

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-150-159

# Кардиоваскулярная и метаболическая коморбидность при ревматических заболеваниях: фокус на гиперурикемию и подагру

А.Р. Бабаева<sup>1</sup>, Е.В. Калинина<sup>1</sup>, М.С. Звоноренко<sup>1</sup>, К.С. Солоденкова<sup>2</sup>, М.А. Осадчук<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

Кардиометаболическая коморбидность у лиц с ревматическими заболеваниями (РЗ) определяет риск неблагоприятных исходов. К числу заболеваний, существенно повышающих сердечно-сосудистый риск (ССР), относится подагра. Авторами проведен анализ данных литературы по изучению частоты и спектра сердечно-сосудистых (ССЗ) и метаболических заболеваний, а также доказанных факторов ССР при РЗ, в том числе при подагре. Показано, что повышенный ССР при РЗ обусловлен не только более частым присутствием традиционных факторов ССР у лиц с РЗ, но и целым рядом болезнью-ассоциированных специфических факторов риска. Хроническое системное воспаление, развитие органических повреждений, длительное применение противовоспалительной терапии — все это вносит свой негативный вклад в суммарный ССР. В связи с этим РЗ рассматриваются как важные реклассификаторы ССР и требуют обязательной коррекции факторов риска. В настоящее время разработаны и применяются на практике национальные и международные рекомендации по профилактике ССР у лиц с РЗ. Особое место среди РЗ занимает подагра, для которой характерна частая сердечно-сосудистая коморбидность и снижение фильтрационной функции почек. Исследованиями последних лет показано, что при ведении пациентов с гиперурикемией и подагрой необходимо стойкое достижение целевого уровня мочевой кислоты для профилактики органических повреждений и снижения ССР. Среди рекомендованных терапевтических опций у лиц с кардиоваскулярной и ренальной коморбидностью предпочтение отдается препарату фебуксостат, обладающему высокой уратснижающей активностью и надежной безопасностью.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** коморбидность, ревматические болезни, подагра, сердечно-сосудистый риск, фебуксостат.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Звоноренко М.С. и др. Кардиоваскулярная и метаболическая коморбидность при ревматических заболеваниях: фокус на гиперурикемию и подагру. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(3):150–159. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-150-159.

## Cardiovascular and metabolic comorbidities associated with rheumatic diseases: focus on hyperuricemia and gout

A.R. Babaeva<sup>1</sup>, E.V. Kalinina<sup>1</sup>, M.S. Zvonorenko<sup>1</sup>, K.S. Solodenkova<sup>2</sup>, M.A. Osadchuk<sup>2</sup><sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

Cardiovascular and metabolic comorbidities in patients with rheumatic diseases (RD) determine the risk of adverse outcomes. Gout is one of the diseases which significantly increase the cardiovascular risk (CVR). The authors present a literature review elucidating the prevalence and spectrum of cardiovascular (CVD) and metabolic diseases, as well as the proven CVR factors in persons with RDs, including gout. As demonstrated, the increased CVR amid RDs is caused not only by a higher prevalence of the traditional CVR factors but is also related to multiple specific disease-associated risk factors. Chronic systemic inflammation, the development of internal organ lesions and the long-term use of anti-inflammatory therapy contribute negatively to the overall CVR. Thus, RDs are considered as important CVR re-classifiers and require a compulsory revision of the risk factors. Currently, the national and international guidelines for the CVR prevention in persons with RD have been developed and used in practice. Among RDs, a special place is held by gout which is characterized by common cardiovascular comorbidities and reduced glomerular filtration rate. The recent studies have demonstrated that in the management of patients with hyperuricemia (HU) and gout it is necessary to achieve a sustained target level of uric acid for preventing adverse effects on the organ systems and reducing CVR. Among the recommended therapeutic options for patients with cardiovascular and renal comorbidities, the preference is given to febuxostat, a urate-lowering drug with high activity and proven safety.

**KEYWORDS:** comorbidities, rheumatic diseases, gout, cardiovascular risk, febuxostat.

**FOR CITATION:** Babaeva A.R., Kalinina E.V., Zvonorenko M.S. et al. Cardiovascular and metabolic comorbidities associated with rheumatic diseases: focus on hyperuricemia and gout. Russian Medical Inquiry. 2023;7(3):150–159 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-150-159.

## КОМОРБИДНОСТЬ В РЕВМАТОЛОГИИ: КЛЮЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ

Коморбидность как медико-социальная проблема становится одним из наиболее серьезных вызовов, стоящих перед обществом и системой здравоохранения [1, 2]. В рамках этой проблемы особый интерес представляет сочетание иммуновоспалительных процессов и кардио-васкулярной, а также метаболической патологии. Актуальность проблемы подтверждается клиническими и эпидемиологическими данными, полученными в период пандемии COVID-19, которые продемонстрировали, что вирус-индуцированные иммунопатологические процессы у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию, ассоциируются с манифестацией сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2 типа (СД2), подагры и других ревматических заболеваний (РЗ) [3–5]. Иницируемые различными триггерами иммунные реакции ведут к развитию системного воспаления с нарушением функции эндотелия сосудов, микроциркуляции, коагулопатией. Эти механизмы вносят свой вклад в органические повреждения и метаболические сдвиги, что клинически проявляется неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и декомпенсацией метаболических нарушений. Наряду с этим неблагоприятное влияние на формирование коморбидной патологии оказывает фармакотерапия иммуновоспалительных процессов [6, 7].

Как известно, наиболее частым клиническим вариантом коморбидности является сочетание ССЗ и метаболических расстройств, прежде всего СД2, ожирения и/или метаболического синдрома (МС). В связи с этим СД2, ожирение, МС, а также хроническая болезнь почек (ХБП) рассматриваются как ведущие ассоциированные состояния, определяющие степень ССР [8, 9]. Чрезвычайно важным аспектом проблемы коморбидности и полиморбидности является сочетание хронических воспалительных процессов и сердечно-сосудистой патологии, особенно в контексте современной воспалительной теории атеросклероза, рассматривающей низкоинтенсивное системное воспаление как ключевой механизм атерогенеза [7, 10]. На основании результатов проведенных масштабных исследований было установлено, что хронические воспалительные заболевания ревматической природы, включающие воспалительные поражения суставов (ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит, псориатический артрит (ПсА), системные заболевания соединительной ткани), существенно повышают ССР [6, 7, 11, 12]. Более того, сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти больных ревматологического профиля. По эпидемиологическим данным частота развития ССЗ и их осложнений у больных РА в 2–3,96 раза выше, чем в общей популяции [13–15]. Не менее важной патологией, предрасполагающей к ССЗ, является подагра, распространенность которой в различных странах, в том числе в российской популяции, имеет тенденцию к увеличению [8, 9, 14]. Патогенетическая связь между гиперурикемией (ГУ) и подагрой и риском развития атеросклероза в настоящее время не вызывает сомнений. Как показывают данные отечественных и зарубежных публикаций, ССЗ, прежде всего артериальная гипертензия (АГ), регистрируются более чем у 80% пациентов, а риск развития ишемической болезни сердца возрастает на фоне подагры на 60% [15–19].

Патогенез сосудистых поражений при различных РЗ разнообразен и обусловлен не только прямым повреждением

сосудистой стенки при системных васкулитах или системной красной волчанке (СКВ), но и вкладом иммунного воспаления в нарушение эндотелиальной функции, в накопление окисленных форм липидов в интиме с последующим формированием атеросклеротической бляшки. В связи с локализацией воспаления в соединительной ткани сосудистые поражения в виде васкулитов являются частым проявлением системных РЗ. Однако сердечно-сосудистая патология при системных РЗ — это не только манифестация основного заболевания, но и следствие прогрессирующего атеросклероза [6, 10, 11]. Более высокий ССР у пациентов ревматологического профиля связан и с тем, что у этой категории чаще регистрируются традиционные факторы риска. Что касается специфических или болезнь-ассоциированных факторов риска, то им в последние годы уделяется особое внимание, так как установлено, что целый ряд клинических и фенотипических особенностей заболевания ассоциирован с более высокой частотой кардиоваскулярных событий. В число факторов ССР вполне обоснованно включены противовоспалительные препараты, большую часть которых пациенты принимают в течение всей жизни [6]. Из метаболических нарушений, представляющих особую угрозу в плане ССР, наряду с нарушениями углеводного и липидного обмена ведущую роль играет ГУ, которая рассматривается как независимый предиктор сердечно-сосудистых катастроф [15, 16, 19].

В число РЗ, существенно повышающих вероятность развития кардиоваскулярной патологии либо сочетающихся с ней, вполне обоснованно включена подагра. Как известно, ГУ в настоящее время рассматривается как важный предиктор неблагоприятных кардиоваскулярных событий [15–17]. Масштабные исследования продемонстрировали связь между повышенным уровнем мочевой кислоты (МК) и частотой регистрации традиционных факторов ССР, а также субклиническим поражением органов-мишеней [20]. Наряду с этим установлено, что бессимптомная ГУ способствует прогрессированию ХБП и ССЗ, а у лиц с клинической манифестацией ССЗ и метаболических нарушений уровень МК существенно повышается [21–23].

## ГИПЕРУРИКЕМИЯ ПРИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Работами отечественных и зарубежных авторов показано, что у лиц с РА и другими РЗ повышение уровня МК регистрируется чаще, чем в общей популяции. При этом установлено, что ГУ ассоциирована с повышенным риском кардиоваскулярных событий у этой категории больных [24–26]. При анализе частоты обнаружения ГУ и подагры у 1999 пациентов с РА было показано, что 341 (17%) пациент имел бессимптомную ГУ, а 121 (6,1%) пациент — подагру. При этом обнаружена ассоциация между наличием ГУ и подагры с кардиоваскулярной патологией, а также с сердечно-сосудистой смертностью [27]. Большое внимание уделено роли ГУ и подагры в развитии коморбидной патологии и неблагоприятных исходов при ПсА [28]. Из коморбидных процессов при ПсА наиболее часто имеют место метаболические заболевания и АГ. МС, характеризующийся абдоминальным ожирением, нарушением углеводного и/или липидного обмена и АГ, диагностируется у лиц с псориазом достоверно чаще, чем в общей популяции. Кроме того, показано, что МС чаще сочетается с наличием кожных и суставных проявлений, нежели только суставных.

Связь псориаза с ГУ впервые была продемонстрирована в 1930 г.: у 140 пациентов с кожным псориазом повышение уровня МК было обнаружено в 31% случаев. Последующими исследованиями факт ассоциации ПсА и ГУ был подтвержден, причем частота регистрации ГУ варьировала от 30 до 50%. В более поздних работах приводится меньшая частота — 15%, хотя в одной из последних публикаций отмечено, что у 33,7% пациентов с псориазом регистрируется ГУ [29]. По-видимому, эти различия обусловлены фенотипическими особенностями псориазической болезни, активностью и тяжестью заболевания. Так, есть разница в частоте обнаружения ГУ между группами пациентов с вульгарным псориазом и ПсА: при отсутствии суставных проявлений ГУ выявляется в 6% случаев, тогда как при манифестном ПсА — в 22% случаев.

Псориазический артрит рассматривается как суставное проявление системной псориазической болезни. Как отмечалось выше, наряду с поражением суставов при псориазической болезни имеет место целый ряд метаболических нарушений и ассоциированных состояний: инсулинорезистентность, СД2, ГУ, АГ. МК как конечный продукт нарушения пуринового метаболизма является не только этиологическим субстратом подагры, но и важным фактором риска ССЗ. ГУ — это следствие двух процессов: избыточного поступления экзогенных пуринов и повышенного их образования из эндогенных источников, что имеет место при повреждении тканей различного генеза, апоптозе и некрозе клеток. Нарушения пуринового метаболизма, возникающие при хроническом иммуновоспалительном процессе, являются ключевым механизмом ассоциации ПсА и подагрического артрита [17, 26]. Такая коморбидность нередко встречается в реальной практике и требует рациональной персонифицированной фармакотерапии.

Результаты современных исследований свидетельствуют о том, что ГУ, выявляемая у пациентов с ПсА, сочетается с более тяжелым течением псориазической болезни, с высокой активностью артрита и быстрым прогрессированием процесса. Эта закономерность может быть связана с воспалительным повреждением ядро-содержащих клеток и повышенным образованием пуриновых оснований. Одним из возможных механизмов отмеченной взаимосвязи является влияние ГУ на функциональную активность иммунокомпетентных клеток. Также играет роль стимулирующий эффект МК в отношении секреции провоспалительных цитокинов и других флогенных медиаторов. Рассматриваемый аспект псориазической болезни имеет важное практическое значение, так как открывает перспективы применения уратснижающей терапии у пациентов с ПсА с целью повышения качества лечения основного заболевания, а не только коморбидной патологии [30, 31].

## СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ССР ПРИ РЗ

В связи с тем, что ССР обусловлен целым рядом факторов риска и ассоциированных состояний, которые часто имеют место у пациентов ревматологического профиля, рабочей группой EULAR были разработаны клинические рекомендации по профилактике ССР при широком спектре РЗ и костно-мышечных заболеваний (КМЗ), опу-

бликованные в 2022 г. [13]. В указанных рекомендациях выдвинуто четыре основополагающих принципа и сформулировано 8 рекомендаций, которые определяют принципиальные позиции по снижению ССР при рассматриваемых РЗ.

Следует отметить, что рекомендации сгруппированы в соответствии со спектром нозологий. Первую группу представляют разнородные по своему механизму РЗ: подагра, системные васкулиты (СВ), системная склеродермия (ССД), миозит/полимиозит (ПМ), смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ), синдром/болезнь Шегрена (БШ). Во вторую группу включены СКВ и антифосфолипидный синдром (АФС). Рекомендации даны отдельно для каждой из двух групп, при этом основополагающие принципы распространяются на весь спектр рассматриваемых РЗ и КМЗ.

### Основополагающие принципы ведения пациентов с РЗ и КМЗ в аспекте профилактики ССР (А, В, С, D):

А. Клиницисты должны учитывать повышенный ССР у пациентов с РЗ:

- ◆ подагрой;
- ◆ васкулитом;
- ◆ системным склерозом;
- ◆ миозитом;
- ◆ СЗСТ;
- ◆ БШ;
- ◆ СКВ;
- ◆ АФС.

Снижение активности РЗ снижает ССР.

В. Ревматологи ответственны за оценку ССР и ведение пациентов в сотрудничестве со смежными специалистами (организаторами здравоохранения, терапевтами, кардиологами и др.).

С. Скрининг факторов ССР должен проводиться регулярно у всех пациентов с РЗ. Снижение риска должно быть направлено на строгий контроль традиционных факторов риска (курение, АГ, дислипидемия, СД). Оценку ССР рекомендуется проводить в течение 6 мес. от постановки диагноза РЗ. Мониторинг ССР зависит от индивидуального профиля пациента и степени ССР.

Д. Обучение пациентов, их приверженность модификации образа жизни, рациональному питанию и регулярной физической активности являются важными подходами к ведению пациентов с РЗ.

### Рекомендации по ведению пациентов с подагрой, СВ, ССД, ПМ, СЗСТ, БШ в аспекте снижения ССР:

1. Оценка ССР идентична таковой для общей популяции. Необходим тщательный анализ традиционных факторов риска.
2. При АНЦА-васкулитах традиционные шкалы для оценки КВР недостаточно информативны. Рекомендуется дополнительно использовать модифицированные шкалы (EUVAS-model).
3. Ведение пациентов с АГ соответствует таковому в общей популяции.
4. У пациентов с подагрой диуретики не должны применяться.
5. У пациентов с ССД β-блокаторы не должны применяться.
6. Коррекция липидных нарушений идентична таковой в общей популяции.
7. Стандартное применение дезагрегантов для первичной профилактики ССЗ не рекомендовано. Пока-

зания к применению дезагрегантов не отличаются от таковых для общей популяции.

8. У пациентов с подагрой уровень МК ниже 360 мкмоль/л потенциально снижает риск сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти.
9. У пациентов с подагрой отдельные уратснижающие препараты не имеют преимуществ с позиции их влияния на ССР.
10. У пациентов с АНЦА- васкулитами индукция и поддержание ремиссии будет снижать ССР.
11. У пациентов с гигантоклеточным артериитом оптимальный режим ГК-терапии для поддержания баланса между активностью и нежелательными явлениями позволяет снизить ССР.

#### Рекомендации по ведению пациентов с СКВ и АФС в аспекте снижения ССР:

1. Для пациентов с СКВ и/или АФС рекомендован тщательный анализ традиционных и болезнью-ассоциированных факторов риска для эффективной их модификации.
2. У пациентов с:
  - СКВ снижение АД коррелирует с более низкой частотой сердечно-сосудистых событий, им следует достигать целевого АД < 130/80 мм рт. ст.;
  - волчаночным нефритом ИАПФ или АРА рекомендованы всем пациентам с соотношением белок/креатинин в моче > 500 мг/г или с АГ;
  - АФС рекомендации по ведению АГ такие же, как в общей популяции.
3. Для пациентов с СКВ и/или АФС рекомендации по коррекции дислипидемии такие же, как в общей популяции.
4. Пациенты с:
  - СКВ могут получать профилактическую терапию ацетилсалициловой кислотой (АСК) в зависимости от категории ССР;
  - СКВ/АФС без клинических признаков акушерского АФС и тромбозов, но с профилем антифосфолипидных антител высокого риска могут получать первичную профилактику ССЗ малыми дозами АСК (75–100 мг/сут). Для пациентов с профилем антифосфолипидных антител низкого риска применение АСК может быть рассмотрено.
5. У пациентов с СКВ низкая активность заболевания должна поддерживаться для снижения ССР.
6. У пациентов с СКВ доза глюкокортикостероидов должна быть минимизирована для предупреждения потенциального сердечно-сосудистого вреда.
7. Для пациентов с СКВ применение отдельных иммунодепрессантов не имеет преимуществ с позиции снижения КВР.
8. У пациентов с СКВ применение гидроксихлорохина, рекомендованное всем пациентам (если нет противопоказаний), позволяет также снизить риск сердечно-сосудистых событий.

Что касается АФС, который может быть самостоятельным заболеванием (первичный АФС) либо вторичным (на фоне иммуновоспалительного ревматического процесса, чаще — СКВ, СВ), то S. Sciascia et al. [32] предложили систему GAPSS для оценки риска тромбозов, которая предусматривает оценку спектра антифосфолипидных антител, традиционных факторов ССР и наиболее значимых иммунологических маркеров.

#### Стратификация риска тромбозов на основании системы GAPSS:

- ♦ Профиль антител к фосфолипидам (высокого/умеренного/низкого риска).
  - ♦ Традиционные факторы риска (АГ, СД, дислипидемия).
  - ♦ Маркеры аутоиммунных процессов: АНФ, аДНК, АНА профиль (Ro, La, Sm, RNP, Sc70, Jo-1).
- Характеристика профиля антифосфолипидных антител, отражающих степень риска тромбозов, предусматривает разделение на 3 категории:
- ♦ Высокий риск:
    - позитивность по волчаночному антикоагулянту (ВА);
    - позитивность трех типов антифосфолипидных антител (ВА + антител к кардиолипину (аКЛ) + анти- $\beta_2$ -гликопротеину 1 антитела (а- $\beta_2$ -ГП1);
    - изолированная постоянная позитивность по аКЛ в высоких и средних уровнях.
  - ♦ Умеренный риск:
    - аКЛ изотипов IgG/IgM > 40 ед.;
    - антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину изотипов IgG/IgM > 99% в тесте ELISA.
  - ♦ Низкий риск:
    - изолированное периодическое повышение каждого из антифосфолипидных антител в средних и низких уровнях.

Следует подчеркнуть, что представленные клинические рекомендации EULAR (2022) включают подагру и подагрический артрит как весьма значимую ревматическую патологию, определяющую повышенный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Такая позиция вполне оправдана и основана на результатах масштабных эпидемиологических и клинических исследований. Важность учета коморбидности при этом заболевании трудно переоценить, так как она, главным образом, определяет прогноз у этих пациентов. Действующие национальные и международные рекомендации по ведению пациентов с подагрой включают аспекты коррекции ССР. Более того, рассматриваются показания к уратснижающей терапии и у лиц с бессимптомной ГУ. Важным фактором, определяющим тактику ведения пациента с ГУ и/или подагрой, является спектр коморбидной патологии, а именно наличие ожирения, СД2, ХБП.

#### ГИПЕРУРИКЕМИЯ И ПОДАГРА КАК ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА

В настоящее время получена убедительная доказательная база вклада нарушений пуринового метаболизма с гиперпродукцией МК в широкий спектр патологических процессов: воспалительных, метаболических, онкологических. Наиболее активно изучается роль ГУ в развитии сосудистых и органных поражений, в том числе при эндокринной патологии. В масштабном исследовании, проведенном P. Antelo-Pais et al. [22] на популяции числом 6927 пациентов, была изучена роль МК в кардиоваскулярном континууме. Авторы анализировали частоту обнаружения ГУ, наличие и спектр традиционных факторов ССР, наличие и форму ССЗ, а также признаки субклинического поражения органов-мишеней. Для оценки ассоциации ГУ и ССР был использован метод логистической регрессии с определением отношения шансов. В исследованной группе частота регистрации ГУ составила 16,3%. При этом риск ГУ был достоверно выше у лиц со сниженным показателем ско-

рости клубочковой фильтрации (СКФ) — 2,92, сердечной недостаточностью — 1,91, абдоминальным ожирением — 1,80, гипертензией — 1,65, принимающих тиазиды — 1,54, с гипертрофией левого желудочка — 1,36, фибрилляцией предсердий — 1,29, альбуминурией — 1,29. На основании полученных данных сделано заключение, что ГУ вносит свой неблагоприятный вклад в нарушения кардиоваскулярного континуума и в развитие субклинического повреждения жизненно важных органов.

Влиянию бессимптомной ГУ на риск ССЗ и развитие ХБП посвящен целый ряд других современных публикаций, включая обзоры и оригинальные статьи. Так, корейскими авторами выполнен анализ ассоциации ГУ и ССЗ, а также ХБП на основании данных рандомизированных исследований. Показано, что имеет место достоверная взаимосвязь между уровнем МК и наличием ХБП, при этом подчеркивается, что ХБП со сниженной СКФ также способствует повышению уровня МК в крови. Клинически значимым является тот факт, что ГУ отражает прогрессирование почечной и кардиоваскулярной патологии. Отмеченная ассоциация может быть объяснена активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), снижением продукции эндогенного оксида азота, развитием микро- и макрососудистых поражений вследствие индуцированной ГУ дисфункции эндотелия [24].

Патофизиологическим механизмам ассоциации ГУ и МС, ССЗ, а также ХБП посвящен обзор группы японских авторов, которые показали, что уровень МК в крови зависит от активности ее продукции в печени, кишечнике, сосудистом эндотелии, с одной стороны, и активности ее экскреции с мочой и калом — с другой. Как известно, МК — это конечный продукт метаболизма пуринов, которые поступают не только с пищей, но и из эндогенных источников — погибших и поврежденных клеток. ГУ возникает при дисбалансе между продукцией и выведением МК. Сниженная экскреция этого продукта имеет место при ХБП различного генеза. ГУ — частый феномен при МС, для которого характерны гиперинсулинемия и нарушения углеводного обмена. Было показано, что при МС повышена экспрессия ряда молекул, регулирующих метаболические процессы, а именно урат-транспортера 1-го типа и глюкоз-транспортера 9-го типа, что может играть патогенетическую роль в повышении уровня МК. Неблагоприятное влияние ГУ на развитие ХБП и ССЗ связано с механизмами системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки и активацией РААС [33].

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ И ПОДАГРЫ: МЕСТО ИНГИБИТОРОВ КСАНТИНОКСИДАЗЫ

На основании доказанной роли ГУ в развитии поврежденных жизненно важных органов рассматривается целесообразность коррекции этого значимого фактора риска для профилактики серьезных клинических последствий. Этому аспекту рассматриваемой проблемы уделяется много внимания, хотя однозначного ответа на вопрос, следует ли применять уратснижающую терапию при бессимптомной ГУ, пока нет, и мнения разных экспертов по этому вопросу не совпадают. Тем не менее анализ современных публикаций говорит о том, что большинство авторов склоняются к необходимости более эффективной коррекции ГУ, особенно при наличии других факторов риска ССЗ и ХБП [16].

Если сравнить действующие национальные рекомендации разных стран, то мы увидим некоторые различия относительно ведения пациентов с бессимптомной ГУ. Российские национальные рекомендации по ведению подагры и ГУ, утвержденные Ассоциацией ревматологов России, рассматривают уратснижающую терапию как обязательный компонент лечения подагры и подагрического артрита не только для стабилизации основного процесса, но и как важный фактор профилактики ССР. При этом не конкретизированы показания к проведению уратснижающей терапии у лиц с бессимптомной ГУ. В тексте рекомендаций присутствует фраза: «Проведение уратснижающей терапии в других случаях (при неосложненной подагре) показано при неэффективности нефармакологических методов лечения. Решение о проведении терапии должно быть принято индивидуально». Это положение позволяет специалисту рассматривать уратснижающую терапию у пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов вследствие стойкой ГУ.

Согласно современной парадигме лечения ГУ и подагры у коморбидных пациентов, детально представленной в обзорной статье И.Б. Беляевой и соавт. [34], степень ССР является ключевым звеном в решении вопроса о целесообразности применения уратснижающей терапии. Так, консенсус ведущих экспертов-кардиологов, отраженный в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Российского кардиологического общества по ведению пациентов с высоким ССР и ГУ, декларирует, что уратснижающая терапия должна быть применена при содержании МК выше 360 мкмоль/л с достижением целевого уровня ниже 300 мкмоль/л. Таким образом, решение о применении ингибиторов ксантиноксидазы и других уратснижающих средств зависит от категории ССР, а следовательно, от наличия факторов ССР и ХБП.

Особый интерес представляет анализ влияния ГУ и соответственно характера уратснижающей терапии на ССР у разных категорий пациентов. Не менее важным является выбор конкретного препарата в зависимости от индивидуального профиля пациента. Как известно, лечение подагры проводится на протяжении всей жизни пациента, основа медикаментозной уратснижающей терапии — ингибиторы ксантиноксидазы. Цели лечения — достижение целевых значений сывороточного уровня МК (менее 360 мкмоль/л и менее 300 мкмоль/л при тяжелой тофусной подагре) для предотвращения приступов артрита и рассасывания имеющихся отложений кристаллов моноурата натрия и купирование артрита (в случае его возникновения).

По устоявшемуся алгоритму и в соответствии с действующими национальными и международными рекомендациями аллопуринол рассматривается как препарат первой линии в фармакотерапии ГУ у лиц с подагрой и подагрическим артритом. Вместе с тем, по данным ретроспективного исследования, проведенного сотрудниками НИИР им. В.А. Насоновой, только 22% пациентов с подагрой соблюдают рекомендации врача при приеме аллопуринола и лишь у 24% из них удается достичь целевого уровня МК менее 360 мкмоль/л. Было показано, что больные с подагрой не достигают целевых значений МК из-за неэффективности максимальной дозы аллопуринола, плохой ее переносимости, а также низкой приверженности постоянной терапии аллопуринолом, что связано с длительным подбором дозы у лиц с нарушением функции почек [35].

Альтернативой аллопуринолу является более современный препарат из группы ингибиторов ксантиноксидазы — фебуксостат (Азурикс® 80 мг, 120 мг, Alium). Фармакодинамический эффект данного препарата заключается в том, что в отличие от аллопуринола он ингибирует обе изоформы энзима. Дело в том, что в организме присутствуют две изоформы этого фермента: О-ксантиноксидаза и Д-ксантиноксидаза, содержащие ион молибдена. Указанные изоформы могут превращаться одна в другую при передаче ионов молибдена (так называемый «пинг-понг механизм»). Ингибирование обеих изоформ дает значимое преимущество в достижении уратснижающего эффекта. В связи с этим при неэффективности аллопуринола препаратом выбора является фебуксостат, который показан при персистирующей ГУ на максимальных дозах аллопуринола, а также при плохой переносимости последнего [36, 37].

Проведенные недавние масштабные исследования убедительно продемонстрировали не только выраженный уратснижающий эффект фебуксостата, но и его хорошую переносимость, что чрезвычайно важно с учетом наличия широкого спектра ассоциированных состояний у данной категории пациентов [18, 36, 38]. Важно подчеркнуть, что в ряде рандомизированных сравнительных испытаний была доказана кардиоваскулярная безопасность этого препарата [37, 39]. Появление первого воспроизведенного препарата фебуксостата российского производства, в частности препарата Азурикс® производства компании «Биннофарм Групп», послужило основанием для его изучения в сравнении с аллопуринолом. Было показано, что после 12-недельного курса лечения целевого уровня МК достигли 79% пациентов, получавших фебуксостат, а снижения  $<360$  мкмоль/л — 92% пациентов, при этом отказов от продолжения лечения из-за нежелательных реакций не было [38].

Кроме того, показаны преимущества фебуксостата при лечении подагры у лиц с ХБП, которая развивается примерно у четверти пациентов с этим заболеванием. Как следует из контролируемых исследований, фебуксостат обладал более высокой уратснижающей эффективностью, чем аллопуринол, у пациентов с ГУ и ХБП 3–5 стадии, при этом достижение целевых значений МК на фоне терапии фебуксостатом показало более медленное прогрессирование ХБП. Таким образом, был сделан вывод о целесообразности применения фебуксостата в качестве препарата первой линии у лиц с ХБП 3 стадии и выше [36, 37, 39].

Аналогичные заключения сделаны по результатам оригинальных исследований М.С. Елисеева и соавт. [18] и Е.В. Зоной и соавт. [19], в которых показано, что эффективность уратснижающей терапии фебуксостатом не зависит от функции почек при ХБП, в том числе при наличии диабетической нефропатии. Кроме того, были отмечены достоверное улучшение показателей качества жизни в группе фебуксостата и высокая приверженность терапии этим препаратом, а у пациентов с неэффективностью аллопуринола целевой уровень МК был достигнут в 69% случаев [40].

Что касается возможности применения фебуксостата при ХБП, то согласно действующим рекомендациям Ассоциации ревматологов Франции, принятым в 2020 г., применение фебуксостата оправдано в случае снижения СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, при условии отсутствия у па-

циента тяжелой сердечно-сосудистой патологии [41]. При СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> назначение фебуксостата по отношению к аллопуринолу приоритетно [42].

Вместе с тем, рассматривая вопрос об эффективности и безопасности уратснижающей терапии, нельзя пройти мимо известного сравнительного исследования CARES (Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout) 2018 г., в котором была проведена оценка сердечно-сосудистых исходов у пациентов с подагрой в группах лечения аллопуринолом или фебуксостатом (общее число пациентов составило 6190 человек, время наблюдения — 32 мес.) [43]. В связи с тем, что по результатам этого исследования в американской популяции пациентов с подагрой, получавших фебуксостат, смертность от ССЗ оказалась выше, Американские национальные рекомендации по лечению подагры (2020) предлагают переключать пациентов с ССЗ на другой уратснижающий препарат [44].

При анализе дизайна исследования и его основных выводов был выявлен целый ряд факторов, который мог повлиять на полученные авторами результаты. В числе недостатков и погрешностей, отмеченных критиками этого исследования, присутствуют следующие: высокий процент пациентов, прекративших прием или выбывших из исследования (56 и 45% соответственно), неоднородность сформированных групп по тяжести подагры, наличию коморбидности и другим характеристикам, неэквивалентность доз аллопуринола и фебуксостата.

В связи с этим было проведено другое масштабное проспективное рандомизированное международное исследование IV фазы по сравнительной оценке безопасности фебуксостата и аллопуринола — FAST — в период с 2016 по 2018 г. в трех странах: Великобритании, Дании и Швеции. В исследование было включено 6128 пациентов, период наблюдения составил 1467 дней. Исследование FAST доказало отсутствие различий в частоте сердечно-сосудистых событий или смерти между группами пациентов, имевших факторы ССР или установленные ССЗ, получавших аллопуринол и фебуксостат. Эти результаты открывают более широкие перспективы применения данного препарата, в том числе у категории лиц с высоким ССР [45]. Подтверждением кардиоваскулярной безопасности фебуксостата являются данные исследования FREED, проведенного в Японии на популяции лиц с ГУ и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией [46]. Было установлено, что фебуксостат не только эффективно снижал уровень МК, но и продемонстрировал значимое уменьшение числа цереброваскулярных, кардиоваскулярных и реноваскулярных событий по сравнению с группой плацебо и аллопуринола. Эти данные были получены из исследований FEATHER и FREED [46, 47]. Приведенные результаты легли в основу рекомендаций по ведению подагры и ГУ, которые рассматривают уратснижающую терапию предпочтительно фебуксостатом у лиц с факторами ССР и поражением почек [48].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог проведенному нами анализу, необходимо еще раз подчеркнуть, что повседневная клиническая практика требует обязательного учета коморбидной патологии, которая вносит свои весьма существенные коррективы в оценку тяжести состояния пациента, вероят-

ность развития неблагоприятных исходов, риск серьезных осложнений, в том числе и от проводимой фармакотерапии. Применительно к пациентам ревматологического профиля парадигма коморбидности включает не только возможное сочетание различных РЗ, но и частую ассоциацию иммуновоспалительных РЗ с сердечно-сосудистой и метаболической патологией. Такое сочетание в значительной мере определяет необходимость более тщательной стратификации ССР и более жесткого контроля доказанных факторов риска, включая бессимптомную ГУ у этой категории лиц. Выбор оптимальной терапевтической опции во многом зависит от характера и тяжести органических повреждений, ассоциированных клинических состояний, индивидуальной переносимости лечения. Весьма распространенной и клинически значимой коморбидностью является сочетание подагры с ССЗ и/или ХБП. Практикующему врачу необходимо учитывать и ГУ, которая как стадия бессимптомной подагры вносит свой неблагоприятный вклад в развитие поражения сердца, сосудов и почек. Ассоциация подагры с ССЗ и ХБП требует более тщательного медикаментозного контроля уровня МК при обязательном соблюдении требований к кардиоваскулярной безопасности, а также к обеспечению нефропротекции. В контексте рассматриваемой проблемы коморбидности следует подчеркнуть преимущество фебуксостата в лечении подагры у лиц с поражением почек и высоким ССР. Таким образом, применение оптимальных схем коррекции ГУ с помощью ингибитора ксантиноксидазы универсального действия позволяет снизить не только риск рецидива подагрического артрита, но и риск неблагоприятных исходов вследствие значимых органических повреждений. ▲

### Литература

1. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
2. Верткин А.Л. Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей. М.: Эксмо; 2015.
3. Burke H., Freeman A., Cellura D.C. et al. Inflammatory phenotyping predicts clinical outcome in COVID-19. *Respir Res.* 2020;21(1):245. DOI: 10.1186/s12931-020-01511-z.
4. Akiyama S., Hamdeh S., Micic D., Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(3):384-391. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218946.
5. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S. et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 global rheumatology alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(7):859-866. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217871.
6. England B.R., Thiele G.M., Anderson D.R., Mikuls T.R. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ.* 2018;361:k1036. DOI: 10.1136/bmj.k1036.
7. Baena-Díez J.M., Garcia-Gil M., Comas-Cufí M. et al. Association between chronic immune-mediated inflammatory diseases and cardiovascular risk. *Heart.* 2018;104(2):119-126. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311279.
8. Клинические рекомендации по кардиологии и коморбидным болезням. Под ред. Белялова Ф.И. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
9. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. (Электронный ресурс.) URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Kardiovascular\\_profilaktika\\_2022.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Kardiovascular_profilaktika_2022.pdf) (дата обращения: 04.04.2023).
10. Edsfeldt A., Grufman H., Ascitutto G. et al. Circulating cytokines reflect the expression of pro-inflammatory cytokines in atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):443-449. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.019.
11. Фомичева О.А., Попкова Т.В., Круглый Л.Б. и др. Факторы прогрессирования и развития атеросклероза при ревматоидном артрите. *Кардиология.* 2021;61(1):12-21. DOI: 10.18087/cardio.2021.1.n1331.
12. Peluso R., Caso F., Tasso M. et al. Cardiovascular risk markers and major adverse cardiovascular events in psoriatic arthritis patients. *Rev Recent Clin Trials.* 2018;13(3):199-209. DOI: 10.2174/1574887113666180314105511.
13. Drosos G.C., Vedder D., Houben E. et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(6):768-779. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221733.
14. Российский статистический ежегодник. М.: Стат. сб./Росстат; 2021.
15. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022;75(5):429. DOI: 10.1016/j.rec.2022.04.003.
16. Borghi C., Agabiti-Rosei E., Johnson R.J. et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med.* 2020;80:1-11. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.07.006.
17. Sumpter N.A., Saag K.G., Reynolds R.J., Merriman T.R. Comorbidities in gout and hyperuricemia: causality or epiphenomena? *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(2):126-133. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000691.
18. Елисеев М.С., Желябина О.В., Чикина М.Н., Тхакоков М.М. Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(3):140-147. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-140-147.
19. Зонова Е.В., Орлов Д.Н., Кабаргина А.С. Применение фебуксостата у коморбидных пациентов с подагрой в реальной клинической практике: собственные данные. *Современная ревматология.* 2022;16(3):75-80. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-75-80.
20. Gossec L., Baraliakos X., Kerschbaumer A. et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:700-712. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
21. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
22. Antelo-Pais P., Prieto-Díaz M.Á., Micó-Pérez R.M. et al. Prevalence of hyperuricemia and its association with cardiovascular risk factors and subclinical target organ damage. *J Clin Med.* 2022;12(1):50. DOI: 10.3390/jcm12010050.
23. Yousuf W., Yang F., Sun D. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Korean J Intern Med.* 2021;36(6):1281-1293. DOI: 10.3904/kjim.2020.340.
24. Rafiullah M., Siddiqui K., Al-Rubeaan K. Association between serum uric acid levels and metabolic markers in patients with type 2 diabetes from a community with high diabetes prevalence. *Int J Clin Pract.* 2020;74(4):e13466. DOI: 10.1111/ijcp.13466.
25. Copur S., Demiray A., Kanbay M. Uric acid in metabolic syndrome: Does uric acid have a definitive role? *Eur J Intern Med.* 2022;103:4-12. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.04.022.
26. Елисеев М.С., Новикова А.М. Коморбидность при подагре и гипериурикемии: распространенность, причины, перспективы уратнижающей терапии. *Терапевтический архив.* 2019;91(5):120-128. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000232.

27. Елисеев М.С., Новикова А.М., Желябина О.В. и др. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с микрокристаллическими артритом и ревматоидным артритом с помощью шкал ATP III и REYNOLDS RISK SCORE. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):512–519.
28. Zou Y.W., Li Q.H., Zhu Y.Y. et al. Prevalence and influence of hypouricemia on cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):260. DOI: 10.1186/s40001-022-00888-5.
29. Chiou A., England B.R., Sayles H. et al. Coexistent hyperuricemia and gout in rheumatoid arthritis: associations with comorbidities, disease activity, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):950–958. DOI: 10.1002/acr.23926.
30. Caso F., Del Puente A., Oliviero F. et al. Metabolic syndrome in psoriatic arthritis: the interplay with cutaneous involvement. *Evidences from literature and a recent cross-sectional study*. *Clin Rheumatol*. 2018;37(3):579–586. DOI: 10.1007/s10067-017-3975-0.
31. Tsuruta N., Imafuku S., Narisawa Y. Hyperuricemia is an independent risk factor for psoriatic arthritis in psoriatic patients. *J Dermatol*. 2017;44(12):1349–1352. DOI: 10.1111/1346-8138.13968.
32. Sciascia S., Sanna G., Murru V. et al. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8):1397–403. DOI: 10.1093/rheumatology/kes388.
33. Yanai H., Adachi H., Hakoshima M., Katsuyama H. Molecular biological and clinical understanding of the pathophysiology and treatments of hyperuricemia and its association with metabolic syndrome, cardiovascular diseases and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9221. DOI: 10.3390/ijms22179221.
34. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Петрова М.С. и др. Международные и российские рекомендации по уратснижающей терапии у коморбидных пациентов с гиперурикемией или подагрой. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(7):32–38. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-7-32-38.
35. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Денисов И.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). *Терапевтический архив*. 2015;87(5):10–15. DOI: 10.17116/terarkh201587510-15.
36. Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Lloyd E. et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(2):188–194. DOI: 10.1093/rheumatology/ken457.
37. Gao L., Wang B., Pan Y. et al. Cardiovascular safety of febuxostat compared to allopurinol for the treatment of gout: A systematic and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2021;44(7):907–916. DOI: 10.1002/clc.23643.
38. Чикина М.Н., Елисеев М.С., Желябина О.В. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2020;14(2):97–103. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103.
39. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200–1210. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.
40. Чикина М.Н., Желябина О.В., Елисеев М.С. Влияние уратснижающей терапии на показатели качества жизни у пациентов с подагрой. *Современная ревматология*. 2021;15(3):62–68. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-62-68.
41. Pascart T., Latourte A., Flipo R.M. et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine*. 2020;87(5):395–404. DOI: 10.1016/j.jbspin.2020.05.002.
42. Чикина М.Н., Елисеев М.С. Спорные вопросы терапии подагры. *Фарматека*. 2020;27(13):58–64. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.13.58-64.
43. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200–1210. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.
44. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744–760. DOI: 10.1002/acr.24180.
45. MacDonald T.M., Ford I., Nuki G. et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005354. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005354.
46. Kojima S., Matsui K., Ogawa H. et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a study to evaluate the effect of febuxostat in preventing cerebral, cardiovascular, and renal events in patients with hyperuricemia. *J Cardiol*. 2017;69(1):169–175. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.02.015.
47. Hosoya T., Kimura K., Itoh S. et al. The effect of febuxostat to prevent a further reduction in renal function of patients with hyperuricemia who have never had gout and are complicated by chronic kidney disease stage 3: study protocol for a multicenter randomized controlled study. *Trials*. 2014;15:26. DOI: 10.1186/1745-6215-15-26.
48. Hisatome I., Li P., Miake J. et al. Uric acid as a risk factor for chronic kidney disease and cardiovascular disease — Japanese guideline on the management of asymptomatic hyperuricemia. *Circ J*. 2021;85(2):130–138. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-0406.

## References

- Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Vertkin A.L. Comorbid patient. *Guideline for practitioners*. M.: Eksmo; 2015 (in Russ.).
- Burke H., Freeman A., Cellura D.C. et al. Inflammatory phenotyping predicts clinical outcome in COVID-19. *Respir Res*. 2020;21(1):245. DOI: 10.1186/s12931-020-01511-z.
- Akiyama S., Hamdeh S., Micic D., Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(3):384–391. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218946.
- Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S. et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 global rheumatology alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859–866. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217871.
- England B.R., Thiele G.M., Anderson D.R., Mikuls T.R. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ*. 2018;361:k1036. DOI: 10.1136/bmj.k1036.
- Baena-Diez J.M., Garcia-Gil M., Comas-Cufi M. et al. Association between chronic immune-mediated inflammatory diseases and cardiovascular risk. *Heart*. 2018;104(2):119–126. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311279.
- Clinical guidelines for cardiology and comorbid diseases. Beljalov F.I., ed. M.: GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.).
- Boytsov S.A., Pogosova N.V., Ansheles A.A. et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national recommendations. (Electronic resource.) URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Kardiovascular\\_profilaktika\\_2022.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Kardiovascular_profilaktika_2022.pdf) (access date: 04.04.2023) (in Russ.).
- Edsfeldt A., Grufman H., Ascituo G. et al. Circulating cytokines reflect the expression of pro-inflammatory cytokines in atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):443–449. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.019.
- Fomicheva O.A., Popkova T.V., Krugly L.B. et al. Factors of progression and development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Cardiology*. 2021;61(1):12–21 (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.1.n1331.
- Peluso R., Caso F., Tasso M. et al. Cardiovascular risk markers and major adverse cardiovascular events in psoriatic arthritis patients. *Rev Recent Clin Trials*. 2018;13(3):199–209. DOI: 10.2174/1574887113666180314105511.
- Drosos G.C., Vedder D., Houben E. et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):768–779. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221733.

14. Rossijskij statisticheskij ezhegodnik. M.: Stat.sb./Rosstat; 2021 (in Russ.).
15. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(5):429. DOI: 10.1016/j.rec.2022.04.003.
16. Borghi C., Agabiti-Rosei E., Johnson R.J. et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med*. 2020;80:1–11. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.07.006.
17. Sumpter N.A., Saag K.G., Reynolds R.J., Merriman T.R. Comorbidities in gout and hyperuricemia: causality or epiphenomena? *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(2):126–133. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000691.
18. Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Chikina M.N., Thakokov M.M. Febuxostat efficacy in patients with gout depending on kidney function. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(3):140–147 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-140-147.
19. Zonova E.V., Orlov D.N., Kabargina A.S. The use of febuxostat in comorbid patients with gout in real clinical practice: own data. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2022;16(3):75–80 (in Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-75-80.
20. Gossec L., Baraliakos X., Kerschbaumer A. et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:700–712. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
21. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
22. Antelo-Pais P., Prieto-Díaz M.Á., Micó-Pérez R.M. et al. Prevalence of hyperuricemia and its association with cardiovascular risk factors and subclinical target organ damage. *J Clin Med*. 2022;12(1):50. DOI: 10.3390/jcm12010050.
23. Yousuf W., Yang F., Sun D. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Korean J Intern Med*. 2021;36(6):1281–1293. DOI: 10.3904/kjim.2020.340.
24. Rafiullah M., Siddiqui K., Al-Rubeaan K. Association between serum uric acid levels and metabolic markers in patients with type 2 diabetes from a community with high diabetes prevalence. *Int J Clin Pract*. 2020;74(4):e13466. DOI: 10.1111/ijcp.13466.
25. Copur S., Demiray A., Kanbay M. Uric acid in metabolic syndrome: Does uric acid have a definitive role? *Eur J Intern Med*. 2022;103:4–12. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.04.022.
26. Eliseev M.S., Novikova A.M. Comorbidity in gout and hyperuricemia: prevalence, causes, prospects of urate lowering therapy. *Therapeutic Archive*. 2019;91(5):120–128 (in Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000232.
27. Eliseev M.S., Novikova A.M., Zhelyabina O.V. et al. assessment of cardiovascular risk in patients with crystal-induced arthritides and rheumatoid arthritis by the atp iii and reynolds risk score. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(5):512–519 (in Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2020-512-519.
28. Zou Y.W., Li Q.H., Zhu Y.Y. et al. Prevalence and influence of hypouricemia on cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):260. DOI: 10.1186/s40001-022-00888-5.
29. Chiou A., England B.R., Sayles H. et al. Coexistent hyperuricemia and gout in rheumatoid arthritis: associations with comorbidities, disease activity, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):950–958. DOI: 10.1002/acr.23926.
30. Caso F., Del Puente A., Oliviero F. et al. Metabolic syndrome in psoriatic arthritis: the interplay with cutaneous involvement. Evidences from literature and a recent cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(3):579–586. DOI: 10.1007/s10067-017-3975-0.
31. Tsuruta N., Imafuku S., Narisawa Y. Hyperuricemia is an independent risk factor for psoriatic arthritis in psoriatic patients. *J Dermatol*. 2017;44(12):1349–1352. DOI: 10.1111/1346-8138.13968.
32. Sciascia S., Sanna G., Murru V. et al. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8):1397–403. DOI: 10.1093/rheumatology/kes388.
33. Yanai H., Adachi H., Hakoshima M., Katsuyama H. Molecular biological and clinical understanding of the pathophysiology and treatments of hyperuricemia and its association with metabolic syndrome, cardiovascular diseases and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9221. DOI: 10.3390/ijms22179221.
34. Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Petrova M.S. et al. International and Russian guidelines for urate-lowering therapy in comorbid patients with hyperuricemia or gout. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(7):32–38 (in Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-7-32-38.
35. Eliseev M.S., Barskova V.G., Denisov I.S. Time course of changes in the clinical manifestations of gout in men: Data of a 7-year retrospective follow-up. *Therapeutic archive*. 2015;87(5):10–15 (in Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201587510-15.
36. Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Lloyd E. et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(2):188–194. DOI: 10.1093/rheumatology/ken457.
37. Gao L., Wang B., Pan Y. et al. Cardiovascular safety of febuxostat compared to allopurinol for the treatment of gout: A systematic and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2021;44(7):907–916. DOI: 10.1002/clc.23643.
38. Chikina M.N., Eliseev M.S., Zhelyabina O.V. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya Revmatologiya*. 2020;14(2):97–103 (in Russ.). DOI: 10/14412/1996-7012-2020-2-97-10.
39. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200–1210. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.
40. Chikina M.N., Zhelyabina O.V., Eliseev M.S. Impact of urate-lowering therapy on quality of life indicators in patients with gout. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2021;15(3):62–68. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-62-68.
41. Pascart T., Latourte A., Flipo R.M. et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine*. 2020;87(5):395–404. DOI: 10.1016/j.jbspin.2020.05.002.
42. Chikina M.N., Eliseev M.S. Controversial issues in the treatment of gout. *Pharmateca*. 2020;27(13):58–64 (in Russ.). DOI: 10.18565/pharmateca.2020.13.58-64.
43. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200–1210. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.
44. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744–760. DOI: 10.1002/acr.24180.
45. MacDonald T.M., Ford I., Nuki G. et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005354. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005354.
46. Kojima S., Matsui K., Ogawa H. et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a study to evaluate the effect of febuxostat in preventing cerebral, cardiovascular, and renal events in patients with hyperuricemia. *J Cardiol*. 2017;69(1):169–175. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.02.015.
47. Hosoya T., Kimura K., Itoh S. et al. The effect of febuxostat to prevent a further reduction in renal function of patients with hyperuricemia who have never had gout and are complicated by chronic kidney disease stage 3: study protocol for a multicenter randomized controlled study. *Trials*. 2014;15:26. DOI: 10.1186/1745-6215-15-26.
48. Hisatome I., Li P., Miake J. et al. Uric acid as a risk factor for chronic kidney disease and cardiovascular disease — Japanese guideline on the management of asymptomatic hyperuricemia. *Circ J*. 2021;85(2):130–138. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-0406.