

Влияние бессимптомной гиперурикемии на коморбидные заболевания и возможности ее коррекции

Академик РАН В.И. Мазуров^{1,2}, Р.А. Башкинов^{1,2}, д.м.н. И.З. Гайдукова^{1,2}, А.Ю. Фонтуренко^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «КРБ № 25», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Мочевая кислота (МК) является конечным продуктом метаболизма пуриновых оснований. Повышение ее уровня в сыворотке крови определяется как гиперурикемия (ГУ), а при отсутствии признаков подагрического артрита ГУ считается бессимптомной. В последние десятилетия во многих странах мира наблюдается тенденция к увеличению распространенности ГУ, которая, как оказалось, имеет широкий диапазон влияния на развитие и прогрессирование целого ряда патологий терапевтического профиля. Экспериментальные и клинические исследования доказали высокую ассоциацию ГУ с различными коморбидными заболеваниями. Имеются прямые патогенетические связи повышенного уровня МК с формированием и прогрессированием патологии сердечно-сосудистой системы, поражением опорно-двигательного аппарата, болезнями почек и метаболическим синдромом, что свидетельствует о том, что бессимптомная ГУ (БГУ) становится общетерапевтической проблемой. Именно поэтому в регламентирующих документах РМОАГ, IDEA и ряда других медицинских сообществ представлены условия инициации уратснижающей терапии (УСТ) при БГУ. Вместе с тем мнения специалистов различного профиля остаются неоднозначными в отношении назначения УСТ при БГУ, что ставит вопрос о целесообразности подготовки междисциплинарного консенсуса по ведению пациентов с БГУ и коморбидными заболеваниями.

Ключевые слова: мочевая кислота, бессимптомная гиперурикемия, коморбидные заболевания, уратснижающая терапия.

Для цитирования: Мазуров В.И., Башкинов Р.А., Гайдукова И.З., Фонтуренко А.Ю. Влияние бессимптомной гиперурикемии на коморбидные заболевания и возможности ее коррекции. РМЖ. 2021;7:24–30.

ABSTRACT

The effect of asymptomatic hyperuricemia on comorbidities and the possibility of its correction

V.I. Mazurov^{1,2}, R.A. Bashkinov^{1,2}, I.Z. Gaidukova^{1,2}, A.Yu. Fonturenko^{1,2}

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

²Clinical Rheumatology Hospital No. 25, St. Petersburg

Uric acid (UA) is the end product of purine metabolism. An increase in its serum level is defined as hyperuricemia (HU). In the absence of gouty arthritis signs, HU is considered asymptomatic. In recent decades, there has been a worldwide tendency to increase the prevalence of HU, which, as it turned out, has a wide range of effects on the progression of a large variety of pathologies with a therapeutic profile. Experimental and clinical studies have proven a high association of HU with various comorbidities. There are direct pathogenetic associations concerning elevated UA level with the occurrence and progression of cardiovascular pathology, damage to the musculoskeletal system, kidney disease and metabolic syndrome, which indicates that asymptomatic HU (aHU) is becoming a general therapeutic problem. That is why the conditions for the initiation of urate-lowering therapy (UST) in aHU are presented in the regulatory documents of the Russian Medical Society for Arterial Hypertension (RMSAH), IDEA and many other medical communities. At the same time, the viewpoints of specialists of various profiles remain ambiguous regarding the prescription of oral therapy in aHU, which raises the question concerning the expediency of preparing an interdisciplinary consensus on the patient management with aHU and comorbidities.

Keywords: uric acid, asymptomatic hyperuricemia, comorbidities, urate-lowering therapy.

For citation: Mazurov V.I., Bashkinov R.A., Gaidukova I.Z., Fonturenko A.Yu. The effect of asymptomatic hyperuricemia on comorbidities and the possibility of its correction. RMJ. 2021;7:24–30.

ВВЕДЕНИЕ

Мочевая кислота (МК) является конечным продуктом метаболизма пуриновых оснований, и ее концентрация в крови может увеличиваться у людей, человекообразных обезьян и некоторых видов собак в результате произошедших в процессе эволюции генетических мутаций [1]. Повышение уровня МК в сыворотке крови выше 7 мг/дл (420 мкмоль/л) у мужчин и женщин после менопаузы и выше 6 мг/дл (360 мкмоль/л) у женщин до менопаузы определяется как гиперурикемия (ГУ). Уровень МК

в крови регулируется тремя механизмами: эндогенным синтезом, экскрецией и реабсорбцией в почках и кишечнике [2]. В физиологических условиях производство и выведение МК находятся в состоянии баланса, а при его нарушении развивается ГУ. Генетически обусловленное нарушение реабсорбции [3] или экскреции [4] МК может приводить к гипо- или гиперурикемии, соответственно демонстрируя двунаправленность транспорта уратов в эпителии проксимальных канальцев почек. При повышении уровня МК и отсутствии признаков подагрического

артрита ГУ считается бессимптомной. Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России (АРР) по диагностике и лечению подагры [5] выделяют две последовательные стадии бессимптомной ГУ (БГУ): без депозитов моноурата натрия (МУН) и с наличием депозитов МУН, но без симптомов или анамнеза подагры (отсутствие приступов артрита и тофусов).

В последние десятилетия во многих странах мира наблюдается тенденция к увеличению встречаемости ГУ [6–11], что связано с ростом продолжительности жизни в экономически развитых странах мира, снижением физической активности, увеличением частоты метаболических нарушений (избыточной массы тела и ожирения, патологии углеводного и липидного обмена), а также увеличением потребления в пищу продуктов питания, богатых пуринами (мясо и морепродукты), сладких безалкогольных напитков и алкоголя [12–15]. В США с 1960-х по 1990-е годы распространенность ГУ выросла более чем в 2 раза и продолжала неуклонно расти до 2007–2008 гг., достигнув 21,4% (на 3,2%

выше, чем в 1988–1994 гг.), а по данным за 2015–2016 гг. она составляет 20,1% [6]. В Италии распространенность ГУ увеличилась с 8,54% в 2005 г. до 11,93% в 2009 г. [7]. В Японии она составляет около 30% среди мужского населения, а среди женщин — 1–3% в зависимости от возраста [8]. В Ирландии ГУ определяется у 19,9% населения [9]. В Китае, в зависимости от района исследования, ГУ встречается с частотой от 5,5% до 23,55%, в среднем составляя 13,3% [10]. Распространенность ГУ в Российской Федерации составляет 16,8% (примерно 14,9 млн взрослого населения). При этом среди мужчин она встречается в 25,3% случаев, а среди женщин — в 11,3%. Уровень МК более 416,5 мкмоль/л выявляется у 9,8% населения Российской Федерации [11].

Увеличение сывороточного уровня МК происходит в результате взаимодействия множества факторов, таких как пол, возраст, генетические особенности, образ жизни (ОЖ) (курение, физическая активность, пищевое поведение, употребление алкоголя), окружающая среда, наличие коморбидных заболеваний и др. (рис. 1) [16].

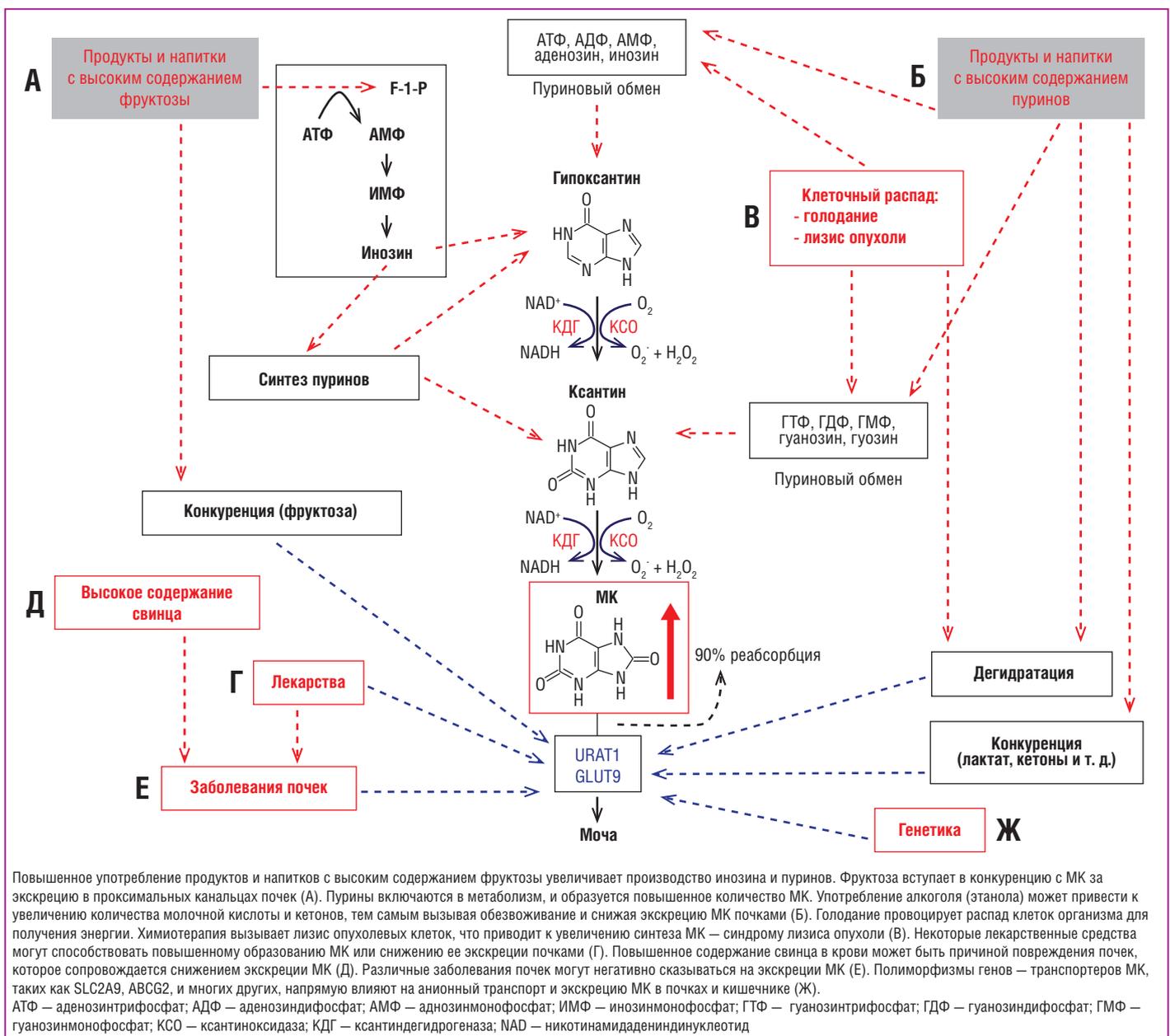


Рис. 1. Основные причины ГУ (адаптировано из [17])

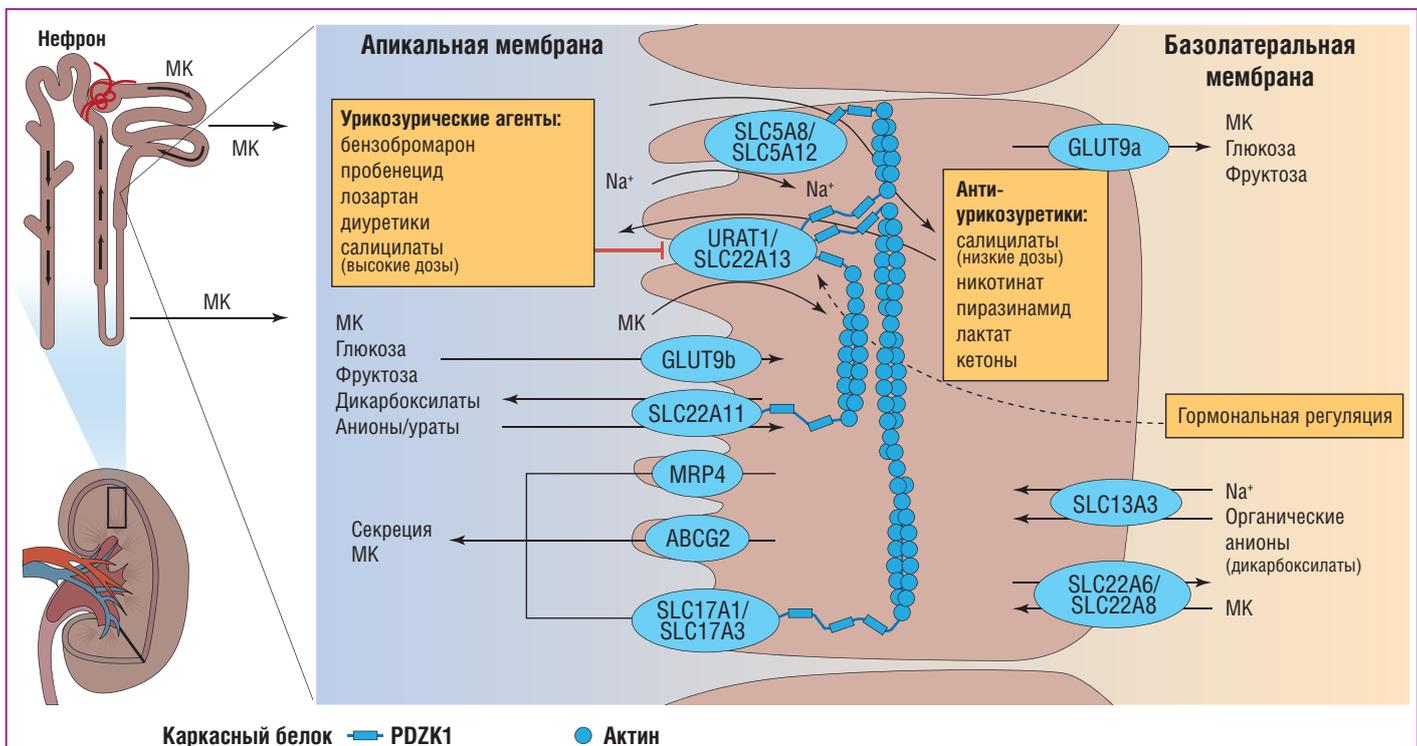
Имеется тенденция к увеличению встречаемости ГУ среди женщин после менопаузы, что связано со снижением уровня эстрогенов. Известно, что высокий уровень эстрогенов может способствовать более эффективной экскреции уратов [18]. Доказательством влияния женских половых гормонов на метаболизм МК служит исследование, в котором у мужчин, получавших эстрогены, отмечалось снижение уровня уратов в крови [19]. В экспериментальной модели эстрадиол играл более значимую роль в экспрессии генов — транспортеров МК (URAT1, GLUT9 и ABCG2) по сравнению с прогестероном [20]. Целый ряд лекарственных средств может способствовать развитию ГУ: некоторые дезагреганты (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК), тикагрелор), β -адреноблокаторы, диуретики (тиазидные, петлевые, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон)). Напротив, прием гипохолестеремических препаратов (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), фибраты), лозартана и сахароснижающих препаратов (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT-2)) способствует снижению уровня МК [21].

Проводимые в последние годы полногеномные исследования продемонстрировали важную роль генетической предрасположенности к нарушению пуринового обмена. В частности, полиморфизмы генов, кодирующих уратные транспортеры в почках и кишечнике (SLC2A9, SLC22A12, ABCG2 и др.), могут быть причиной повышения уровня МК, т. е. значимым фактором риска (ФР) возникновения подагры и ГУ (рис. 2) [22].

Несмотря на то, что наличие ГУ является необходимым условием для возникновения подагры, далеко не у всех пациентов с повышением МК дебютирует суставной синдром. Так, по данным наблюдательного исследования, 5-летняя кумулятивная заболеваемость подагрой мужчин с БГУ составила 18,83% [23]. E.W. Campion et al. [24] кумулятивную заболеваемость подагрическим артритом оценивают в 22% при уровне МК 9 мг/дл (540 мкмоль/л) или более. В другом наблюдательном исследовании за 7,5 года наблюдения подагра дебютировала у 3,1% пациентов с БГУ [25]. Несмотря на это, ГУ имеет широкий диапазон влияния на развитие и прогрессирование целого ряда патологий терапевтического профиля.

Влияние ГУ на сердечно-сосудистую систему

Экспериментальные исследования показали, что повышенный уровень МК способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), проатерогенным процессам, субклиническому воспалению, эндотелиальной дисфункции (ЭД) и окислительному стрессу. Активные формы кислорода, продуцируемые после активации ксантиноксидазы (КСО), являются одной из основных причин, вызывающих ЭД и поражение сердечно-сосудистой системы [26]. Описано несколько механизмов, объясняющих возможное участие МК в формировании ССЗ. Так, результаты исследования R.J. Johnson et al. [27] показали, что повышение уровня МК может вызывать гломерулотубулярные повреждения,



В проксимальных канальцах почек происходят процессы секреции и реабсорбции уратов, находящиеся в состоянии баланса. Секреция включает SLC22A6 и SLC22A8, которые транспортируют МК в эпителиальную клетку через базолатеральную мембрану, и URAT1, SLC22A13, SLC17A1, SLC17A3, MRP4 и ABCG2, которые транспортируют МК из эпителиальной клетки через апикальную мембрану. В реабсорбции через апикальную мембрану участвуют урат-анионные транспортеры URAT1 и SLC22A13, которые обеспечивают поступление МК в клетку в обмен на монокарбоксилаты (транспортируемые в клетку натрий-зависимыми переносчиками SLC5A8 и SLC5A12), а также SLC22A11, который принимает участие в обмене уратов и дикарбоксилатов (транспортируемые в клетку с помощью SLC13A3). Антиурикозурические препараты могут выступать как обменный анион для URAT1 и стимулировать транспорт МК. С другой стороны, URAT1 ингибируется урикозурическими препаратами и может регулироваться гормонами. Транспортер глюкозы GLUT-9 играет важную роль в реабсорбции МК: GLUT9b транспортирует ураты через апикальную мембрану, а GLUT9a переносит их из эпителиальной клетки через базолатеральную мембрану. Строительный белок PDZK1 участвует в сборке транспортного комплекса в апикальной мембране.

Рис. 2. Обмен МК в эпителии проксимальных канальцев почек (адаптировано из [22])

способствующие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышению артериального давления (АД), при этом данные изменения могут регрессировать после устранения ГУ. L.G. Sanchez-Lozada et al. [28] продемонстрировали, что высокое содержание МК может индуцировать повреждение сосудистой стенки, которое регрессирует при использовании препарата аллопуринол. Более того, показано, что ГУ вызывает спазм сосудов почек, провоцируя активацию РААС [28, 29], и является значимым фактором развития ЭД [30]. Другие потенциальные механизмы, с помощью которых ГУ и/или повышенная активность фермента КСО могут способствовать сосудистому повреждению, включают адгезию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и стимуляцию воспалительного процесса [31]. Следует отметить, что кристаллы МУН могут депонироваться в аорте и коронарных артериях, тем самым участвуя в образовании бляшек и кальцификации сосудов [32]. Таким образом, доказано, что МК может принимать непосредственное участие в патогенезе целого ряда ССЗ и атеросклероза.

Эпидемиологические исследования показали, что повышение концентрации МК является предиктором развития артериальной гипертензии (АГ) [33]. Данные метаанализа 18 исследований [34] демонстрируют увеличение на 13% частоты впервые возникшей АГ на каждый 1% повышения уровня МК. Исследование PAMELA [35] подтвердило, что увеличение уровня МК на 1 мг/дл (60 мкмоль/л) связано со значительным повышением риска развития впервые возникшей АГ. ГУ является значимым ФР развития ишемической болезни сердца (ИБС), острого инфаркта миокарда, острой сердечной недостаточности (СН), сердечно-сосудистой и общей смертности [36–39]. Двенадцатилетнее исследование RIUMA [40], в котором приняли участие 1720 пациентов с АГ, также показало, что уровень МК — сильный предиктор смертности. В метаанализе данных 8776 пациентов с острым коронарным синдромом и сопутствующей ГУ было выявлено повышение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, общей и сердечно-сосудистой смертности после корректировки на другие известные ФР [41]. У пациентов с хронической СН была показана прямая связь между повышением уровня МК, снижением фракции выброса левого желудочка и уровнем NT-proBNP [42]. В литературе представлены доказательства взаимосвязи ГУ и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [43]. Более того, среди пациентов, перенесших ОНМК и имеющих ГУ, отмечалось увеличение смертности [44]. Нарушения ритма сердца также ассоциированы с ГУ, в частности, описаны пути патологического влияния МК на формирование фибрилляции предсердий [45].

ГИПЕРУРИКЕМИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Доказано, что более высокая концентрация МК в сыворотке крови тесно связана с повышением уровня липидов, триглицеридов, глюкозы в крови и метаболическим синдромом (МС) [46]. Инсулинорезистентность (ИР) и повышенный уровень лептина могут быть связующим звеном между ожирением, дислипидемией и ГУ [47]. Установлена ассоциация подагры с ожирением и дислипидемией [48], причинами которой в большинстве случаев являются ИР и гиперинсулинемия [49]. Результаты исследования C. Lie et al. [50] подтверждают предположение о том, что ИР занимает центральное место в причинно-следственной

связи между МС и ГУ. ИР ассоциируется не только с патогенезом МС, но и с повышением синтеза пуринов, который является результатом энергетического обмена с участием гипертриглицеридемии, играющей важную роль в данном механизме [51]. Избыточная масса тела и центральное ожирение тесно связаны с повышенным уровнем МК. Было показано, что нарастание индекса массы тела на 4 единицы увеличивает уровень МК в крови на 0,5 мг/дл (30 мкмоль/л) и риск развития ГУ на 7,5% [52].

В данный момент актуальность проблемы неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) заметно повысилась. Как показал метаанализ 13 исследований [53], ГУ связана с повышенным риском развития НАЖБП в азиатских популяциях. По данным обзора 5 наблюдательных исследований, пациенты с ГУ и НАЖБП имели более высокий уровень индекса активности НАЖБП (≥ 5 баллов), более того, повышенный уровень МК был связан с более тяжелым поражением печени при гистологическом исследовании [54].

Влияние ГУ на почки

Гиперурикемия является сильным независимым ФР развития хронической болезни почек (ХБП) [55–58]. Риск поражения почек быстро увеличивается, когда концентрация МК в сыворотке достигает 7 мг/дл (420 мкмоль/л) и более [59]. После того, как у пациентов развивается поражение почек, уровень МК в сыворотке становится более переменчивым, и некоторые исследователи предполагают, что ГУ является независимым предиктором ухудшения течения ХБП [56, 60]. Имеются свидетельства того, что биологические эффекты МК, вызывающие заболевание почек, могут быть в большей степени опосредованы ее внутриклеточными эффектами [61]. Внутриклеточные уровни могут быть выше в условиях стимуляции синтеза МК, что может наблюдаться при высокой активности КСО. В свою очередь, активность КСО в крови связана с прогрессированием ХБП и сердечно-сосудистыми исходами независимо от уровня МК [62, 63].

Считается, что ГУ вызывает повреждение почек за счет как кристаллозависимых, так и кристаллонезависимых механизмов [63]. Кристаллозависимый путь включает отложение кристаллов МУН в канальцах или интерстиции почек, что приводит к хроническому воспалению и повреждению канальцев [63]. С другой стороны, повышенный уровень МК в сыворотке умеренно и независимо связан с повышенным риском развития мочекаменной болезни (МКБ) [64]. Интересно, что наличие микрокристаллической нефропатии не было связано с выявлением кристаллов уратов в мочевом осадке, что подтверждает независимость двух патофизиологических механизмов [65]. Растворимая внутриклеточная МК может вызывать ХБП через кристаллонезависимый процесс. Это может происходить либо за счет повышенного уровня МК в сыворотке крови, либо за счет эндогенного синтеза [66]. Механизм включает повышение как системного, так и внутриклубочкового давления в сочетании с афферентной артериолярной вазоконстрикцией и нарушением почечного кровотока, которое опосредуется активацией системы РААС, снижением биодоступности эндотелиального оксида азота и индукцией окислительного стресса [67, 68]. С другой стороны, происходит пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, вызывающая артериолопатию с нарушением ауторегуляции, а также воздействие на канальцы, включая эпителиально-

Таблица 1. Клинические исследования влияния УСТ препаратом аллопуринол на течение коморбидных заболеваний

Исследование	Исследуемая выборка	Результат лечения
M. Dubreuil et al., 2015 [72]	5927 пациентов с ГУ, получавших аллопуринол, и 5927 контрольных пациентов с ГУ; 4795 пациентов с подагрой, получавших аллопуринол, и 4795 контрольных пациентов с подагрой	Снижение смертности от всех причин на 11% в группе пациентов с ГУ и на 19% в группе подагры
D.I. Feig et al., 2008 [73]	Перекрестное исследование. 30 подростков с впервые выявленной АГ	Значительное снижение систолического и диастолического АД
M. Kanbay et al., 2011 [74]	30 пациентов с ГУ, получавших аллопуринол 300 мг; 37 контрольных пациентов с ГУ и 30 пациентов с нормоурикемией	Снижение систолического АД, показателя ЭД (FMD), уровня высокочувствительного С-реактивного белка и увеличение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ)
M.M. Alem et al., 2019 [75]	96 пациентов с ИБС, получавших стандартную терапию, и 96 пациентов с ИБС, дополнительно получавших аллопуринол	Ассоциация с самым низким индексом массы левого желудочка у пациентов с нормальным уровнем креатинина и лучший гликемический контроль (HbA1c)
M. Goicoechea et al., 2010 [76]	113 пациентов с расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	Снижение уровней С-реактивного белка, увеличение расчетной СКФ на 1,3±1,3 мл/мин/1,73 м ² (против снижения на 3,3±1,2 мл/мин/1,73 м ² в группе контроля), замедление прогрессирования ХБП, снижение риска сердечно-сосудистых событий на 71%
G.D. Levy et al., 2014 [77]	Ретроспективный анализ. 11 192 пациента с ГУ, не получавших терапию; 3902 пациента, получавших терапию менее 80% времени; 1092 пациента, получавших терапию не менее 80% времени	Снижение частоты неблагоприятных исходов (снижение СКФ от исходного уровня на ≥30%; начало диализа; или снижение СКФ ниже 15 мл/мин/1,73 м ² в течение периода наблюдения) на 37%
Y.P. Siu et al., 2006 [78]	54 пациента с ГУ и ХБП	Тенденция к более низкому уровню креатинина сыворотки после 12 мес. терапии (не достигла статистической значимости). Замедление снижения функции почек (16% пациентов против 46,1% пациентов в контрольной группе)
P. Liu et al., 2015 [79]	176 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и ГУ	Снижение скорости экскреции альбумина, уровня креатинина сыворотки и увеличение СКФ
P. Liu et al., 2015 [80]	176 пациентов с СД 2 типа и ГУ	Значительное снижение уровней триглицеридов и высокочувствительного С-реактивного белка, индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR), систолического и диастолического АД и толщины комплекса интима-медиа сонных артерий. Снижение частоты впервые возникшей АГ (6,8% пациентов против 13,6% пациентов в контрольной группе)
M. Takir et al., 2015 [81]	73 пациента с бессимптомной ГУ: 40 пациентов, получавших терапию; 33 пациента, не получавших терапию; 48 человек с нормоурикемией	Снижение уровней глюкозы и инсулина натощак, НОМА-IR, высокочувствительного С-реактивного белка. Снижение количества пациентов с увеличением уровня глюкозы натощак через 3 мес.

мезенхимальные и воспалительные изменения [69, 70]. В конечном итоге ишемия становится одним из основных результатов патологии почек у лиц, страдающих ГУ и подагрой [71].

Влияние уратснижающей терапии на течение коморбидных заболеваний

Ввиду значимого влияния ГУ на возникновение и течение сердечно-сосудистой, нефрологической и метаболической патологии было проведено довольно большое количество экспериментальных и рандомизированных клинических исследований влияния уратснижающей терапии (УСТ) ингибиторами КСО, а именно препаратом аллопуринол, на их течение (табл. 1).

Бессимптомная ГУ и депозиты МУН

Существует три основных патологии, связанные с депонированием кристаллов МУН: подагра, уратная нефропатия и МКБ. Стойкая БГУ — это ФР развития вышечисленных клинических событий, и эти риски связаны

с выраженностью и продолжительностью ГУ. Взаимодействие кристаллов МУН с различными клетками сустава приводит к синтезу широкого спектра провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1 [82], фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) [83], ИЛ-8, хемокины [84], метаболиты арахидоновой кислоты, супероксидные кислородные радикалы, протеиназы. Имеются исследования, демонстрирующие, что ГУ сопровождается системным повышением продукции ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8, микроРНК-155, локальной экспрессией моноцитарного хемотаксического белка 1 в почках и циклооксигеназы 2-го типа в кровеносных сосудах [85].

Современные визуализационные методы диагностики, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ) и двухэнергетическая компьютерная томография (ДЭКТ), продемонстрировали патофизиологическую связь между ГУ и отложением депозитов МУН в опорно-двигательном аппарате еще до дебюта суставного синдрома [85–95]. Было показано, что данные методы обследования предоставляют возможность выявлять депозиты МУН, устанавливать их локализацию и количество, а также проводить динамическое наблюдение во время УСТ. 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. При УЗИ кристаллы МУН, покрывающие суставной хрящ, могут быть обнаружены как симптом «двойного контура», тофусы (скопление кристаллов МУН, окруженных организованным клеточным ободком и фиброваскулярной зоной) или в виде гиперэхогенных включений в полости сустава (вид «метели») [96]. ДЭКТ, имеющая два источника рентгеновского излучения и два детектора, способна определять, включает ли химический состав исследуемой области кристаллы МУН, и с помощью программного обеспечения оценивает их объем.

В попытке доказать наличие депозитов МУН у лиц с БГУ многие исследователи [85–95] проводили инструментальное обследование данной категории пациентов. По полученным данным, субклинические отложения депозитов МУН в структурах опорно-двигательного аппарата определялись у 42% пациентов с БГУ при помощи УЗИ и ДЭКТ. В исследовании [86] отложения МУН в области суставов и сухожилий стоп по ДЭКТ наблюдались у 24% пациентов. P. Wang et al. [87] у 15% пациентов обнаружили отложения кристаллов МУН по данным ДЭКТ со средним общим объемом $0,13 \pm 0,14 \text{ см}^3$. Y. Sun et al. [88] с помощью ДЭКТ выявили 80 областей отложений депозитов МУН среди 19 пациентов с БГУ, при этом среднее количество участков отложения составило 3. В работе [89] симптом «двойного контура» при УЗИ был выявлен в 25% первых плюснефаланговых суставов (1ПлФС) стоп и 17% тазобедренных суставов, а внутрисуставные тофусы были обнаружены у 16% пациентов с БГУ. Симптомы отложений МУН по данным УЗИ были выявлены у 42% пациентов, причем у 82% пациентов наличие кристаллов МУН было подтверждено при поляризационной микроскопии синовиальной жидкости [90]. J.G. Puig et al. [91] у 34% пациентов при УЗИ выявили тофусы в области сухожилий, синовиальной оболочки или мягких тканей, воспалительная реакция в области тофусов наблюдалась у 23% пациентов. M. Andes et al. [92] по данным УЗИ коленных, голеностопных и 1ПлФС обнаружили гиперэхогенные включения, симптом «двойного контура» и тофусы у 53,3, 26,7 и 10% пациентов соответственно, а у 14,8% пациентов при поляризационной микроскопии синовиальной жидкости были выявлены кристаллы МК. Отложения МУН по данным УЗИ коленных суставов и 1ПлФС присутствовали у 29% пациентов [93]. M.A. Reuss-Borst et al. [94] выявили при УЗИ в 14% исследуемых суставов патологические изменения (из них 8% с симптомом «двойного контура»). A. Abhishek et al. [95] обследовали 131 человека (сыновья пациентов с подагрой): уровень МК был не менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л) у 64,1% и не менее 7 мг/дл (420 мкмоль/л) у 29%, а у 29,8% пациентов были обнаружены изменения по УЗИ не менее чем в 1 суставе. В работе [85] частота синовита и симптома «двойного контура» при УЗИ составляла 67% и 27% соответственно у пациентов с БГУ и подагрой и была выше, чем в контрольной группе, а пациенты с отложениями депозитов МУН имели более высокие уровни ИЛ-6 и микроРНК-155.

Подходы к терапии БГУ

В рекомендациях некоторых профессиональных ревматологических сообществ по ведению пациентов с подагрой (Япония, Тайвань, Китай и Португалия) высказывается мнение,

что БГУ подлежит медикаментозному лечению при неэффективности нефармакологических методов терапии, высоком уровне МК в крови и наличии сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, почек и метаболических нарушений [97]. Так, согласно Японским национальным рекомендациям, при уровне МК не менее 9 мг/дл (540 мкмоль/л) медикаментозную терапию следует рассматривать независимо от модификации ОЖ, кроме того, применение УСТ возможно, когда уровень МК в сыворотке достигает 8 мг/дл (480 мкмоль/л) и более, если у пациента имеются сопутствующие заболевания, в особенности патология почек (ХПБ, МКБ) [98]. В Португалии у пациентов с уровнем сывороточной МК не менее 9 мг/дл (540 мкмоль/л) фармакологическое лечение рассматривают после индивидуальной оценки соотношения риска и пользы, в частности при профилактике подагры [99]. A. Brucato et al. [100] рекомендуют следующие показания к применению аллопуринола: стойкие уровни МК выше 13 мг/дл (780 мкмоль/л) у мужчин или 10 мг/дл (600 мкмоль/л) у женщин (эти значения повышают риск нефротоксичности, а УСТ может замедлять прогрессирование заболеваний почек и предотвращать эти риски); экскреция МК почками, превышающая 1100 мг/сут (это связано с увеличением риска 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).

Однако имеется и противоположная точка зрения относительно необходимости проведения УСТ у пациентов с БГУ. Так, клиническими рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR) [101], Американской коллегии ревматологов (ACR) [102] и APP [5] не рекомендуется проведение медикаментозной терапии пациентам с БГУ в плане профилактики подагры, несмотря на уровень МК и наличие или отсутствие коморбидных заболеваний.

В реальной клинической практике, по данным Городского регистра Санкт-Петербурга пациентов с подагрой и БГУ, среди 400 пациентов с остеоартритом, БГУ и обширным перечнем сопутствующих заболеваний (АГ — 84%, СД — 31,8%, ХБП — 48,8%, ожирение — 45%, гиперхолестеринемия — 65,7% и т. д.) УСТ получали лишь 36,8% пациентов, при ее эффективности всего в 20,4% случаев [103].

Следует отметить, что в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC, 2018) [104] и Российского кардиологического общества (РКО, 2020) [105] по ведению пациентов с АГ обозначено, что МК является значимым прогностическим фактором при данной патологии, а также отмечается наличие доказанной связи между ГУ и повышением сердечно-сосудистой смертности, в связи с чем определение ее уровня в крови является обязательным для всех пациентов, страдающих АГ (уровень убедительности рекомендаций (УУР) А; уровень достоверности доказательств (УДД) 2).

Более того, экспертами в области кардиологии Европы (С. Borghi et al.) и Российской Федерации (РМОАГ) был опубликован консенсус по ведению пациентов с ГУ и высоким сердечно-сосудистым риском (ССР), рекомендуемый проведение УСТ препаратом аллопуринол при неэффективности немедикаментозных методов лечения [27, 106, 107]. Согласно данному документу рекомендуется придерживаться следующего пошагового алгоритма действий [27]:

♦ *Шаг 1.* Оценить уровень МК в сыворотке крови, считать высоким уровень более 360 мкмоль/л (в пересмотре С. Borghi et al. от 2021 г. [107]: у пациентов с наличием минимум двух из следующих ФР: АГ, СД, дислипидемия, поражение органов-мишеней или пережитые сердечно-сосудистые события — более 300 мкмоль/л).

♦ *Шаг 2.* Оценить наличие сопутствующих заболеваний, у пациентов с высоким ССР целевым считать уровень МК в сыворотке крови ниже 300 мкмоль/л (в пересмотре С. Borghi et al. от 2021 г. [107]: у пациентов с наличием минимум двух из следующих ФР: АГ, СД, дислипидемия, поражение органов-мишеней или пережитые сердечно-сосудистые события — менее 300 мкмоль/л, у иных пациентов — менее 360 мкмоль/л).

♦ *Шаг 3.* Информировать пациента о фармакологических и эпидемиологических факторах, влияющих на ГУ, сопутствующих заболеваниях и сердечно-сосудистых ФР. Рекомендовать изменения ОЖ, диеты (в пересмотре С. Borghi et al. от 2021 г. [107]: ограничение потребления пуринов, в том числе красного мяса, морепродуктов, продуктов с высоким содержанием фруктозы, сахаросодержащих безалкогольных напитков и алкоголя; регулярная физическая активность; употребление кофе, молочнокислых продуктов, вишни и аскорбиновой кислоты и снижение массы тела, а также строгая приверженность рекомендуемому лечению. Отменить по возможности препараты, влияющие на уровень МК в сыворотке крови (в пересмотре С. Borghi et al. от 2021 г. [107]: рекомендуется применение лозартана; по возможности отмена/замена диуретиков, низких доз АСК (при первичной профилактике ССЗ); в то же время не рекомендуется переход с других блокаторов рецепторов ангиотензина на лозартан; прекращение приема низких доз АСК у пациентов со вторичной профилактикой ССЗ; переход со статинов на фенофибрат).

♦ *Шаг 4.* Начать терапию аллопуринолом в дозировке 100 мг с последующей титрацией до 300–600 мг/сут, до достижения целевого уровня МК (в пересмотре С. Borghi et al. от 2021 г. [107]: — максимальная доза 900 мг/сут).

♦ *Шаг 5.* Контролировать уровень МК в крови не реже 2 раз в год. У пациентов с АГ, ИБС, ОНМК в анамнезе, СД и ХБП, не достигших целевого уровня МК, рассмотреть возможность комбинированной терапии (аллопуринол + препарат с урикозурическим эффектом) (в пересмотре С. Borghi et al. от 2021 г. [107]: при достижении целевых значений МК не прекращать лечение).

Консенсус Объединенной академии эндокринологии и диабета (IDEA) [108] рекомендует начинать УСТ при БГУ до уровня МК 9 мг/дл (540 мкмоль/л) с наличием сопутствующей ХБП III–IV стадии и/или МКБ, при этом терапия аллопуринолом также рекомендована при уровне МК выше 9 мг/дл (540 мкмоль/л) и нормальной функции почек (целевой уровень — менее 360 мкмоль/л).

В клинических рекомендациях Ассоциации нефрологов России (2021) по ведению пациентов с ХБП [109] всем пациентам с данной патологией рекомендовано исследование и мониторинг уровня МК в крови, которое при необходимости должно быть дополнено исследованием уровня МК в моче и расчетом ее суточной экскреции для выявления и дифференциальной диагностики ГУ, оценки ассоциированных рисков и выбора терапии (УУР — А, УДД — 1). D. Viggiano et al. [110] предлагают в качестве обследования идентифицировать пациентов с высоким риском прогрессирования ХБП уратного генеза путем анализа

исследования мочевого осадка (на предмет наличия кристаллов уратов), УЗИ опорно-двигательного аппарата (на предмет наличия депозитов кристаллов МУН) и динамического наблюдения за функцией почек. По мнению коллектива авторов, УСТ целесообразно начинать пациентам с наличием кристаллов уратов в осадке мочи и депозитов МУН в области опорно-двигательного аппарата, а также отрицательной динамикой расчетной СКФ за 6 мес.

По данным актуальных международных клинических рекомендаций, препаратом первой линии для УСТ при подагре и БГУ является ингибитор КСО аллопуринол (Милурит®, «ЭГИС»). Милурит® — единственный в Российской Федерации препарат, имеющий в качестве официального показания к применению не только подагру, но и различные виды ГУ. Применение аллопуринола более предпочтительно для пациентов с ССР, так как, по данным исследования CARES (Goutand Cardiovascular Morbidities), смертность от всех причин и от ССЗ на фоне приема аллопуринола в сравнении с фебуксостатом ниже на 22% и 34% соответственно [111].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не вызывает сомнений тот факт, что ГУ служит ключевым ФР возникновения подагры. Однако применение УСТ при БГУ, протекающей в сочетании с различными КЗ, до сих пор является предметом дискуссий. Наряду с этим в настоящее время доказаны прямые патогенетические связи ГУ с формированием и прогрессированием патологии сердечно-сосудистой системы, поражением опорно-двигательного аппарата, болезнями почек и метаболическим синдромом. Именно поэтому в рекомендациях РМОАГ, IDEA и ряде других медицинских сообществ представлены показания для инициации УСТ при БГУ, в перечень которых входят высокие риски сердечно-сосудистых событий в группе пациентов с АГ и ИБС, а также ХБП и МС. Вместе с тем назрела необходимость в разработке междисциплинарного консенсуса по ведению пациентов с БГУ и наличием коморбидных заболеваний, который базировался бы на результатах клинических исследований и анализе данных отечественных и зарубежных регистров.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят ООО «ЭГИС-РВС» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Литература

- Bannasch D., Saifra N., Young A. et al. Mutations in the SLC2A9 gene cause hyperuricosuria and hyperuricemia in the dog. *PLoS Genet.* 2008;4(11):e1000246. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000246.
- Lipkowitz M.S. Regulation of uric acid excretion by the kidney. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(2):179–188. DOI: 10.1007/s11926-012-0240-z.
- Dinour D., Gray N.K., Campbell S. et al. Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(1):64–72. DOI: 10.1681/ASN.2009040406.
- Jutabha P., Anzai N., Kitamura K. et al. Human sodium phosphate transporter 4 (hNPT4/SLC17A3) as a common renal secretory pathway for drugs and urate. *J Biol Chem.* 2010;285(45):35123–35132. DOI: 10.1074/jbc.M110.121301.
- Ассоциация ревматологов России. Клинические рекомендации «Подагра», 2018. [Association of rheumatologists of Russia Federation. Clinical guidelines «Gout». 2018 (in Russ.)].
- 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.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



Милурит®

У пациентов с гиперурикемией может продлить жизнь и улучшить ее качество^{1,2,3,4}



Гиперурикемия может увеличить риск СС заболеваний³, вызвать подагру, нефропатию, мочекаменную болезнь^{5,6}. Милурит снижает уровень мочевой кислоты через ингибирование ксантиноксидазы⁷.

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. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** 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 вскармливания. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав таблеток входит лактоза 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 тканей могут иметь различные проявления, включая гепатит, поражение почек, острый холангит, ксантинные 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. Chandrate 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 id disorder-relationship and potential mechanisms in heart failure. Heart Fail Rev 2019 Nov 19.

7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милурит.

ML 15/04/2020 РЕВИЗИЯ

Надежный союзник в борьбе с гиперурикемией^{1,7}

Организация, принимающая претензии потребителей: 000 «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/



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ