между количественными признаками рассчитывали с применением коэффициента корреляции Пирсона или Спирмена.

Различия и взаимосвязи считали статистически значимыми при p≤0,05.

Результаты исследования

В анализ включены данные 400 (303 женщин и 97 мужчин) больных ОА с БГУ. Средний возраст пациентов составил 61±10 (19–89) лет, длительность БГУ — 1,1±2,5 (0–21) года.

По результатам лабораторного обследования было выявлено повышение средних показателей МК, глюкозы, общего холестерина и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) относительно референсных значений лаборатории (табл. 1).

В ходе статистического анализа были выявлены достоверные взаимосвязи между уровнями холестерина и глюкозы (r Спирмена 0,2, p<0,001), С-реактивного белка и СОЭ (r Спирмена 0,3, p<0,001). Лица мужского и женского пола достоверно (p<0,001) различались по уровню МК (средний уровень МК у мужчин составил 534,46±78,45 мкмоль/л, у женщин — 486,74±84,24 мкмоль/л).

В таблице 2 приведены данные о встречаемости коморбидных состояний у обследованных пациентов. Встречаемость АГ, стенокардии напряжения, ОИМ, тромбозов глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, ХСН, транзиторных ишемических атак, ОНМК, ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД2), язвенной болезни, хронического пиелонефрита и ХБП достоверно (p<0,05) превышала популяционную.

Ввиду высокой встречаемости КС был проведен анализ медикаментозной терапии пациентов (табл. 3). Несмотря на ГУ, половина пациентов получали низкие (50–150 мг/сут) дозы ацетилсалициловой кислоты, более 40% пациентов получали диуретики (в том числе гидрохлортиазид и индапамид). Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о возможности влияния на уровень МК путем коррекции антигипертензивной терапии (по возможности отмена препаратов ацетилсалициловой кислоты, диуретиков, более частое применение лозартана). Также стоит отметить существенное различие между встречаемостью гиперхолестеринемии (67,75%) и количеством пациентов, получающих гиполипидемическую терапию статинами (10,25%), при этом никто из пациентов анализируемой группы не получал фибраты.

Среди всех пациентов УСТ препаратом аллопуринол (в средней дозе 100±50 (50–300) мг) получали 147 (36,75%) пациентов, при этом нормоурикемия была достигнута у 30 (20,4%) человек. Средняя доза аллопуринола составила 132±23,2 мг/сут, титрование дозы выполнено у 13% пациентов.

Причиной небольшого количества пациентов, которым назначалась данная терапия, служит отсутствие единых клинических рекомендаций по обследованию и лечению пациентов с БГУ. Согласно проведенному нами анкетированию неэффективность УСТ у каждого пятого пациента была связана с низкой комплаентностью (отсутствие клинических проявлений ГУ, нежелание принимать фармакологиче-

Таблица 1. Данные лабораторного обследования пациентов с ОА и БГУ

Показатель	Норма	Значение показателя
СОЭ (по методу Панченкова), мм/ч	0–15	17,7±9,2 (2–59)
С-реактивный белок, мг/л	0–10,0	9,0±7,28 (0–68)
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	44,0–115,0	86,6±20,2 (45–219)
МК сыворотки крови, мкмоль/л	280–360/420	498,3±85,3 (367–883)
Общий холестерин сыворотки крови, ммоль/л	0–5,5	5,8±1,2 (3,0–9,7)
Глюкоза сыворотки крови, ммоль/л	3,3–6,0	6,2±1,4 (3,1–16,4)
Скорость клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина, мл/мин	80–120	77,3±27,6 (20,09–183,00)
Суточная потеря белка, г/сут	0–0,5	0,3±0,5 (0–4,22)

Таблица 2. Встречаемость коморбидных заболеваний у пациентов с ОА и БГУ

Заболевание	Встречаемость
Артериальная гипертензия	336 (84%)*
Стенокардия напряжения (I–III функциональный класс)	81 (20,25%)*
Все нарушения ритма и проводимости сердца	228 (57%)
Фибрилляция и трепетание предсердий	27 (6,75%)
ОИМ в анамнезе	13 (3,25%)*
Хроническая сердечная недостаточность (I–III функциональный класс)	75 (18,75%)*
Тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе	5 (1,25%)*
Тромбозы глубоких вен в анамнезе	6 (1,5%)*
Варикозная болезнь	108 (27%)
Транзиторная ишемическая атака в анамнезе	3 (0,75%)*
ОНМК в анамнезе	18 (4,5%)*
Избыточная масса тела	6 (1,5%)
Ожирение (1–3-я степень)	180 (45%)*
Гиперхолестеринемия	263 (65,75%)
Предиабет	89 (22,25%)
Сахарный диабет 2 типа	127 (31,75%)*
Мочекаменная болезнь	62 (15,5%)
ХБП (I–IV стадия)	195 (48,75%)*
Хронический пиелонефрит	88 (22%)*
Желчнокаменная болезнь	77 (19,25%)
Неалкогольная жировая болезнь печени	116 (29%)
Язвенная болезнь	46 (11,5%)*

Примечание. **Показатели, встречаемость которых статистически значимо (p<0,05) превышает популяционные значения по данным актуальных национальных клинических рекомендаций Минздрава России по диагностике и лечению анализируемой патологии.*

скую терапию, недостаточная информированность пациентов о негативном влиянии БГУ), недостаточным контролем уровня МК и приемом препарата пациентами в динамике, недостаточно эффективным титрованием дозы аллопуринола на амбулаторном этапе (недостаточная осведомленность врачей о негативном влиянии БГУ), а также непосещением пациентами врача повторно из-за отсутствия клинических симптомов.

Обсуждение

Несмотря на то, что ГУ является необходимым условием возникновения подагры, далеко не у всех пациентов состояние прогрессирует до дебюта суставного синдрома. Так, по данным наблюдательных исследований, пятилетняя кумулятивная заболеваемость подагрой среди пациентов с ГУ составляет лишь 22% [11]. То есть у 78% пациентов с ГУ суставной синдром не развивается. Вопрос, нуждаются ли пациенты с ГУ без суставного синдрома в УСТ, был основным для нас. Очевидно, что назначение УСТ может быть оправдано только в случае, если ГУ является фактором риска развития внесуставных заболеваний, встречаемость которых мы изучали в нашей работе.

Полученные нами результаты указывают на высокую распространенность сердечно-сосудистых, метаболических заболеваний и патологии почек у пациентов с БГУ и без подагрического артрита. Объясняется это тем, что МК является функционально активной молекулой, которая может способствовать развитию ССЗ, проатерогенным процессам, воспалению, эндотелиальной дисфункции и окислительному стрессу. Активные формы кислорода, продуцируемые после активации ксантиноксидазы, признаны одной из основных причин, вызывающих эндотелиальную дисфункцию и сосудистое воспаление. Результаты исследования R.J. Johnson et al. [12] показали, что умеренное повышение уровня МК может вызывать гломерулотубулярные повреждения, способствующие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышению артериального давления (АД), при этом все изменения претерпевали обратное развитие после устранения ГУ.

Таблица 3. Медикаментозная терапия, получаемая пациентами исследуемой группы

Препарат или группа препаратов	Количество пациентов
Антиагреганты (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты)	203 (50,75%)
Антикоагулянты	17 (4,25%)
Диуретики	165 (41,25%)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	171 (42,75%)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II типа (в том числе лозартан)	114 (28,5%)
Блокаторы кальциевых каналов	106 (26,5%)
β-адреноблокаторы	168 (42%)
Нитраты	18 (4,5%)
Антагонисты имидазолиновых рецепторов	20 (5%)
Метформин	54 (13,5%)
Другие пероральные сахароснижающие препараты	27 (6,75%)
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	41 (10,25%)

Устойчивая ГУ выступает фактором риска развития или усиления фиброза почек при прогрессирующей ХБП, а также развития и прогрессирования почечной недостаточности. В эксперименте ГУ индуцировала АГ, гломерулярную гипертрофию/гипертензию, афферентный артериолярный склероз и макрофагальную инфильтрацию в нормальной почке, на основании чего был сделан вывод, что МК может рассматриваться не просто как маркер, а как причина заболевания почек. Повышенный уровень МК в сыворотке умеренно и независимо связан с повышенным риском развития мочекаменной болезни (МКБ) [13].

Доказано, что более высокая концентрация МК в сыворотке крови связана с гиперлипидемией, триглицеридемией, СД2 и метаболическим синдромом [14]. Инсулинорезистентность и повышенный уровень лептина могут быть связующим звеном между ожирением и ГУ [15]. Повышенный уровень МК может способствовать прогрессированию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), усугублять окислительный стресс и воспалительный процесс в клетках печени. По данным метаанализа 13 исследований, ГУ была связана с повышенным риском развития НАЖБП в азиатских популяциях [16].

Имеются исследования, демонстрирующие, что ГУ сопровождается повышением продукции фактора некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-8, микро-РНК-155, локальной экспрессией моноцитарного хемотаксического белка 1 в почках и циклооксигеназы 2-го типа в кровеносных сосудах [17].

Особенность подагры заключается в отложении кристаллов моноурата натрия (МУН), а клинические проявления заболевания возникают из-за реакции на них иммунной системы. Взаимодействие кристаллов МУН с различными клетками сустава приводит к синтезу широкого спектра провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα, хемокины, метаболиты арахидоновой кислоты, супероксидные кислородные радикалы, протеиназы.

Современные визуализационные методы диагностики (УЗИ, двухэнергетическая компьютерная томография, ДЭКТ) продемонстрировали патофизиологическую связь между ГУ и отложением депозитов МУН в опорно-двигательном аппарате еще до дебюта суставного синдрома (рис. 1). В ряде случаев отложения МУН в виде видимых или выявленных при помощи визуализационных методов тофусов в области кожи, суставов, сухожилий при отсутствии артрита безболезненны и бессимптомны. В связи с этим выделяют две последовательные стадии БГУ: без депозитов МУН и с депозитами МУН. По имеющимся данным, субклинические отложения депозитов МУН в структурах опорно-двигательного аппарата, выявленные при УЗИ и ДЭКТ, наблюдались у 53,3% пациентов [18].

Если в случае диагностированной подагры УСТ является основным методом лечения, то относительно лечения БГУ в мировом научном сообществе не сформировалось единого мнения. По данным актуальных международных клинических рекомендаций препаратом первой линии для лечения ГУ является ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол (Милурит®, «ЭГИС») — единственный в Российской Федера-

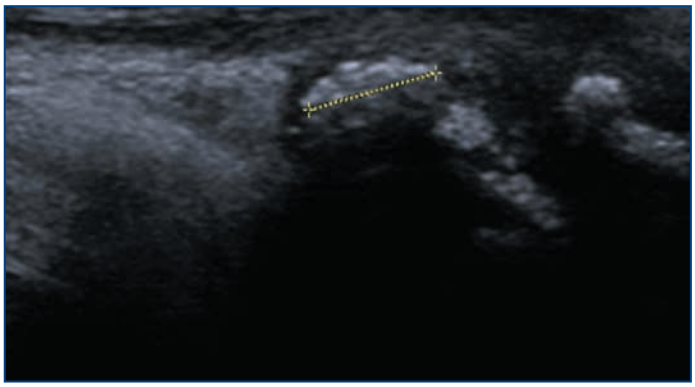

Рис. 1. Тофус в области первого плюснефалангового сустава правой стопы у пациента с БГУ, выявленный при УЗИ. Собственные данные

ции препарат, имеющий официальное показание «бессимптомная гиперурикемия». Важно, что именно с ингибированием ксантиноксидазы, возможно, связаны потенциальные нефро- и кардиопротективные эффекты препарата. Применение аллопуринола более предпочтительно по сравнению с фебуксостатом для пациентов с ССР, так как, по данным исследования CARES (Goutand Cardiovascular Morbidities), ССР (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний) на фоне приема фебуксостата в сравнении с аллопуринолом был выше [19].

По данным Японских национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой и ГУ [8], при БГУ с уровнем МК не менее 9 мг/дл (535 мкмоль/л) медикаментозную терапию следует проводить, несмотря на улучшение образа жизни, кроме того, следует рассмотреть возможность медикаментозной терапии, когда уровень МК в сыворотке достигает 8 мг/дл (475 мкмоль/л) и более, если у пациента имеются сопутствующие заболевания: МКБ, ХБП, АГ, ИБС, СД2, метаболический синдром и т. д. По данным Португальских национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой и ГУ [9], у пациентов с уровнем сывороточной МК не менее 9 мг/дл (535 мкмоль/л) фармакологическое лечение следует рассматривать после индивидуальной оценки соотношения риска и пользы, в частности при профилактике подагры. Международными экспертами [20] определены показания к проведению УСТ при БГУ: стойкие уровни МК выше 13 мг/дл (770 мкмоль/л) у мужчин и 10 мг/дл (600 мкмоль/л) у женщин (при этих значениях повышается риск нефротоксичности, а УСТ может минимизировать этот риск и замедлять прогрессирование заболеваний почек); экскреция МК почками, превышающая 1100 мг/сут (это связано с увеличением риска развития осаждения МК в виде камней на 50%, который предотвращается посредством снижения ее экскреции почками до 800 мг/сут); подготовка пациента к лучевой или химиотерапии (профилактика нефропатии и других проявлений «синдрома лизиса опухоли»). С недавнего времени ESC (2018 г.) и РКО (2020 г.) рассматривают ГУ как один из факторов ССР, в связи с чем рекомендовано определение уровня МК у всех пациентов с АГ, а невыполнение данной рекомендации является дефектом оказания медицинской помощи [21]. Более того, в отношении пациентов с БГУ и высоким ССР РКО и ESC приняли консенсус, согласно которому рекомендовано проведение УСТ у данной группы пациентов [10]. Консенсус объединенной диабетической и эндокринологической ассоциаций [22] рекомендует начинать УСТ при уровне МК 7,0–8,9 мг/дл только при наличии МКБ или ХБП III стадии и выше (расчетная СКФ (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м^2). Коллектив авторов из Италии [23] предлагает выявлять людей с высоким риском прогрессирования ХБП путем анализа мочевого осадка (на предмет наличия кристаллов уратов), УЗИ опорно-двигательного аппарата (на предмет отложения кристаллов МУН), исследования скорости прогрессирования ХБП (рСКФ, протеинурия, уровень МК в сыворотке крови в течение 6 мес.). Целесообразно начинать УСТ у пациентов с выявляемыми уратами в осадке мочи, депозитами МУН в области опорно-двигательного аппарата и при прогрессировании ХБП.

В настоящее время имеются экспериментальные данные о роли аллопуринола в снижении риска сердечно-сосудистых, метаболических заболеваний и поражения почек у пациентов с БГУ. L.G. Sanchez-Lozada et al. [24] определили, что высокие уровни МК могут индуцировать сосудистое повреждение, которое можно устранить с помощью аллопуринола. В группе пациентов с СД2, получавших аллопуринол, наблюдалось значительное снижение уровня МК, ХС и липопротеинов низкой плотности, в группе без аллопуринола наблюдались явные тенденции к увеличению уровней МК и толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонной артерии. Уровни МК, триглицеридов, высокочувствительного С-реактивного белка, альбуминурии, креатинина, индекса инсулинорезистентности, систолического и диастолического АД и толщина КИМ сонной артерии в группе аллопуринола были ниже, а СКФ выше, чем в группе пациентов, не получающих аллопуринол. Более того, частота диабетической нефропатии была ниже в группе аллопуринола, а частота впервые возникшей АГ в группе аллопуринола демонстрировала тенденцию к снижению по сравнению с таковой в группе традиционного лечения (6,8% против 13,6%) [25]. Аллопуринол в высокой дозировке может вызвать регресс массы левого желудочка, поэтому данный препарат может быть полезен для уменьшения ССР у пациентов с СД2 и гипертрофией левого желудочка. Снижение уровня МК и ингибирование ксантиноксидазы посредством УСТ уменьшают концентрацию натрий-уретического пептида и способствуют улучшению функции почек. У пациентов с ХСН после терапии аллопуринолом (300 мг/сут) по сравнению с группой плацебо было выявлено улучшение пика кровотока в области предплечья и нижней конечности (обнаруженные при плетизмографии) на 24% и 23% соответственно [26]. Двадцать из 30 подростков с АГ, получающих аллопуринол, достигли нормального АД против 1 участника в группе плацебо, а средняя активность ренина снизилась с 1,9 нг/мл в час до 1,4 нг/мл в час [27]. Было показано, что терапия аллопуринолом может улучшать функцию эндотелия, увеличивать СКФ и снижать АД. Пациенты, получавшие аллопуринол, характеризовались более выраженным снижением систолического АД и уровня креатинина по сравнению с пациентами, не получавшими аллопуринол, независимо от антигипертензивной терапии [28]. Рандомизированное контролируемое исследование продемонстрировало эффективность аллопуринола в снижении СКФ у пациентов с ХБП с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2. Среди пациентов, которым был назначен аллопуринол, наблюдались более низкие уровни МК, средняя СКФ увеличилась на 3,3±1,2 мл/мин/1,73 м^2 в год, тогда как в группе плацебо показатель снизился на 1,3±0,6 мл/мин/1,73 м^2 [29]. Был показан положительный эффект трехмесячного лече-

Милурит®

У пациентов с гиперурикемией может продлить жизнь и улучшить ее качество[1,2,3,4]

Гиперурикемия может увеличить риск СС заболеваний [3], вызвать подагру, нефропатию, мочекаменную болезнь[5,6]. Милурит снижает уровень мочевой кислоты через ингибирование ксантиноксидазы[7].

Способствует снижению сердечно-сосудистого риска[2,3,5], увеличению интервалов между обострениями подагры, предотвращению камнеобразования в почках [4,2,3].

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Милурит®

РН: П N012684/01. **Торговое наименование:** Милурит®. **МНН:** аллопуринол. **Лекарственная форма:** таблетки. **Показания к применению:** *Взрослые:* все виды гиперурикемии, которые невозможно контролировать диетой, в том числе вторичная гиперурикемия различного происхождения, и клинические осложнения гиперурикемии, в частности, выраженная подагра, уратная нефропатия, а также растворение и предупреждение образования кристаллов мочевой кислоты (почечных камней); лечение рецидивирующих, смешанных кристаллов кальция оксалата, сопровождающихся гиперурикемией, если употребление различных жидкостей, соблюдение диеты и подобные меры не имеют эффекта. *Дети и подростки:* вторичная гиперурикемия различного происхождения; вызванная мочевой кислотой нефропатия при лечении лейкоза; врожденная ферментная недостаточность, синдром Леша-Нихана (полная или частичная недостаточность гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы) и недостаточность аденин-фосфорибозилтрансферазы. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Гиперчувствительность к аллопуринолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (стадия азотемии), острый приступ подагры, детский возраст до 3-х лет (с учетом твердой лекарственной формы). Беременность и период грудного. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав таблеток входит лактозы моногидрат — только для таблеток 100 мг. **С осторожностью.** Нарушения функции печени, гипотиреоз, сахарный диабет, артериальная гипертензия, первичный гемохроматоз, одновременный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или диуретиков, детский возраст, пожилой возраст, нарушение функции почек. ***Нарушения функции почек.*** Клиренс креатинина (КК) >20 мл/мин - нормальная доза аллопуринола - 100-300 мг/сут, КК 10-20 мл/мин - 100-200 мг/сут, КК <10 мл/мин - 100 мг/сут или удлинение интервалов дозирования. При тяжелой почечной недостаточности рекомендуется применять аллопуринол в дозе ниже 100 мг в сутки, или использовать разовые дозы по 100 мг с интервалом более одного дня. Гемодиализ: если сеансы гемодиализа проводятся 2-3 раза в неделю, то прием 300-400 мг аллопуринола сразу после завершения сеанса гемодиализа (между сеансами гемодиализа препарат не принимается). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наблюдаемые в пострегистрационном периоде нежелательные реакции, связанные с терапией аллопуринолом, встречаются редко или очень редко. В общей популяции пациентов в большинстве случаев носят легкий характер. *Частые:* сыпь; повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ). *Нечастые:* реакции гиперчувствительности; тяжелые реакции гиперчувствительности, (в том числе синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)) Сопутствующий васкулит или реакции со стороны ткани могут иметь различные проявления, включая гепатит, поражение почек, острый холангит, ксантиновые конкременты и, в очень редких случаях, судороги; рвота, тошнота, диарея; бессимптомное увеличение активности печеночных ферментов. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Описан случай приема внутрь аллопуринола в дозе до 22,5 г без нежелательных явлений. *Острый приступ подагры.* Если острый приступ подагры развивается на фоне терапии аллопуринолом, то прием препарата следует продолжить в той же дозе, а для лечения приступа необходимо назначить подходящий НПВП.

1. Chandratre P et al. "You want to get on with the rest of your life": a qualitative study of health-related quality of life in gout. Clin Rheumatol 2016 May;35(5):1197-205.
2. Widecka K. et al. Hyperuricemia and its treatment in patients with a high cardiovascular risk – experts opinion; Arterial Hypertens 2017, vol. 21, no. 1, pages: 10–17.
3. Borghi C et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. Cardiology Journal 2018, Vol. 25, No. 5, 545–563.
4. Shoji A et al. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) Vol. 51, No. 3, June 15, 2004, pp 321–325.
5. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104.
6. Borghi C. et al. Hyperuricemia: a novel old disorder - relationship and potential mechanisms in heart failure. Heart Fail Rev 2019 Nov 19.
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милурит.

Надежный союзник в борьбе с гиперурикемией[1,7]

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС»
121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8. Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, https://ru.egis.health/

MIL 15.04.2020 РЕКЛАМА

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ния аллопуринолом на рСКФ у пациентов с БГУ. Лечение аллопуринолом приводило к снижению систолического АД, эндотелиальной дисфункции, индекса инсулинорезистентности, концентрации МК и высокочувствительного С-реактивного белка, уровня инсулина натощак и к увеличению СКФ [30].

В комплексной терапии ГУ помимо медикаментозного лечения большое значение имеют выполнение пациентами рекомендаций по модификации образа жизни, нормализация массы тела, соблюдение низкопуриновой диеты, коррекция метаболических нарушений и повышение комплаентности.

Заключение

В представленной работе мы показали, что БГУ, метаболический синдром, ХБП и заболевания сердечно-сосудистой системы часто сочетаются. Имеются теоретические основания считать, что указанные состояния усугубляют течение друг друга. При этом УСТ получают только 36,8% пациентов с БГУ, а эффективную терапию — 20,4% из них, что свидетельствует о недостаточной информированности врачей и пациентов о негативной роли БГУ в формировании внесуставной патологии и о ее потенциально негативном влиянии на продолжительность и качество жизни. Полученные результаты могут свидетельствовать и об отсутствии единых подходов у медицинского сообщества к решению проблемы БГУ.

Рано начатая УСТ, в качестве которой наиболее часто применяется зарегистрированный по показанию «гиперурикемия» препарат аллопуринол (Милурит®), может быть перспективным вариантом решения проблем, ассоциированных с БГУ. Следует отметить, что назначение УСТ не может быть достаточным без титрования дозы препарата до достижения нормоурикемии и без коррекции факторов ССР немедикаментозными методами.

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение возможных механизмов развития ГУ, ассоциированных с ней коморбидных состояний и возможностей УСТ в коррекции указанных патологических состояний. Популяризация знаний о роли БГУ в развитии коморбидных состояний и возможностях их коррекции будет способствовать решению обозначенных проблем.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «ЭГИС-РУС» за оказанную помощь в технической редактуре настоящей публикации.

Литература

1. Yang W.X., Ma Y., Hou Y.L. et al. Prevalence of hyperuricemia and its correlation with serum lipids and blood glucose in physical examination population in 2015–2018: a retrospective study. Clin Lab. 2019;65(8). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2019.190338.
2. Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K. et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. Arthritis Rheumatol. 2019;71(6):991–999. DOI: 10.1002/art.40807.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(1):153–159. [Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V. et al. Hyperuricemia and its correlates in the russianpopulation (results of ESSE-RF epidemiological study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(1):153–159 (in Russ.)].
4. Liu B., Wang T., Zhao H.N. et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. BMC Public Health. 2011;11:832. DOI: 10.1186/1471-2458-11-832.
5. Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M. et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(2):170–180. DOI: 10.1002/acr.20065.
6. Holme I., Aastveit A.H., Hammar N. et al. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417 734 men and women in the Apolipoprotein MOrtalityRISk study (AMORIS). J Intern Med. 2009;266(6):558–570. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x.
7. Stack A.G., Hanley A., Casserly L.F. et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. QJM. 2013;106(7):647–658. DOI: 10.1093/qjmed/hct083.
8. Yamanaka H. Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2011;30(12):1018–1029. DOI: 10.1080/15257770.2011.596496.
9. Araujo F., Cordeiro I., Teixeira F. et al. Portuguese recommendations for the diagnosis and management of gout. Acta Reumatol Port. 2014;39(2):158–171. PMID: 24850289.
10. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019;16(4):8–21. [Chazova I.E., Zhernakova Ju.V., Kisliak O.A. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. Systemic Hypertension. 2019;16(4):8–21 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686.
11. Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. Am J Med. 1987;82(3):421–426. DOI: 10.1016/0002-9343 (87) 90441-4.
12. Johnson R.J., Kang D.H., Feig D. et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension. 2003;41(6):1183–1190. DOI: 10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5.
13. Яровой С.К., Максудов Р.Р. Нарушения обмена пуринов в практике врача-уролога. Экспериментальная и клиническая урология. 2013;(3):88–93. [Yarovoy S.K., Maksudov R.R. Purine metabolism disturbances in the urological practice. Experimental and clinical urology. 2013;(3):88–93 (in Russ.)].
14. Lv Q., Meng X.F., He F.F. 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.
15. Bedir A., Topbas M., Tanyeri F. et al. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans. Jpn Heart J. 2003;44(4):527–536. DOI: 10.1536/jhj.44.527.
16. Gong S., Song J., Wang L. et al. Hyperuricemia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016;28(2):132–138. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000507.
17. Estevez-Garcia I.O., Gallegos-Nava S., Vera-Perez E. et al. Levels of cytokines and microrna in individuals with asymptomatic hyperuricemia and ultrasonographic findings of gout: a bench-to-bedside approach. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70(12):1814–1821. DOI: 10.1002/acr.23549.
18. Andres M., Bernal J.A., Arenas M.D., Pascual E. Synovial fluid leukocyte count in asymptomatic hyperuricaemia with crystal deposition: a proof-of-concept study. Rheumatology (Oxford). 2019;58(6):1104–1105. DOI: 10.1093/rheumatology/kez023.
19. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. N Engl J Med. 2018;378(13):1200–1210. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.
20. Brucato A., Cianci F., Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. Eur J Intern Med. 2020;74:8–17. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.01.001.
21. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6–31 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
22. Valsaraj R., Singh A.K., Gangopadhyay K.K. et al. Management of asymptomatic hyperuricemia: Integrated Diabetes & Endocrine Academy (IDEA) consensus statement. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(2):93–100. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.01.007.
23. Viggiano D., Gigliotti G., Vallone G. et al. Urate-lowering agents in asymptomatic hyperuricemia: role of urine sediment analysis and musculoskeletal ultrasound. Kidney Blood Press Res. 2018;43(2):606–615. DOI: 10.1159/000489145.
24. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C. et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. Am J Physiol Renal Physiol. 2002;283(5): F1105–F1110. DOI: 10.1152/ajprenal.00170.2002.
25. Liu P., Chen Y., Wang B. et al. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;83(4):475–482. DOI: 10.1111/cen.12673.
26. Doehner W., Schoene N., Rauchhaus M. et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. Circulation. 2002;105(22):2619–2624. DOI: 10.1161/01.cir.0000017502.58595.ed.
27. Feig D.I., Soletsky B., Johnson R.J. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. JAMA. 2008;300(8):924–932. DOI: 10.1001/jama.300.8.924.
28. Qu L.H., Jiang H., Chen J.H. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. Ann Med. 2017;49(2):142–156. DOI: 10.1080/07853890.2016.1243803.
29. Sezer S., Karakan S., Atesagaoglu B., Acar F.N. Allopurinol reduces cardiovascular risks and improves renal function in pre-dialysis chronic kidney disease patients with hyperuricemia. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2014;25(2):316–320. DOI: 10.4103/1319-2442.128520.
30. Takir M., Kostek O., Ozkok A. et al. Lowering uric acid with allopurinol improves insulin resistance and systemic inflammation in asymptomatic hyperuricemia. J Investig Med. 2015;63(8):924–929. DOI: 10.1097/JIM.0000000000000242.