

doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-76-84

Обзорная статья / Review article

## Метаболические риски гиперурикемии

**Л.Н. Долгова** ✉, e-mail: [L.Dolgova@dkb.yar.ru](mailto:L.Dolgova@dkb.yar.ru)**И.Г. Красивина**, e-mail: [ikrasivina@yandex.ru](mailto:ikrasivina@yandex.ru)**Н.В. Долгов**, e-mail: [dolgov64942@yandex.ru](mailto:dolgov64942@yandex.ru)**Д.Г. Луговкина**, e-mail: [lugovkina\\_6569926@mail.ru](mailto:lugovkina_6569926@mail.ru)

Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

### Резюме

Гиперурикемия (ГУ), традиционно рассматриваемая в аспекте значимого фактора риска и терапевтической мишени для больных подагрой, в настоящее время привлекает внимание многих исследователей с позиций ее участия в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний. Целью проведенного исследования было определение частоты выявления у амбулаторных пациентов ГУ и ее сопряженности с коморбидной метаболической отягощенностью. Среди 933 человек, направленных на исследование уровня мочевой кислоты (МК), ГУ была выявлена у 253 из них (27,1%). Учитывали наличие установленных диагнозов подагры, заболеваний сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с метаболическим синдромом, сахарного диабета (СД) 2 типа, хронической болезни почек (ХБП) и уролитиаза, неалкогольной жировой болезни печени. Установлено, что пациенты с ГУ характеризуются в 4 раза более высоким уровнем метаболической коморбидности, чем лица с нормальным уровнем МК. У людей с повышенным уровнем МК чаще встречается не только подагра (в 6,25 раза), но также уролитиаз с ХБП (в 2,2 раза) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (в 1,9 раза). При наличии ГУ у женщин в 2,2 раза чаще, чем у мужчин, встречается СД 2 типа. Больные СД 2 типа и ССЗ, особенно женщины, нуждаются в коррекции ГУ для снижения степени риска прогрессирования метаболических нарушений. Представлен краткий обзор современных лекарственных средств для коррекции ГУ.

**Ключевые слова:** гиперурикемия, подагра, сердечно-сосудистые заболевания, сопряженные с метаболическим синдромом, сахарный диабет, аллопуринол, фебуксостат

**Для цитирования:** Долгова Л.Н., Красивина И.Г., Долгов Н.В., Луговкина Д.Г. Метаболические риски гиперурикемии. *Медицинский совет*. 2019;(18):76-84. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-76-84.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Metabolic risks of hyperuricemia

**Lidiya N. Dolgova** ✉, e-mail: [L.Dolgova@dkb.yar.ru](mailto:L.Dolgova@dkb.yar.ru)**Irina G. Krasivina**, e-mail: [ikrasivina@yandex.ru](mailto:ikrasivina@yandex.ru)**Nikolay V. Dolgov**, e-mail: [dolgov64942@yandex.ru](mailto:dolgov64942@yandex.ru)**Darina G. Lugovkina**, e-mail: [lugovkina\\_6569926@mail.ru](mailto:lugovkina_6569926@mail.ru)

Yaroslavl State Medical University; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

### Abstract

Hyperuricemia (HU), traditionally considered as an important risk factor and therapeutic target for patients with gout, currently draws attention of many researchers from the perspective of its contribution to the pathogenesis of metabolic syndrome and metabolic syndrome-associated diseases. The study aimed to determine the frequency of detection of HU and its conjugation with burden of metabolic comorbidities in outpatients. HU was detected in 253 (27.1%) of 933 people referred to the determination of the uric acid (UA) level. The investigators took into account the presence of established diagnosis of gout, cardiovascular system diseases associated with metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease (CKD) and urolithiasis, and non-alcoholic fatty liver disease. The study showed that patients with HU had four times higher metabolic comorbidity level than individuals with normal UA levels. Not only gout (6.25 times), but also urolithiasis with CKD (2.2 times) and cardiovascular disease (CVD) (1.9 times) were more common in people with elevated UA levels. Among patients with HU, women were 2.2 times more likely to have type 2 diabetes than men. Patients with type 2 diabetes and CVD, especially women, need to correct HU to reduce the risk of progression of metabolic disorders. The article presents a brief overview of modern drugs for the management of GU.

**Keywords:** hyperuricemia, gout, metabolic syndrome-associated cardiovascular diseases, diabetes mellitus, allopurinol, febuxostat

**For citation:** Dolgova L.N., Krasivina I.G., Dolgov N.V., Lugovkina D.G. Metabolic risks of hyperuricemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(18):76-84. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-76-84.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Гиперурикемия (ГУ), традиционно рассматриваемая в аспекте значимого фактора риска и терапевтической мишени для больных подагрой, в настоящее время привлекает внимание многих исследователей с позиций ее участия в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний. Сохраняются разночтения в определении порогового значения концентрации мочевой кислоты (МК) как критерия ГУ, в ряде стран принято выделять уровень МК выше 420 мкмоль/л для мужчин и 360 мкмоль/л для женщин [1]. При этом отмечается единство в целевом уровне МК при терапии ГУ – подавляющее большинство современных авторов опираются на пересмотр рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) от 2016 г. [2], согласно которым этот уровень составляет 360 мкмоль/л (6 мг/дл) независимо от пола.

В России ГУ выявляется у 16,8% жителей, среди которых 25,3% мужчин и 11,3% женщин, что соответствует примерно 14,9 млн населения в возрасте 25–64 лет. Достаточно выражен возрастной градиент распространенности ГУ – от 14,7% в молодом возрасте до 29,5% в возрасте 55–64 года [3].

В США распространенность ГУ в целом составляет 21,4% населения – 43,4 млн человек [4]. Минимальный показатель частоты встречаемости ГУ определяется в арабских странах – 8,6% [5], а на Сейшелах он достигает 49,4% [6].

ГУ лежит в основе патогенетического механизма развития подагры, обуславливая клинические проявления этого заболевания: подагрический артрит, тофусы, подагрическую нефропатию, мочекаменную болезнь [7]. По данным эпидемиологических исследований, встречаемость подагры в странах Европы составляет 0,9–2,5% [2], в России – 0,3% [8], в США – 4% [4]. Пик заболеваемости у мужчин приходится на 40–50 лет, у женщин – на 60 лет и старше. Соотношение мужчин и женщин – 4:1, среди пациентов старше 65 лет – 3:1 [9].

МК, являясь конечным продуктом окисления пуринов, синтезируется в печени, жировой и мышечной тканях, участвует в регуляции метаболизма инсулинзависимых тканей. Питание с высоким содержанием фруктозы, ксенобиотиков и алкоголя повышает сывороточный уровень МК [10]. К состояниям и/или заболеваниям, ассоциированным с ГУ, относят инсулинорезистентность и связанные с ней компоненты метаболического синдрома: ожирение, артериальная гипертензия, атеросклероз различных локализаций. Риск ГУ повышается при применении таких лекарственных препаратов, как низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, диуретики, тикагрелол, β-блокаторы, противотуберкулезные препараты, а также при избыточном потреблении алкоголя, почечной недостаточности [11, 12].

Распространенность указанных состояний достаточно высока в повседневной амбулаторной практике, а врач первого контакта зачастую оказывается в затруднительной ситуации при трактовке полученных результатов урикемии у конкретного пациента.

**Цель:** оценка частоты выявления у пациентов амбулаторного звена ГУ и ее сопряженности с коморбидной метаболической отягощенностью.

**Материал и методы:** выполнен ретроспективный анализ частоты назначения врачами поликлиники «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль» (на 800 посещений в смену) исследования уровня МК по данным за 2018 г. В качестве порогового значения урикемии был избран уровень 360 мкмоль/л, рекомендуемый в качестве целевого при терапии ГУ независимо от пола. Сопряженность коморбидных метаболических состояний у пациентов с ГУ ( $\geq 360$  мкмоль/л; группа ГУ) и нормоурикемией ( $<360$  мкмоль/л; группа НУ) оценивали с применением критерия  $\chi^2$ . Учитывали наличие установленных диагнозов подагры (M10), совокупности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированных с метаболическим синдромом (I10, I25, I70), сахарного диабета (СД) 2 типа (E11), хронической болезни почек (ХБП) (N17-N18) и уролитиаза (N20-N21), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) (K76). В качестве интегрального показателя был введен индекс метаболической коморбидности (ИМК) как сумма перечисленных нозологических единиц у конкретного пациента. Дополнительно у больных сравнивали основные метаболические параметры (уровни гликемии, липидного профиля, МК, трансаминаз) в зависимости от пола, нозологической подгруппы. Проводили корреляционный анализ Пирсона для количественных и Спирмена для ранжированных показателей. Уровень статистической значимости принимали при  $p < 0,05$ .

Всего на биохимические исследования было направлено 23 919 пациентов, из которых исследовали уровень МК у 933 человек (3,9%), среди которых было 306 мужчин и 627 женщин. Средний возраст составил  $58,5 \pm 15,3$  года, средний индекс массы тела (ИМТ) –  $29,1 \pm 6,1$  кг/м<sup>2</sup>.

**Результаты.** Повышенный уровень МК был выявлен у 253 человек (27,1%), соотношение «мужчины/женщины» составило 146/107 соответственно, т. е. ГУ зарегистрирована у 47,7% мужчин и 20,6% женщин ( $\chi^2 = 98,2$ ;  $p < 0,0001$ ). Основные метаболические характеристики в зависимости от пола и наличия ГУ представлены в *таблице 1*. Из представленной таблицы очевидно влияние мужского пола и возраста на повышение уровня МК, а также сопряженность ГУ с отклонениями липидного профиля, характерными для метаболического синдрома: повышение содержания триглицеридов как у мужчин, так и у женщин. Женщины с ГУ выделялись из всех подгрупп не только значимо старшим возрастом, но и стиранием гендерных различий метаболизма: при наличии ГУ у женщин уровень креатинина не отличался от такового у мужчин, а гипергликемия была даже на 16% выше ( $p = 0,0016$ ), в то время как в подгруппе с НУ женщинам были свойственны более низкие уровни обоих показателей. Повышенный уровень аланиновой трансферазы был характерен для мужчин, независимо от содержания МК.

Нозологическая отягощенность пациентов в зависимости от уровня урикемии представлена в *таблице 2*. Диагноз подагры был зарегистрирован у 25% больных с ГУ и у 4% без нее ( $\chi^2 = 98,8$ ;  $p < 0,0001$ ). Коморбидная отягощенность

- **Таблица 1.** Основные метаболические параметры в зависимости от пола и наличия гиперурикемии
- **Table 1.** Key metabolic parameters depending on sex and presence of hyperuricemia

	Совокупность (n = 933)		Гиперурикемия (n = 253)		Нормоурикемия (n = 680)	
	М (n = 306)	Ж (n = 627)	М (n = 146)	Ж (n = 107)	М (n = 160)	Ж (n = 520)
Возраст	55,9 ± 14,8	59,8 ± 15,5*	56,4 ± 14,6	67,6 ± 13,4*	55,4 ± 15,0	58,2 ± 15,4*
ИМТ	29,3 ± 5,3	29,1 ± 6,4	30,9 ± 4,9	33,0 ± 7,3*	27,8 ± 5,3	28,3 ± 6,0
МК	372,1 ± 123,3	273,4 ± 99,5*	471,3 ± 94,7	435,4 ± 67,9*	280,7 ± 57,4	240,2 ± 66,9*
Креатинин	103,1 ± 45,8	85,8 ± 19,2*	107,3 ± 43,7	101,2 ± 31,6	99,7 ± 47,4	82,7 ± 13,5*
Глюкоза	6,5 ± 2,2	6,4 ± 2,4	6,2 ± 1,6	7,2 ± 2,8*	6,7 ± 2,6	6,2 ± 2,2*
ХС	5,4 ± 1,3	5,6 ± 1,3	5,6 ± 1,4	5,6 ± 1,4	5,3 ± 1,3	5,6 ± 1,2*
ЛПНП	3,0 ± 1,0	3,0 ± 1,0	3,1 ± 1,0	3,2 ± 1,2	2,9 ± 0,9	3,0 ± 1,0
ЛПВП	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,3*	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,3*
ТГ	1,9 ± 1,4	1,6 ± 1,1*	2,3 ± 1,7	2,1 ± 1,4	1,6 ± 0,9	1,5 ± 1,0
АлТ	32,0 ± 28,2	22,0 ± 16,3*	36,0 ± 37,2	25,6 ± 21,9*	28,3 ± 15,7	21,0 ± 14,3*
АсТ	28,0 ± 19,2	24,2 ± 12,1*	32,0 ± 26,3	27,6 ± 18,3	24,6 ± 8,2	23,2 ± 9,6

\* статистически значимые различия между мужчинами и женщинами (p<0,05)

- **Таблица 2.** Нозологическая отягощенность пациентов с разными уровнями мочевой кислоты
- **Table 2.** Nosological burden of patients with different levels of uric acid

	Подагра	ССЗ	СД 2	МКБ и ХБП	НАЖБП
Всего (n = 933)	92 (9,9%)	175 (18,8%)	307 (32,9%)	70 (7,5%)	91 (9,8%)
ГУ (n = 253)	<b>63 (24,9%)*</b>	<b>81 (32,0%)*</b>	87 (34,4%)	<b>31 (12,3%)*</b>	<b>34 (13,4%)*</b>
НУ (n = 680)	29 (4,3%)	113 (16,6%)	220 (32,4%)	39 (5,7%)	57 (8,4%)

- **Таблица 3.** Коморбидная отягощенность в зависимости от пола и уровня мочевой кислоты
- **Table 3.** Comorbid burden depending on sex and uric acid level

	Гиперурикемия (n = 253)		Нормоурикемия (n = 680)	
	М (n = 146)	Ж (n = 107)	М (n = 160)	Ж (n = 520)
Подагра	<b>34,3%</b>	<b>12,2%*</b>	<b>9,3%</b>	<b>3,1%*</b>
СД2	<b>22,6%</b>	<b>50,5%*</b>	33,1%	32,1%
ССЗ	36,3%	26,2%	<b>22,5%</b>	<b>11,6%*</b>
МКБ и ХБП	13,7%	12,2%	8,8%	4,8%
НАЖБП	16,4%	9,3%	9,3%	8,1%
Повышен ИМК (≥3НЕ)	<b>19,8%</b>	<b>6,5%*</b>	<b>6,2%</b>	<b>2,5%*</b>

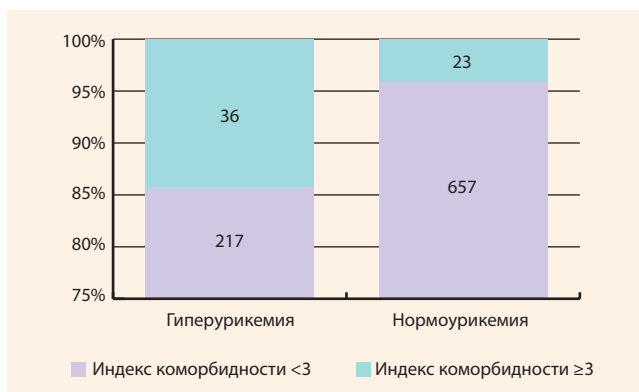
\* статистически значимые различия между мужчинами и женщинами (p<0,05)

пациентов с ГУ по ССЗ была почти в 2 раза ( $\chi^2 = 26,6$ ;  $p < 0,0001$ ), а по уролитиазу и ХБП – более чем в 2 раза ( $\chi^2 = 11,3$ ;  $p = 0,0008$ ) выше. НАЖБП также чаще встречалась у пациентов с повышенным уровнем МК, однако здесь следует учесть преобладание мужчин в подгруппе ГУ.

Гендерные различия коморбидности в зависимости от уровня МК представлены в *таблице 3*. Подагра чаще регистрировалась у мужчин, чем у женщин как в группе ГУ (в 2,8 раза), так и в группе НУ (в 3 раза).

Общая метаболическая коморбидность в подгруппах ГУ и НУ представлена на диаграмме (*рис.*). Количество лиц с высокой коморбидностью (от 3 нозологических единиц и более) в подгруппе НУ составило 3,4%, а в подгруппе ГУ – 14,2% ( $\chi^2 = 36,6$ ;  $p < 0,0001$ ), т. е. метаболическая коморбидность у пациентов с повышенным уровнем

- **Рисунок.** Коморбидность в группах гиперурикемии и нормоурикемии
- **Figure.** Comorbidity in the hyperuricemia and normuricemia groups



МК была в 4,2 раза выше, чем при нормальных показателях пуринового обмена.

Корреляционный анализ Спирмена выявил прямые взаимосвязи концентрации МК с ИМТ (0,2), содержанием креатинина (0,23), триглицеридов (0,25), трансаминаз (0,17 для АлТ и 0,19 для АсТ) и наиболее сильную обратную взаимосвязь с уровнем ЛПВП (-0,33).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Выявляемость ГУ среди пациентов, направленных врачами амбулаторного звена на исследование уровня МК, составила 27,1%, что несколько превышает общепопуляционный показатель, при этом соотношение мужчин и женщин практически совпадает (2,2:1 в проведенном исследовании и 2,3:1 – среди жителей России).

Для пациентов с ГУ были характерны повышение ИМТ и более высокая частота ожирения. Подобные данные, обнаружившие положительную прямую взаимосвязь между ИМТ и уровнем МК, обозначены в ряде исследований. У лиц с ИМТ 25–30 кг/м<sup>2</sup> отмечено повышение содержания МК в крови в 1,9 раза, при ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup> – в 4,2 раза больше по сравнению с теми, кто имел ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> [3]. В исследовании CARDIA с участием 4 тыс. пациентов продемонстрировано, что ИМТ, уровень инсулина натощак и уровень триглицеридов были значительно выше, а уровень липопротеинов высокой плотности – ниже в группе пациентов, имевших ГУ (исходя из критериев 420 мкмоль/л для мужчин и 360 мкмоль/л для женщин ( $p < 0,001$ ). Наблюдение за больными СД 2 типа показало резкое повышение частоты инсультов при увеличении уровня МК [13]. Потеря массы тела более 7 кг и/или более 2 кг в неделю при применении диеты или хирургического вмешательства приводила к снижению уровня МК в среднесрочной и долгосрочной перспективе, более 3,5 кг – к снижению частоты приступов подагры [14, 15].

Двухкратное превышение отягощенности по ССЗ пациентов с ГУ по сравнению с НУ, выявленное в настоящем анализе, также сопоставимо с большим числом проспективных когортных исследований. ГУ коррелирует не только с риском ССЗ, но и с частотой развития неблагоприятных клинических исходов: инфаркта миокарда, артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности, атеросклероза, а также смерти от них [16–19]. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений повышается на 32% при возрастании уровня МК в крови на 1 мг/дл или общего холестерина на 1,2 ммоль/л, или систолического артериального давления на 10 мм рт. ст. [20].

В исследовании NHANES I выявлена связь между ГУ и повышением сердечно-сосудистой смертности: риск смерти вследствие ишемической болезни сердца при увеличении концентрации МК возрастал на 77% у мужчин и на 300% у женщин [21]. Во Фремингемском исследовании был сделан вывод о том, что повышенный сердечно-сосудистый риск в целом и инфаркта миокарда в частности отмечен у мужчин при средней концентрации МК в сыворотке крови 5 мг/дл, у женщин – 3,9 мг/дл [22]. В основе связи между ГУ и риском развития хронической

сердечной недостаточности (ХСН) лежат представления о том, что ГУ – маркер патологических нарушений окислительных и воспалительных процессов [23, 24]. Риск развития ХСН становится выше уже при увеличении концентрации МК в крови более 357 мкмоль/л [25, 26]. В проведенном нами исследовании не случайно был избран уровень НУ ниже 360 мкмоль/л, т. к. именно он является целевым при лечении ГУ, что во многом опирается на приведенные выше литературные данные.

Основными механизмами, обуславливающими патофизиологические эффекты ГУ в отношении сердечно-сосудистой системы, являются дисфункция эндотелия и системное воспаление, которое носит системный характер и инициируется кристаллами моноурата натрия, сопровождается каскадом свободнорадикального окисления и дисбалансом антиоксидантной и проокислительной роли МК [27, 28].

В Университете Эфиопии в 2017 г. было проведено перекрестное исследование по распространенности ГУ и связанных с ней факторов риска у пациентов с СД 2 типа в Универсальной специализированной больнице Хавасса. В анкетировании участвовали 319 человек. Среди пациентов с СД 2 типа распространенность ГУ и метаболического синдрома составила 33,8% ( $n = 106$ ) и 70,1% ( $n = 220$ ) соответственно. Высокая распространенность ГУ наблюдалась у пациентов с СД 2 типа и метаболическим синдромом, особенно у пациентов старше 45 лет [29].

Согласно исследованию, проведенному в Шанхайском университете Цзяотун в Китае, ГУ и избыточная экскреция МК увеличивают риск возникновения простых почечных кист при СД 2 типа. Было проведено перекрестное исследование с целью оценить связь между уровнем МК в сыворотке и фракционным выделением МК (FEUA) и простыми почечными кистами у мужчин и женщин в постменопаузе с СД 2 типа. Распространенность простых почечных кист была значительно выше у пациентов с ГУ, чем у пациентов с НУ (27,3% против 16,8%,  $p < 0,001$ ). Также результаты показали, что ГУ и высокий уровень FEUA были независимыми факторами риска развития простых почечных кист у мужчин и женщин в постменопаузе с СД 2 типа [30].

Формирование четких клинических рекомендаций по лечению ГУ в отсутствие подагры является актуальным и обсуждается в литературе. В работе K. Widecka et al. построена математическая модель для оценки двух стратегий лечения. Одну группу пациентов с бессимптомной ГУ сразу лечили аллопуринолом, другую – только после появления симптомов [31]. Для построения модели была взята группа 50-летних мужчин с разными концентрациями МК в сыворотке крови. Период наблюдения превысил 20 лет. Основными конечными точками стали частота сердечно-сосудистых событий и связанная с ними смертность. В группе пациентов с уровнем МК 6,0–9,0 мг/дл в отсутствие подагрического воспаления прогнозировалось сокращение частоты развития ССЗ на 30%, смертности – на 39% по сравнению с пациентами, получавшими аллопуринол только после появления симптомов заболевания. Авторы подтвердили, что представленная модель была наиболее эффективной для профилактики сердечно-сосудистых

событий в тех случаях, когда концентрация МК превышает 7 мг/дл у мужчин и 5 мг/дл у женщин.

Роль аллопуринола в снижении смертности также была подтверждена в исследованиях, проведенных в популяции пациентов старше 40 лет с ГУ. Терапия аллопуринолом ассоциировалась с более низким риском общей смертности и лучшей выживаемостью [32].

Связь между назначением аллопуринола и небольшим, но достоверным снижением артериального давления у пациентов с АГ и сопутствующей ГУ была доказана в метаанализе данных десяти клинических исследований. Однако в 2012 г. экспертами был проведен метаанализ, включивший 336 оригинальных статей и 1 рандомизированное исследование, и сделан вывод, что на сегодняшний день недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать аллопуринол или другие препараты, снижающие уровень МК, для лечения пациентов с АГ [33].

В случае соблюдения рекомендаций по коррекции факторов риска на фоне адекватной антигипертензивной терапии и сохранения высокой сывороточной концентрации МК (более 480 мкмоль/л) необходимо рассмотреть возможность инициации терапии аллопуринолом для достижения уровня МК менее 360 мкмоль/л. Уратснижающий препарат выбирается с учетом сопутствующей патологии и наличия или отсутствия нарушений функции печени или почек.

Согласно современным национальным, а также европейским и американским рекомендациям уратснижающими препаратами первой линии являются ингибиторы ксантиноксидазы – аллопуринол и фебуксостат [2, 34].

Более 30 лет для коррекции ГУ при подагре применяется аллопуринол, конкурентно ингибирующий трансформацию гипоксантина и устранение выработки продуктов кислородного стресса. Среди недостатков лекарственного препарата можно выделить серьезные токсические реакции, эозинофилию, васкулит, гепатит, прогрессирующую почечную недостаточность; недостаточную эффективность у ряда больных даже при достижении максимальной дозы.

Альтернативой аллопуринолу стали непуриновые селективные ингибиторы ксантиноксидазы, среди которых в настоящее время наиболее широко обсуждается фебуксостат.

Высокая эффективность низких доз фебуксостата продемонстрирована на 256 пациентах в Японии, принимавших 40 мг фебуксостата или 100 мг аллопуринола ежедневно. Целевой уровень МК достигнут у 82% больных, принимавших фебуксостат, и у 69%, получавших аллопуринол [35].

В исследовании FACT (Febuxostat versus Allopurinol Controlled Trial) по оценке безопасности и эффективности различных доз фебуксостата целевой уровень МК достигнут у 53% больных, принимавших 80 мг препарата, у 62% – 120 мг и у 21% больных, принимавших 300 мг аллопуринола ( $p < 0,001$  между любой дозой фебуксостата и аллопуринолом). Частота нежелательных явлений была одинаковой во всех группах, наиболее часто отмечалось повышение уровней трансаминаз. Число обострений подагрического артрита, в т. ч. потребовавших отмены

препарата, было выше в группе больных, получавших 120 мг фебуксостата [36].

В 4-годичном изучении фебуксостата у 61 пациента с подагрой уровень МК был стабильным (достижение цели в 78% на 1-м году, 76% – на 2-м, 84% и 90% – на 3-м и 4-м годах приема), потребность в дополнительной противовоспалительной терапии снизилась, исчезли тофусы. Из побочных эффектов чаще отмечались желудочно-кишечные проблемы, повышение содержания печеночных ферментов, головные боли, гиперлипидемия [37].

Проведенное крупное исследование APEX (Allopurinol and Placebo-Controlled, Efficacy Study of Febuxostat Trial) с участием 1067 пациентов с подагрой, у которых уровень МК превышал 480 мкмоль/л, позволило сделать вывод, что фебуксостат превосходит аллопуринол и плацебо по способности снижать и поддерживать уровень МК, а также хорошо переносится в любой дозе [38].

Открытое длительное исследование EXCEL (815 пациентов, длительность – 492 дня) показало, что частота подагрических атак на фоне приема 80 и 120 мг фебуксостата и 300/100 мг аллопуринола за 1-й год приема соответствовала 1,4; 1,72 и 1,49 атаки, на 2-й год приема – 0,9; 0,0; 0,11 соответственно. Из нежелательных явлений фебуксостата зафиксированы нарушение функции печени, головная боль, диарея, АГ, артралгия; аллопуринола – нарушение функции печени и сыпь.

28-недельное мультицентровое рандомизированное двойное слепое исследование III фазы CONFIRMS подтвердило более эффективное снижение уровня МК в сыворотке крови при приеме фебуксостата, чем аллопуринола, при индивидуально подобранной дозе препарата. Фебуксостат в дозе 80 мг/сут продемонстрировал большую эффективность, чем аллопуринол в дозе 300 мг/сут. Переносимость фебуксостата у больных с синдромом гиперчувствительности к аллопуринолу была хорошей.

Сравнение безопасности применения фебуксостата и аллопуринола по влиянию на риск развития осложнений ССЗ у больных подагрой проводилось в рандомизированном исследовании CARES [39]. В проведенное с 2010 по 2017 г. многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование, охватившее 320 исследовательских центров Северной Америки, с медианой продолжительности наблюдения 32 мес. (максимальная продолжительность наблюдения – 85 мес.) были включены 6190 больных, у которых была диагностирована подагра с концентрацией МК не менее 420 мкмоль/л или не менее 360 мкмоль/л. Критериями включения в исследование были перенесенный инфаркт миокарда или инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или преходящего нарушения мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, а также СД с признаками микро- или макрососудистого заболевания [39]. Через 2 нед. после начала терапии доля больных с концентрацией МК в крови менее 360 мкмоль/л была выше в группе фебуксостата по сравнению с группой аллопуринола. В целом в ходе исследования большее количество пациентов, получавших фебуксостат, достигли уровня МК в крови менее 300 мкмоль/л. Частота обострений подагры была



сходной в группе фебуксостата и группе аллопуринола, составляя 0,68 и 0,63 случая на 1 человека в год соответственно. В ходе выполнения исследования между группами не отмечалось статистически значимых различий по концентрации в крови электролитов, глюкозы и липидов, а также уровню артериального давления и частоте применения лекарственных средств для лечения ССЗ. Частота развития неблагоприятных исходов была сходной в группе фебуксостата и аллопуринола – у 10,8 и 10,4% больных соответственно в ходе наблюдения. Однако риск смерти от любой причины и риск смерти от осложнений ССЗ были выше в группе фебуксостата по сравнению с группой аллопуринола. В группе фебуксостата и группе аллопуринола умерли от любой причины 7,8 и 6,4% больных соответственно ( $p=0,04$ ), а от осложнений ССЗ – 4,3 и 3,2% больных соответственно ( $p=0,03$ ). Среди причин смерти от осложнений ССЗ наиболее частой была внезапная сердечная смерть (2,7% – в группе фебуксостата и 1,8% – в группе аллопуринола). Частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и госпитализаций по поводу аритмий, не связанных с ишемией, а также частота развития тромбозомболических осложнений и госпитализаций по поводу преходящего нарушения мозгового кровообращения были сходными в двух группах.

В ходе выполнения программы, в которую были включены более 5000 больных, частота развития осложнений ССЗ была выше у больных, принимавших фебуксостат (0,74 на 100 человеко-лет при 95% ДИ от 0,36 до 1,37), по сравнению с больными, которые принимали аллопуринол (0,60 на 100 человеко-лет при 95% ДИ от 0,16 до 1,53) [36, 40].

Отмечено положительное действие ингибиторов ксантинооксидазы на состояние сердечно-сосудистой системы и почек [41]. 96 больных подагрой с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью были включены в 12-месячное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения 30 мг фебуксостата 2 р/сут, 40/80 мг фебуксостата 1 р/сут или плацебо. Доля пациентов с уровнем МК в сыворотке крови  $<6,0$  мг/дл на 12-м мес. была значимо больше в обеих группах фебуксостата по сравнению с группой плацебо ( $p<0,001$ ). Нежелательные явления зарегистрированы у 78,1% пациентов, получавших 30 мг фебуксостата 2 р/сут, 87,5% пациентов, получавших 40/80 мг фебуксостата 1 р/сут, и 78,1% пациентов, получавших плацебо. Фебуксостат хорошо переносился больными подагрой с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью [42].

В Токийском институте ревматологии в течение 12 нед. было проведено проспективное многоцентровое рандомизированное открытое сравнительное исследование с участием 255 пациентов, в котором было продемонстрировано, что во время первоначального введения урат-снижающей терапии в группе А с постепенным увеличением дозы фебуксостата (с 10 до 40 мг/сут) и в группе В, принимавшей фиксированную дозу фебуксостата + колхицин (40 мг/сут фебуксостата + колхицин 0,5 мг/сут), эффективней уменьшались вспышки подагры по сравнению с группой С, при-

нимавшей фиксированную дозу фебуксостата (40 мг/сут). Был сделан вывод о том, что поэтапное повышение дозы фебуксостата может стать эффективной альтернативой низкодозовой профилактике колхицином во время введения урат-снижающей терапии [43].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом 2-летнем исследовании, проведенном в австралийском Университете Окленда, оценивали влияние лечения фебуксостатом по сравнению с плацебо у 314 пациентов, имеющих поврежденные суставы, с ГУ и ранней подагрой (1 или 2 вспышки подагры). Результаты исследования показали, что лечение фебуксостатом не привело к заметным изменениям эрозии суставов в течение 2 лет. Однако лечение фебуксостатом значительно улучшило показатель активности синовиита RAMRIS на 24-м мес. по сравнению с лечением плацебо ( $p<0,001$ ), снизило общую частоту вспышек подагры ( $p<0,05$ ) и улучшило контроль МК в сыворотке крови ( $p<0,001$ ) [44].

В Японии для лечения ГУ у пациентов с подагрой и без нее применяют еще один ингибитор ксантинооксидазы – топилоксостат. В 16-недельном исследовании, проведенном на 157 пациентах, подтвержден дозозависимый ответ на колебание уровня МК в крови в группах плацебо, 120 и 160 мг/сут топилоксостата. В группе получавших 160 мг/сут топилоксостата уровень МК снижался на 44,8% от исходного [45].

На стадии разработки находится новый урикозурический и противовоспалительный лекарственный препарат для коррекции ГУ у больных подагрой – архалофенат – агонист активатора фактора транскрипции PPAR-гамма. Применение архалофената в дозировке 800 мг позволило сократить количество подагрических атак в большей степени, чем его прием в дозе 600 мг или назначение 300 мг аллопуринола [46]. В исследованиях отмечена эффективность и безопасность совместного применения фебуксостата и архалофената [47].

В качестве лекарственного препарата, применяемого совместно с ингибиторами ксантинооксидазы, у пациентов с подагрой предлагается лезинурад – ингибитор функции транспортных белков, участвующих в реабсорбции МК в почках. Добавление к терапии пациентам, получающим 300 мг аллопуринола, 200 или 400 мг лезинурада позволило увеличить долю пациентов, достигших целевого уровня МК, по сравнению с монотерапией аллопуринолом ( $p<0,0001$ ) [48]. Лезинурад хорошо переносился, профиль безопасности 200 мг был сопоставим с приемом 300 мг аллопуринола, за исключением более частого обратимого повышения уровня креатинина в сыворотке крови [49].

По результатам клинического испытания по изучению эффективности и безопасности применения лезинурада в сочетании с фебуксостатом в 12-месячном исследовании у 324 пациентов с подагрой было отмечено, что лечение лезинурадом в сочетании с фебуксостатом приводит к значительному снижению уровня МК в сыворотке крови по сравнению с приемом одного фебуксостата [50].

В связи с расширением арсенала гипоурикемизирующих лекарственных средств и значительной частотой выявления ГУ в повседневной амбулаторной практике

необходимы подробные рекомендации по оценке нарушений пуринового обмена и их курации для врачей первичного звена.

Таким образом, пациенты с ГУ характеризуются в 4 раза более высоким уровнем метаболической коморбидности, чем лица с нормальным уровнем МК. У людей с повышенным уровнем МК чаще встречается не только подагра (в 6,25 раза), но также уролитиаз с ХБП (в 2,2

раза) и ССЗ (в 1,9 раза). При ГУ у женщин в 2,2 раза чаще, чем у мужчин, встречается СД 2 типа. Больные СД 2 типа и ССЗ, особенно женщины, нуждаются в коррекции ГУ для снижения степени риска прогрессирования метаболических нарушений.



Поступила / Received 04.10.2019  
Отрецензирована / Review 19.10.2019  
Принята в печать / Accepted 23.10.2019

## Список литературы

- Li Q, Li X, Wang J, Liu H. et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMI Open*. 2019;9(8):1-13. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026677.
- Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(2):153-159. Режим доступа: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_21503850\\_37026040.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_21503850_37026040.pdf).
- Zhu Y, Bhavik J, Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US General population: the National Health and nutrition examination survey 2007-2008. *Arthritis Rheumatism*. 2011;63(10):3136-3141. doi: 10.1002/art.30520.
- Abdurhman S.A.-A. Hyperuricemia in Saudi Arabia. *Rheumatology International*. 2001;20(2):61-64. <https://doi.org/10.1007/s002960000076>.
- Chu N.F., Wang D.J., Liou S.H., Shieh S.M. Relationship between hyperuricemia and other cardiovascular risk factors among adults men in Taiwan. *Eur J Epidemiol* 2000;16(1):13-17. doi: 10.1023/A:1007654507054.
- Мясоедова С.Е. Новые возможности уратснижающей терапии при подагре. *Трудный пациент*. 2018;3(3):28-31. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-uratsnizhayuschey-terapii-pri-podagre>.
- Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах Клинической Медицины*. 2018;46(1):32-9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
- Широкова И., Прогерина Ю. Новый шаг в лечении «болезни королей». *Ремедиум*. 2018;3(3):33-38. Режим доступа: [http://remedium-journal.ru/upload/iblock/57a/RM\\_03\\_2018\\_07.pdf](http://remedium-journal.ru/upload/iblock/57a/RM_03_2018_07.pdf).
- Lima W.G., Martins-Santos M.E., Chaves V.E. Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism. *Biochimie*. 2015;116:17-23. doi: 10.1016/j.biochi.2015.06.025.
- Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Бессимптомная гиперурикемия – польза или вред? *РМЖ*. 2008;(24):1619-1624. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Bessimptomnaya\\_giperurikemiya\\_polyza\\_ili\\_vred/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Bessimptomnaya_giperurikemiya_polyza_ili_vred/).
- Rho Y.H., Choi S.J., Lee Y.H. et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: a multicenter study. *Journal of Korean Medical Science*. 2005;20(6):1029-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2779304/pdf/jkms-20-1029.pdf>.
- Green D, Foiles N, Chan C. et al. Elevated fibrinogen levels and subsequent subclinical atherosclerosis: the CARDIA Study. *Atherosclerosis*. 2009;202(2):623-631. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2662501/pdf/nihms94662.pdf>.
- Nielsen S.M., Bartels E.M., Henriksen M. et al. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(11):1870-1882. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211472.
- Якупова С.П. Подагра. Новые возможности диагностики и лечения. *Терапевтический архив*. 2018;90(05):88-92. doi: 10.26442/terarkh201890588-92.
- Baker J.F., Krishnan E., Chen L., Schumacher H.R. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *American Journal of Medicine*. 2005;118(8):816-826. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.03.043.
- Krishnan E. Inflammation, oxidative stress and lipids: the risk triad for atherosclerosis in gout. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(7):1229-1238. doi: 10.1093/rheumatology/keq037.
- Гиляревский С.Р., Кузьмина И.М., Келехсаев Х.Р. Мочевая кислота и сердечно-сосудистые заболевания: новый S-реактивный белок? *Системные гипертензии*. 2011;(3):44-47. Режим доступа: [http://www.gipertonik.ru/files/journals/SG3\(2011\).pdf](http://www.gipertonik.ru/files/journals/SG3(2011).pdf).
- Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G. et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension*. 2000;36:1072-1078. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.HYP.36.6.1072>.
- Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S. Distribution and determinants of cardiovascular events during 20 years of successful anti-hypertensive treatment. *Journal of Hypertension*. 1998;16(6):761-769. doi: 10.1097/00004872-199816060-00007.
- Fang J, Alderman M.H. Serum Uric Acid and Cardiovascular Mortality: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. *JAMA*. 2000;283(18):2404-2410. doi: 10.1001/jama.283.18.2404.
- Sautin Y.Y., Johnson R.J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27(6):608-619. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2895915/pdf/nihms212414.pdf>.
- Leyva F., Anker S., Swan J.W., Godsland I.F. et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *European Heart Journal*. 1997;18(5):858-865. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015352.
- Coutinho T.de A., Turner S.T., Peyser P.A. et al. Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *American Journal of Hypertension*. 2007;20(1):83-89. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.06.015.
- Strasak A., Ruttman E., Brant L. et al. Ulmer H. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83,683 Austrian men. *Clinical Chemistry*. 2008;54(2):273-84. doi: 10.1373/clinchem.2007.094425.
- Mazzali M., Kanbay M., Segal M.S. et al. Uric acid and hypertension: cause or effect? *Current Rheumatology Reports*. 2010;12(2):108-17. doi: 10.1007/s11926-010-0094-1.
- Enomoto A., Endou H. Roles of organic anion transporters (OATs) and a urate transporter (URAT1) in the pathophysiology of human disease. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2005;9(3):195-205. doi: 10.1007/s10157-005-0368-5.
- Feig D.I., Kang D.H., Johnson R.J. Uric acid and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med*. 2008;359(17):1811-1121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2684330/pdf/nihms109052.pdf>.
- Woyesa S.B., Hirigo A.T., Wube T.B. Hyperuricemia and metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients at Hawassa university comprehensive specialized hospital, South West Ethiopia. *BMC Endocr Disord*. 2017;17(1):76. doi: 10.1186/s12902-017-0226-y.
- Han Y., Zhang M., Lu J. et al. Hyperuricemia and overexcretion of uric acid increase the risk of simple renal cysts in type 2 diabetes. *Scientific Reports*. 2017;7(1):3802. doi: 10.1038/s41598-017-04036-6.
- Widecka K., Szymański F.M., Filipiak K.J. et al. Hyperuricemia and its treatment in patients with a high cardiovascular risk – experts opinion. *Arterial Hypertens*. 2017;21(1):10-17. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/b3fb/11e1b27cf40c78c3c725cfff4d68d1673b22e.pdf>.
- Luk A.J., Levin G.P., Moore E.E. et al. Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(7):804-806. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4481712/pdf/kep069.pdf>.
- Agarwal V., Hans N., Messerli F.H. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2013;15(6):435-442. Available at: <https://online.library.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x>.
- Keenan R.T. Limitation of the current standards of care for treating gout and crystal deposition in the primary care setting: a review. *Clinical Therapeutics*. 2017;39(2):430-440. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.12.011.
- Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Насонов Е.Л. Фебукостат – новый препарат в терапии подагры. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(2):52-58. doi: 10.14412/1995-4484-2011-603.
- Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353(23):2450-2461. doi: 10.1056/NEJMoa050373.
- Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. The FOCUS trial 48-month interim analysis: long-term clinical outcomes of treatment with febuxostat in subjects with gout in an ongoing phase 2, open-label extension study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65:93. Available at: <https://acr.confex.com/acr/2006/webprogram/Paper4119.html>.
- Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Febuxostat vs allopurinol and placebo in subjects with hyperuricemia and gout: the 28-week APEX study. *Arthritis and Rheumatism*. 2008;59(11):1540-8. doi: 10.1002/art.24209.

39. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *The New England Journal of Medicine*. 2018;378(13):1200-1210. doi: 10.1056/NEJMoa1710895.
40. White W.B., Chohan S., Dabholkar A. et al. Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidity. *American Heart Journal*. 2012;164(1):14–20. doi: 10.1016/j.ahj.2012.04.011.
41. Цурко В.В., Громов М.А., Елисеєва М.Е. Уратснижающая терапия подагры, акцент на фебуксостат (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги). *Трудный пациент*. 2017;15(3):24–26. Режим доступа: <http://t-patient.ru/wp-content/uploads/2017/06/3.pdf>.
42. Saag K.G., Whelton A., Becker M.A., MacDonald P. et al. Impact of Febuxostat on Renal Function in Gout Patients With Moderate-to-Severe Renal Impairment. *Arthritis and Rheumatology*. 2016;68(8):2035–2043. doi: 10.1002/art.39654.
43. Yamanaka H., Tamaki S., Ide Y. et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(2):270–276. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211574.
44. Dalbeth N., Saag K.G., Palmer W.E. et al. Effects of Febuxostat in Early Gout: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis and Rheumatology*. 2017;69(12):2386–2395. doi: 10.1002/art.40233.
45. Hosoya T., Sasaki T., Ohashi T. Clinical efficacy and safety of topiroxostat in Japanese hyperuricemic patients with or without gout: a randomized, double-blinded, controlled phase 2b study. *Clinical Rheumatology*. 2017;36(3):649–656. doi: 10.1007/s10067-016-3474-8.
46. Pooley J., Steinberg A.S., Choi Y.J., Davis C.S. et al. A Randomized, Double-Blind, Active- and Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Arhalofenate for Reducing Flare in Patients With Gout. *Arthritis and Rheumatology*. 2016;68(8):2027–2034. doi: 10.1002/art.39684.
47. Steinberg A.S., Vince B.D., Choi Y.J., Martin R.L. et al. The Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Safety of Arhalofenate in Combination with Febuxostat When Treating Hyperuricemia Associated with Gout. *The Journal of Rheumatology*. 2017;44(3):374–379. doi: 10.3899/jrheum.161062.
48. Bardin T., Keenan R.T., Khanna P.P., Kopicko J. et al. Lesinurad in combination with allopurinol: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(5):811–820. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209213.
49. Saag K.G., Fitz-Patrick D., Kopicko J., Fung M. et al. Lesinurad Combined With Allopurinol: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Gout Patients With an Inadequate Response to Standard-of-Care Allopurinol (a US-Based Study). *Arthritis and Rheumatology*. 2017;69(1):203–212. doi: 10.1002/art.39840.
50. Dalbeth N., Jones G., Terkeltaub R. et al. Lesinurad, a Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Combination With Febuxostat in Patients With Tophaceous Gout: Findings of a Phase III Clinical Trial. *Arthritis and Rheumatology*. 2017;69(9):1903–1913. doi: 10.1002/art.40159.

## References

1. Li Q., Li X., Wang J., Liu H. et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open*. 2019;9(8):1–13. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026677.
2. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
3. Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonov G.V., Duplyakov D.V. et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Ration Pharmacotherapy Cardiol.* 2014;10(1):153–159. (In Russ.) Available at: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_21503850\\_37026040.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_21503850_37026040.pdf).
4. Zhu Y., Bhavik J., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US General population: the National Health and nutrition examination survey 2007–2008. *Arthritis Rheumatism*. 2011;63(10):3136–3141. doi: 10.1002/art.30520.
5. Abdurhman S.A.-A. Hyperuricemia in Saudi Arabia. *Rheumatology International*. 2001;20(2):61–64. <https://doi.org/10.1007/s002960000076>.
6. Chu N.F., Wang D.J., Liou S.H., Shieh S.M. Relationship between hyperuricemia and other cardiovascular risk factors among adults men in Taiwan. *Eur J Epidemiol* 2000;16(1):13–17. doi: 10.1023/A:1007654507054.
7. Myasoedova S.E. New Possibilities of Hypouricemic Therapy for Gout. *Trudnyy patient = The difficult patient*. 2018;3(3):28–31. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/novye-vozmozhnosti-uratsnizhayuschey-terapii-pri-podagry>.
8. Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh Klinicheskoy Meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32–9. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
9. Shirokova I., Progerina Yu. A new step in treatment «Disease of the kings». *Remedium*. 2018;3(3):33–38. (In Russ.) Available at: [http://remedium-journal.ru/upload/iblock/57a/RM\\_03\\_2018\\_07.pdf](http://remedium-journal.ru/upload/iblock/57a/RM_03_2018_07.pdf).
10. Lima W.G., Martins-Santos M.E., Chaves V.E. Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism. *Biochimie*. 2015;116:17–23. doi: 10.1016/j.biochi.2015.06.025.
11. Ilyina A.E., Barskova V.G., Nasonov E.L. Asymptomatic hyperuricemia - benefit or harm? *RMZH = RMI*. 2008;16(24):1619–1624. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Bessimptomnaya\\_giperurikemiya\\_polyza\\_ili\\_vred/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Bessimptomnaya_giperurikemiya_polyza_ili_vred/).
12. Rho Y.H., Choi S.J., Lee Y.H. et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: a multicenter study. *Journal of Korean Medical Science*. 2005;20(6):1029–33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2779304/pdf/jkms-20-1029.pdf>.
13. Green D., Foiles N., Chan C. et al. Elevated fibrinogen levels and subsequent subclinical atherosclerosis: the CARDIA Study. *Atherosclerosis*. 2009;202(2):623–631. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2662501/pdf/nihms94662.pdf>.
14. Nielsen S.M., Bartels E.M., Henriksen M. et al. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(11):1870–1882. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211472.
15. Yakupova S.P. Gout. New opportunities of diagnosis and treatment. *Terapevticheskiy arkhiv = The Therapeutic Archive*. 2018;90(5):88–92. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh201890588-92.
16. Baker J.F., Krishnan E., Chen L., Schumacher H.R. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *American Journal of Medicine*. 2005;118(8):816–826. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.03.043.
17. Krishnan E. Inflammation, oxidative stress and lipids: the risk triad for atherosclerosis in gout. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(7):1229–1238. doi: 10.1093/rheumatology/keq037.
18. Gilyarevsky S.R., Kuzmina I.M., Kelekhayev Kh.R., Sklifosovsky N.V. Uric acid and cardiovascular diseases: a new C-reactive protein? *Sistemnye hipertenzii = Systemic hypertension*. 2011;3(3):44–47. (In Russ.) Available at: [http://www.gipertonik.ru/files/journals/SG3\(2011\).pdf](http://www.gipertonik.ru/files/journals/SG3(2011).pdf).
19. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension*. 2000;36:1072–1078. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.HYP.36.6.1072>.
20. Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S. Distribution and determinants of cardiovascular events during 20 years of successful anti-hypertensive treatment. *Journal of Hypertension*. 1998;16(6):761–769. doi: 10.1097/00004872-199816060-00007.
21. Fang J., Alderman M.H. Serum Uric Acid and Cardiovascular Mortality: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971–1992. *JAMA*. 2000;283(18):2404–2410. doi: 10.1001/jama.283.18.2404.
22. Sautin Y.Y., Johnson R.J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27(6):608–619. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2895915/pdf/nihms212414.pdf>.
23. Leyva F., Anker S., Swan J.W., Godsland I.F. et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *European Heart Journal*. 1997;18(5):858–865. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015352.
24. Coutinho T.de A., Turner S.T., Peyser P.A. et al. Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *American Journal of Hypertension*. 2007;20(1):83–89. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.06.015.
25. Strasak A., Ruttman E., Brant L. et al. Ulmer H. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83,683 Austrian men. *Clinical Chemistry*. 2008;54(2):273–84. doi: 10.1373/clinchem.2007.094425.
26. Mazzali M., Kanbay M., Segal M.S. et al. Uric acid and hypertension: cause or effect? *Current Rheumatology Reports*. 2010;12(2):108–17. doi: 10.1007/s11926-010-0094-1.
27. Enomoto A., Endou H. Roles of organic anion transporters (OATs) and a urate transporter (URAT1) in the pathophysiology of human disease. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2005;9(3):195–205. doi: 10.1007/s10157-005-0368-5.
28. Feig D.I., Kang D.H., Johnson R.J. Uric acid and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med*. 2008;359(17):1811–1121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2684330/pdf/nihms109052.pdf>.
29. Woyesa S.B., Hirigo A.T., Wube T.B. Hyperuricemia and metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients at Hawassa university comprehensive specialized hospital, South West Ethiopia. *BMC Endocr Disord*. 2017;17(1):76. doi: 10.1186/s12902-017-0226-y.
30. Han Y., Zhang M., Lu J. et al. Hyperuricemia and overexcretion of uric acid increase the risk of simple renal cysts in type 2 diabetes.



- Scientific Reports*. 2017;7(1):3802. doi: 10.1038/s41598-017-04036-6.
31. Widecka K., Szymański F.M., Filipiak K.J. et al. Hyperuricemia and its treatment in patients with a high cardiovascular risk – experts opinion. *Arterial Hypertens*. 2017;21(1):10–17. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/b3fb/11e1b27cfa0c78c3c725cff4d68d1673b22e.pdf>.
  32. Luk A.J., Levin G.P., Moore E.E. et al. Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(7):804–806. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4481712/pdf/kep069.pdf>.
  33. Agarwal V., Hans N., Messerli F.H. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Hypertension. (Greenwich)*. 2013;15(6):435–442. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x>.
  34. Keenan R.T. Limitation of the current standards of care for treating gout and crystal deposition in the primary care setting: a review. *Clinical Therapeutics*. 2017;39(2):430–440. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.12.011.
  35. Barskova V.G., Ilyinykh E.V., Nasonov E.L. Febuxostat is a novel drug in therapy for gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(2):52–58. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2011-603.
  36. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353(23):2450–2461. doi: 10.1056/NEJMoa050373.
  37. Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. The FOCUS trial 48-month interim analysis: long-term clinical outcomes of treatment with febuxostat in subjects with gout in an ongoing phase 2, open-label extension study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65:93. Available at: <https://acr.confex.com/acr/2006/webprogram/Paper4119.html>.
  38. Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Febuxostat vs allopurinol and placebo in subjects with hyperuricemia and gout: the 28-week APEX study. *Arthritis and Rheumatism*. 2008;59(11):1540–8. doi: 10.1002/art.24209.
  39. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *The New England Journal of Medicine*. 2018;378(13):1200–1210. doi: 10.1056/NEJMoa1710895.
  40. White W.B., Chohan S., Dabholkar A. et al. Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities. *American Heart Journal*. 2012;164(1):14–20. doi: 10.1016/j.ahj.2012.04.011.
  41. Tsurko V.V., Gromov M.A., Eliseeva M.E. Gout Therapy that Reduces Urates, Focus on Febuxostat (Based on the Materials Recommended by the European Antirheumatic League). *Trudnyy patients = The difficult patient*. 2017;15(3):24–26. (In Russ.) Available at: <http://t-patient.ru/wp-content/uploads/2017/06/3.pdf>
  42. Saag K.G., Whelton A., Becker M.A., MacDonald P. et al. Impact of Febuxostat on Renal Function in Gout Patients With Moderate-to-Severe Renal Impairment. *Arthritis and Rheumatology*. 2016;68(8):2035–2043. doi: 10.1002/art.39654.
  43. Yamanaka H., Tamaki S., Ide Y., et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(2):270–276. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211574.
  44. Dalbeth N., Saag K.G., Palmer W.E. et al. Effects of Febuxostat in Early Gout: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis and Rheumatology*. 2017;69(12):2386–2395. doi: 10.1002/art.40233.
  45. Hosoya T., Sasaki T., Ohashi T. Clinical efficacy and safety of topiroxostat in Japanese hyperuricemic patients with or without gout: a randomized, double-blinded, controlled phase 2b study. *Clinical Rheumatology*. 2017;36(3):649–656. doi: 10.1007/s10067-016-3474-8.
  46. Pooley J., Steinberg A.S., Choi Y.J., Davis C.S. et al. A Randomized, Double-Blind, Active- and Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Arhalofenate for Reducing Flare in Patients With Gout. *Arthritis and Rheumatology*. 2016;68(8):2027–2034. doi: 10.1002/art.39684.
  47. Steinberg A.S., Vince B.D., Choi Y.J., Martin R.L. et al. The Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Safety of Arhalofenate in Combination with Febuxostat When Treating Hyperuricemia Associated with Gout. *The Journal of Rheumatology*. 2017;44(3):374–379. doi: 10.3899/jrheum.161062.
  48. Bardin T., Keenan R.T., Khanna P.P., Kopicko J. et al. Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(5):811–820. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209213.
  49. Saag K.G., Fitz-Patrick D., Kopicko J., Fung M. et al. Lesinurad Combined With Allopurinol: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Gout Patients With an Inadequate Response to Standard-of-Care Allopurinol (a US-Based Study). *Arthritis and Rheumatology*. 2017;69(1):203–212. doi: 10.1002/art.39840.
  50. Dalbeth N., Jones G., Terkeltaub R. et al. Lesinurad, a Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Combination With Febuxostat in Patients With Tophaceous Gout: Findings of a Phase III Clinical Trial. *Arthritis and Rheumatology*. 2017;69(9):1903–1913. doi: 10.1002/art.40159.

### Информация об авторах:

**Долгова Лидия Николаевна**, д.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; заместитель главного врача, НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО «РЖД», 150031, Россия, Ярославль, Суздальское ш., 21; e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

**Красивина Ирина Геннадьевна**, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с профпатологией, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5;

**Долгов Николай Владимирович**, ординатор кафедры терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5;

Луговкина Дарина Геннадьевна, студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

**Луговкина Дарина Геннадьевна**, студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: dolgov64942@yandex.ru учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: lugovkina\_6569926@mail.ru

### Information about the authors:

**Lidiya N. Dolgova**, Dr. of Sci. (Med.), Teaching Assistant of Chair for Outpatient Therapy, Clinical Laboratory Diagnosis and Medical Biochemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; Deputy Chief Physician, Non-state Health Facility «Road Clinical Hospital JSC «Russian Railways» at Yaroslavl Station», 21 Suzdal'skoe Sh., Yaroslavl, 150031, Russia; e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

**Irina G. Krasivina**, Dr. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Hospital Therapy with Occupational Pathology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

**Nikolay V. Dolgov**, Resident Medical Practitioner, Professor E.N. Dormidontov Chair for Therapy; State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

**Darina G. Lugovkina**, a sixth year student, State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia