

Получена: 10 июля 2022 / Принята: 10 января 2023 / Опубликовано online: 28 февраля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.022

УДК 616.12-008.331.1:612.461.256

## ФАКТОРЫ РИСКА ВТОРИЧНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Сауле Т. Абишева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6260-8220>

Таншолпан Е. Батырхан<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3359-295X>

Татьяна В. Винник<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5019-9829>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Ариэльский Университет, г. Ариэль, Израиль.

### Резюме

**Актуальность:** По данным крупных эпидемиологических исследований, установлена связь гиперурикемии (ГУ) и высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний включая серьезные сердечно-сосудистые события, такие как инсульт и ишемическая болезнь сердца. Бессимптомная или вторичная ГУ, без клинических признаков суставного синдрома, может длиться годами и быть случайной находкой при обследовании, чаще всего при развитии осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Следовательно, важно знать факторы риска, приводящие к данному патологическому состоянию и своевременно корректировать на уровне первичного звена. В настоящем литературном обзоре рассмотрены вероятные причинные факторы риска вторичной ГУ при артериальной гипертензии (АГ), в частности ожирение, дислипидемия, длительный прием низких доз ацетилсалициловой кислоты и петлевых диуретиков.

**Цель исследования:** Проведение обзора литературы, касающейся международного и отечественного опыта изучения факторов риска вторичной ГУ при АГ.

**Стратегия поиска:** Проведен систематический поиск в электронных базах данных PubMed, Cochrane library, e-library, Cyberleninka а также использовали дополнительный информационный ресурс Google Scholar. *Критериями включения* являлись: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях, мета-анализы и систематические обзоры, оригинальные полнотекстовые статьи на английском и русском языках, находящиеся в открытом доступе и содержащие статистически подтвержденные выводы. *Критерии исключения:* краткие отчеты, газетные статьи и личные сообщения. Глубина поиска составила 10 лет (2012-2022). Релевантный поиск выдал 4100 статей, после первичного анализа для итогового анализа были отобраны 52 статьи.

**Результаты:** По результатам нашего обзора литературы большинство исследований указывают на влияние таких факторов риска, как ожирение, дислипидемия, длительный прием низких доз ацетилсалициловой кислоты и петлевых диуретиков на развитие вторичной ГУ у пациентов с АГ.

**Ключевые слова:** гиперурикемия, артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия, петлевые диуретики, ацетилсалициловая кислота.

### Abstract

## RISK FACTORS FOR SECONDARY HYPERURICEMIA IN ARTERIAL HYPERTENSION. REVIEW.

Saule T. Abisheva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6260-8220>

Tansholpan E. Batyrkhan<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3359-295X>

Tatyana V. Vinnik<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5019-9829>

<sup>1</sup> NCJSC «Astana Medical University», Astana c., Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Ariel University, Ariel, Israel.

**Background.** According to large epidemiological studies, a link has been established between hyperuricemia (HU) and a high risk of cardiovascular diseases, including serious cardiovascular events such as stroke and coronary heart disease. Asymptomatic or secondary HU, without clinical signs of joint syndrome, can last for years and be a random finding during examination, most often with the development of complications from the cardiovascular system. Therefore, it is important to know the risk factors leading to this pathological condition and correct them in a timely manner at the primary level. In this literature review, the probable causal risk factors for secondary hypertension (HT) are considered, in particular obesity, dyslipidemia, long-term administration of low doses of acetylsalicylic acid and loop diuretics.

**Aim:** Systematic analysis of international and domestic experience of studying the risk factors of HU in HT.

**Search strategy:** A systematic search was carried out in the electronic databases PubMed, Cochrane library, e-library, Cyberleninka we also looked at the additional information resource Google Scholar. *The inclusion criteria were:* reports on randomized and cohort studies conducted on large populations, meta-analyses and systematic reviews, original full-text articles in English and Russian that are publicly available and contain statistically confirmed conclusions. *Exclusion criteria:* summary reports, newspaper articles and personal messages. The search depth was 10 years (2012-2022). Relevant

search returned 4100 articles; after initial analysis, 52 articles were selected for final analysis in accordance with the inclusion criteria.

**Results:** According to the results of our literature review, most studies indicate the influence of risk factors such as obesity, dyslipidemia, long-term use of low doses of acetylsalicylic acid and loop diuretics on the development of asymptomatic HU in patients with HT.

**Keywords:** hyperuricemia, hypertension, obesity, dyslipidemia, loop diuretics, aspirin.

Түйіндеме

## АРТЕРИАЛДЫ ГИПЕРТЕНЗИЯ КЕЗІНДЕ ЕКІНШІЛІКТІ ГИПЕРУРИКЕМИЯҒА ӘКЕЛІП СОҚТЫРАТЫН ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫ. ӘДЕБИ ШОЛУ.

**Сәуле Т. Абишева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-6260-8220>

**Таңшолпан Е. Батырхан<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-3359-295X>

**Татьяна В. Винник<sup>1,2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-5019-9829>

<sup>1</sup> КеАҚ «Астана медицина университеті», Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Ариэль Университеті, Ариэль қ., Израиль.

**Өзектілігі.** Үлкен эпидемиологиялық зерттеулердің нәтижелері бойынша гиперурикемия (ГУ) мен жүрек – қан тамыр ауруларының, соның ішінде инсульт пен жүректің ишемиялық ауруы секілді ауыр жағдайлар арасында байланыс бар екендігі дәлелденген. Буын синдромының клиникалық белгілерінсіз асимптоматикалық немесе екіншілікті ГУ жылдар бойы жалғасуы мүмкін және кездейсоқ тексеру кезінде, жиі жүрек – қан тамыр жүйесі жағынан асқинулар дамыған кезде анықталады. Сондықтан осы патологиялық жағдайға әкелетін қауіп факторларын білу және емхана деңгейінде уақтылы түзету маңызды. Бұл әдеби шолуда артериалды гипертензия (АГ) кезіндегі ГУ қауіпінің ықтимал себептік факторлары, атап айтқанда семіздік, дислипидемия, ацетилсалицил қышқылының төмен дозаларын және ілмектік диуретиктерді ұзақ қабылдау жағдайлары қарастырылған.

**Зерттеу мақсаты:** АГ кезінде екіншілікті ГУ әкеліп соқтыратын факторларға қатысты халықаралық және отандық тәжірибелерді жүйелі талдау арқылы әдеби шолуды жүргізу.

**Іздестіру стратегиясы:** PubMed, Cochrane library, e-library, Cyberleninka электронды деректер базасынан жүйелі іздеу жүргізілді, сонымен қатар Google Scholar қосымша ақпараттық ресурсын қолданылды. *Қосылу критерийлері:* үлкен популяциялар бойынша жүргізілген рандомизацияланған және когорттық зерттеулер туралы есептер, мета-талдаулар және жүйелі шолулар, ағылшын және орыс тілдеріндегі ашық қолжетімділікте және статистикалық расталған қорытындылары бар түпнұсқа мақалалар. *Шығару критерийлері:* қысқаша есептер, газет мақалалары және жеке хабарламалар. Іздеу тереңдігі 10 жылды құрады (2012-2022). Сәйкес іздеу бойынша 4100 мақала табылды. Біріншілік талдаудан кейін 52 мақала қосу критерийлеріне сәйкес келіп, қорытынды талдауға алынды.

**Нәтижесі:** Әдебиеттерге шолу жасау нәтижелері бойынша көптеген зерттеулер семіздіктің, дислипидемияның, ацетилсалицил қышқылының төмен дозаларын және ілмектік диуретиктерді ұзақ қабылдау секілді факторлардың АГ бар науқастарда екіншілікті ГУ әкелетіндігі көрсетілген.

**Түйінді сөздер:** гиперурикемия, артериалды гипертензия, семіздік, дислипидемия, ілмектік диуретиктер, ацетилсалицил қышқылы.

### Библиографическая ссылка:

Абишева С.Т., Батырхан Т.Е., Винник Т.В. Факторы риска вторичной гиперурикемии при артериальной гипертензии. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2023. 1(Т.25). С. 182-189. doi 10.34689/SH.2023.25.1.022

Abisheva S.T., Baturkhan T.E., Vinnik T.V. Risk factors for secondary hyperuricemia in arterial hypertension. Review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 182-189. doi 10.34689/SH.2023.25.1.022

Абишева С.Т., Батырхан Т.Е., Винник Т.В. Артериалды гипертензия кезінде екіншілікті гиперурикемияға әкеліп соқтыратын қауіп факторлары. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1 (Т.25). Б. 182-189. doi 10.34689/SH.2023.25.1.022

### Введение

В настоящее время большинство авторов рассматривают гиперурикемию (ГУ) как независимый предиктор сердечно-сосудистой и общей смертности [2]. По результатам мета-анализа установлено, что повышенный уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови связан с развитием артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС),

нарушением мозгового кровообращения и инсульта, также других сердечно-сосудистых заболеваний [27, 37]. В исследовании Ni Q. и соавторов было предположено, что мужской пол, индекс массы тела (ИМТ), систолическое артериальное давление, триглицериды (ТГ), общий холестерин (ОХ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), азот и креатинин, в частности повышение данных

показателей, являются вероятными факторами риска развития ГУ [35].

Исследование *Framingham Heart Study*, продолжавшееся более 53 лет, показало, что использование диуретиков связано с 2,4-кратным относительным риском повышения МК у женщин и 3,4-кратным относительным риском повышения МК у мужчин. В другом популяционном исследовании пришли к выводу, что продольное изменение уровней МК было на 0,72 мг/дл выше у пациентов, которые использовали диуретики для лечения АГ, по сравнению с теми, кто не использовал диуретики ( $p < 0,001$ ) [38].

Также стоит отметить, что аспирин широко используется у пациентов с АГ для профилактики тромбозомболических осложнений. Но мнение авторов разнятся, по поводу его влияния на развитие ГУ. Более ранние публикации связывают наличие бессимптомной ГУ у пациентов с приемом аспирина в низких дозировках длительно, тогда как недавние публикации опровергают данный факт. В недавнем исследовании *P. Zhang, H. Wang и соавторов* было указано, что при лечении пациентов низкими дозами аспирина (50 и 100 мг) в течение двух недель, уровень МК в крови не изменился [49].

Поэтому важно на уровне первичного звена своевременно проводить коррекцию пуринового,

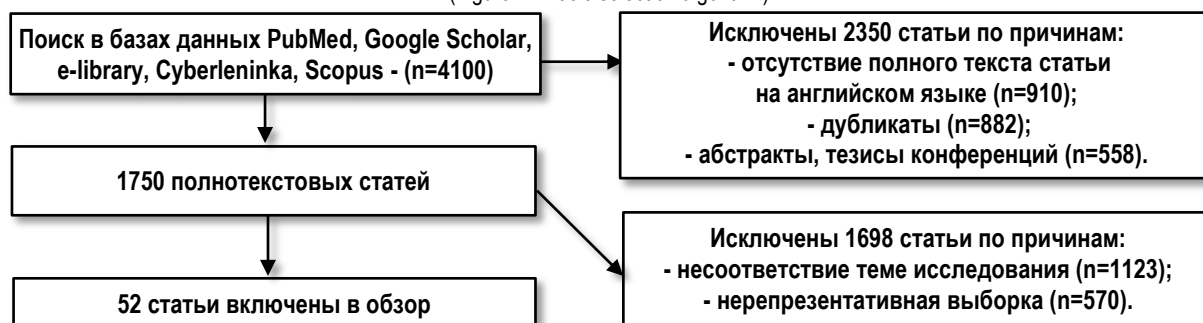
липидного и углеводного обменов [16], также мероприятия, направленные на предотвращение осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, что полностью отражает положения последних европейских рекомендаций по ведению и лечению пациентов с подагрой, в которых четко указано на неудовлетворительную диагностику и лечение ГУ, и выдвигает на первый план необходимость рассматривать ее как важный прогностический фактор у пациентов с коморбидностью [39].

**Цель исследования.** Проведение обзора литературы, касающейся международного и отечественного опыта о выявлении факторов риска ГУ при АГ.

**Стратегия поиска.** Мы провели систематический поиск в электронных базах данных PubMed, Cochrane library, e-library, а также использовали дополнительный информационный ресурс Google Scholar. *Критериями включения являлись:* отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях, мета-анализы и систематические обзоры, оригинальные статьи на английском и русском языках. *Критерии исключения:* краткие отчеты, газетные статьи и личные сообщения. Глубина поиска составила 10 лет (2012-2022). Алгоритм отбора представлен в рисунке 1.

**Рисунок 1. Алгоритм отбора статей.**

(Figure 1. Article selection algorithm).



### Результаты.

По данным Европейской антиревматической лиги (EULAR) (2016) ГУ является клиническим симптомом, характеризующийся повышенным содержанием мочевой кислоты (МК)  $\geq 360$  мкмоль/л (6 мг/дл) в сыворотке крови, вне зависимости от пола и расы.

По результатам систематического обзора опубликованы популяционные данные о распространенности ГУ в 24 странах. Сообщалось о более высокой распространенности ГУ в Азии, особенно в Восточной Азии; однако в обзоре отсутствовали данные из Южной Азии [41]. В общенациональном исследовании, проведенном в Пакистане, сообщалось, что средний уровень мочевой кислоты показал  $6,11 \pm 1,7$  мг/дл. Общая частота ГУ составила 39%, при этом 27,9% мужчин и 49,3% женщин страдали ГУ. Бангладешское исследование, проведенное в 2018 г., показало, что 9,3% населения страдают ГУ [8]. В Индии распространенность ГУ по оценкам 2018 г. составила 25,8%, чаще всего

встречалось у больных с сахарным диабетом, АГ, а также в комбинации [10].

Есть единичные эпидемиологические исследования, о распространенности ГУ в Республике Казахстан, по данным одного из них, что проводилось в Актубинской области в 2018 году, распространенность в данном регионе составила 12,66% [3].

В патогенезе ГУ важную роль отводят микрокристаллическому воспалению, вызванному кристаллами моноурата натрия (МУН). При длительной бессимптомной ГУ с отложением МУН ишемическая болезнь сердца (ИБС) протекает тяжелее, чем у пациентов с нормоурикемией или с ГУ без отложения кристаллов МУН [9]. Общий риск смерти от ИБС увеличивался на 12% при каждом увеличении МК на 1 мг/дл. Другие авторы получили данные о том, что длительная бессимптомная ГУ часто приводит к повышению уровня липидов с последующим формированием атеросклеротической бляшки, дестабилизации бляшки и может существенно

уменьшать просвет сосудов и негативно влиять на проходимость артерий [21].

Мочевая кислота воздействует как сильное антиоксидантное соединение во внеклеточной среде, но оказывает провоспалительное действие во внутриклеточной среде. Известно, что после длительной

ГУ наступает фаза хронического микрососудистого повреждения (рис 2). Это способствует развитию афферентной артериопатии и повышению артериального давления, которые со временем могут стать невосприимчивыми к терапии, снижающей уровень мочевой кислоты [4]



**Рисунок 2. Внутриклеточная мочевая кислота и ксантиноксидаза вызывают дисфункцию эндотелия.**

Превращая гипоксантин в ксантин и МК, ксантиноксидаза генерирует свободные радикалы, вызывая дисфункцию эндотелия. Растворимая МК через переносчик МК URATv1 снижает продукцию оксида азота за счет дефосфорилирования эндотелиальной синтазы оксида азота (эСОА), вызывая дисфункцию эндотелия.

(Figure 2. Intracellular uric acid and xanthine oxidase induces endothelial dysfunction).

Through converting from hypoxanthine to xanthine and uric acid, XOR (xanthine oxidoreductase) generate free radical, causing endothelial dysfunction. Soluble uric acid via a uric acid transporter URATv1 reduces NO production via dephosphorylation of eNOS, causing endothelial dysfunction.

ГУ связана с пожилым возрастом, мужским полом и общими метаболическими и сердечно-сосудистыми факторами риска. Женщины среднего и старшего возраста с высоким ИМТ имеют более высокие концентрации эстрогенов в крови, которые в свою очередь приводят к сильному защитному эффекту от ГУ [48]. По результатам большинства поперечных, когортных и интервенционных исследований ГУ признана независимым фактором риска АГ [24, 29].

Следует отметить, что метаанализ проспективных обсервационных исследований для ГУ и риска инсульта продемонстрировали значительно повышенный риск как заболеваемости инсультом, так и смертности на основе исследований, которые скорректировали с учетом ранее установленных факторов риска инсульта, таких как возраст, пол, АГ, гиперхолестеринемия и уровень глюкозы в сыворотке крови [23].

АГ страдает около миллиарда человек во всем мире, и, по данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно она является причиной 13% смертей в мире [42].

В 2018 году высокий уровень МК впервые вошел в рекомендации по АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ, как фактор, влияющий на риск развития ССЗ [45].

По клиническому протоколу Министерства здравоохранения Республики Казахстан по диагностике и лечению артериальной гипертензии, определение уровня МК в сыворотке крови входит в перечень рутинных лабораторных исследований. У пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО)

порогом считается уровень МК  $\geq 360$  ммоль/л, а также у пациентов очень высокого риска ССО  $\geq 300$  ммоль/л.

M. Kuwabara и соавторы сообщили, что частота АГ у пациентов с ГУ была в 1,5 раза выше, чем у пациентов с нормоурикемией. У пациентов с ГУ и АГ частота ИБС увеличивается в 3-5 раз по сравнению с пациентами с нормальным уровнем МК. Из вышеуказанного следует, что высокая концентрации МК в сыворотке крови играет важную роль в развитии ряда метаболических нарушений, в частности АГ, инсулинорезистентности, ожирения и дислипидемии. В связи с этим большинство авторов рассматривают ГУ как ключевой компонент метаболического синдрома [11].

LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study - влияние лозартана в снижении конечной точки в исследовании артериальной гипертензии) - первое исследование, показавшее, что снижение уровня МК связано с уменьшением сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ [52]. Несмотря на активное изучение бессимптомной ГУ, до сих пор нет единого мнения по вопросам необходимости назначения уратснижающей терапии при данной патологии. Аллопуринол, ингибитор ксантина, часто используется у пациентов с ГУ для снижения уровня МК. Метаанализ 10 исследований показал, что аллопуринол связан с небольшим, но значительным снижением артериального давления [5]. Терапия высокими дозами аллопуринола может отсрочить время появления боли в груди во время физической активности и улучшить эндотелиальную дисфункцию у пациентов со стабильной стенокардией.

Подтверждению вышеуказанному следует проспективное когортное исследование ( $n=7135$ ), которое продемонстрировало, что лечение высокими дозами аллопуринола связано с более низким риском сердечно-сосудистых событий и смертности [44].

#### **Ожирение, дислипидемия и бессимптомная гиперурикемия**

В настоящее время в современном обществе широко распространены факторы, приводящие к ожирению, как вкусная пища быстрого приготовления, сладкие напитки, удобный транспорт, различного рода развлекательных телепередач на дому [19]. По результатам исследований о распространенности ожирения во всем мире от 2014 года (определяемая как индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) составило 10,8% у мужчин и 15,0% у женщин, а распространенность избыточного веса (ИМТ от 25 до 30 кг/м<sup>2</sup>) — 24,4% у мужчин и 27,9% у женщин соответственно. По оценкам, к 2025 году глобальная распространенность ожирения вырастет до 18% у мужчин и 21% у женщин [34].

Стоит отметить, что общее ожирение повышает риск ГУ у мужчин в 2,2 и женщин в 3,8 раза [22]. У пациентов с наличием ожирения развитие ГУ может быть вызвано избыточным распределением висцерального жира, наряду с ИМТ и окружностью талии, к тому же независимо от фенотипов ожирения, которое сопровождается рядом изменений на гормональном, воспалительном и эндотелиальном уровне [1, 15, 46, 47].

Кроме того, вероятность выявления АГ при ожирении в 3,5 раза выше, чем в общей популяции. По данным NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey — Национальное исследование состояния здоровья и питания населения), распространенность АГ у лиц с ожирением или индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> составляет 42,5%, когда у лиц с нормальной массой тела составляет всего 15,3% [25].

Дислипидемия является модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, которые в свою очередь являются ведущей причиной смертности во всем мире [36]. Термин «дислипидемия» включает несколько видов заболеваний, включая гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию и холестеринемию с низким содержанием липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Взаимосвязь между уровнями МК и каждым компонентом дислипидемии является неопределенной, так как недавние исследования показали, что уровни МК в значительной степени тесно связаны с уровнем триглицеридов (ТГ), но не с ХС-ЛПВП [18]. В проспективном когортном исследовании, проведенном с августа 2009 г. по октябрь 2017 г. в больнице общего профиля Тяньцзиня в Китае, у 1259 человек с АГ и триглицеридемией развилась ГУ (20,6%). Этот фактор риска, возникающий в результате комбинации двух факторов (ОР 3,02; 95% ДИ 2,60–3,50), выше, чем у гипертонии (ОР 1,48; 95% ДИ 1,28–1,71) или гипертриглицеридемии (ОР 1,84; 95% ДИ 1,55–2,18) отдельно. Анализ выживаемости Каплана-Мейера показал, что комбинированный эффект гипертонии и гипертриглицеридемии может предсказывать более раннее начало гиперурикемии

[51]. Также заслуживает рассмотрения взаимосвязь между уровнями МК и дислипидемией для разных полов. Недавнее когортное исследование установило сильную положительную связь между уровнями МК и дислипидемией у мужчин, нежели у женщин. В исследовании *Piepoli MF и других* выявлено, что китайцы хань страдают ГУ чаще, чем уйгуры и казахи. Генетический фон может иметь непосредственное влияние на распространенность ГУ среди этих различных этнических групп, за исключением образа жизни, который является основным фактором [28].

Стоит отметить, что повышенный уровень МК может привести к перекисному окислению липидов и способствовать окислению холестерина липопротеинов низкой плотности, что в результате приводит к развитию атеросклероза, а он в свою очередь к ИБС [17]. Отложение МУН на стенке сосудов может вызвать воспалительную реакцию с последующим повреждением интимы сосудов, а также активацией тромбоцитов и системы свертывания крови. Наконец, ГУ также способствует тромбозу и активирует хемотаксический белок-1 моноцитов, важный хемокин при атеросклерозе [12, 52]. Также, по результатам мета-анализа выявлено значительное снижение концентрации мочевой кислоты в плазме крови после терапии фенофибратом, который используется для лечения дислипидемии [14].

#### **Диуретики и гиперурикемия**

Диуретики снижают заболеваемость и смертность, связанные с инсультом и застойной сердечной недостаточностью у пациентов с АГ. Данный класс антигипертензивных препаратов рекомендуется в качестве начальной терапии АГ. Из-за значительного влияния на систолическое, чем на диастолическое артериальное давление, тиазиды снижают пульсовое давление на 4-6 мм рт.ст. Эти значения превышают среднее снижение пульсового давления на 3 мм рт. ст., достигаемое ингибиторами ангиотензин превращающего фермента, антагонистами рецепторов ангиотензина II [33]. Несмотря на эффективное снижение артериального давления, эта группа препаратов повышает риск подагры. Диуретики, особенно тиазидные диуретики, связаны с повышением уровня МК в сыворотке крови, которые приводят к гиповолемии, а она в свою очередь к компенсаторной проксимальной канальцевой реабсорбции МК. Кроме того, диуретики влияют на ионообменные белки мембраны просвета проксимальных канальцев в почках. В результате увеличивается реабсорбция как натрия, так и МК, в следствии чего повышается уровень МК в сыворотке крови [32]. Связь применения тиазидных диуретиков и подагры была впервые отмечена в серии случаев из медицинской литературы [30, 40].

Также установлена связь между приемом тиазидных и петлевых диуретиков и развитием острого подагрического артрита. Наблюдалось продольное изменение уровня МК на 0,72 мг/дл у пациентов с АГ, которым была начата терапия диуретиками, по сравнению с пациентами, не получавшими лечения. У пациентов, получавших антигипертензивный препарат из другой группы, риск подагры составил всего на 0,64

раза выше. Исследование риска атеросклероза в сообществах (ARIC) представляет собой проспективное популяционное когортное исследование 15 792 человек, набранных из 4 сообществ США (округ Вашингтон, штат Мэриленд; округ Форсайт, Северная Каролина; Джексон, штат Миссисипи; и пригороды Миннеаполиса, штат Миннесота) в котором было обнаружено, что как тиазидные, так и петлевые диуретики независимо связаны с высоким риском развития подагры. По данным *A. Maloberti и соавторов* ГУ, связанная с приемом диуретиков, представляет высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин по сравнению с лицами, у которых наблюдается ГУ при отсутствии терапии диуретиками [31]. Большинство исследований показали значительное улучшение общего качества жизни, у пациентов с ГУ при лечении уратснижающей терапией сроком до двух лет. Кроме того, лечение ГУ с помощью пуриноподобных ингибиторов ксантиноксидазы также значительно снижает риск серьезных сердечно-сосудистых событий, особенно АГ.

#### **Длительный прием низких доз ацетилсалициловой кислоты и гиперурикемия**

Низкие дозы аспирина широко используются в качестве профилактики развития ишемической болезни сердца. Почти треть американцев среднего возраста (примерно 50 миллионов человек) регулярно принимают низкие дозы аспирина для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [13]. В конце 1950-х годов было установлено, что высокие дозы аспирина (>3 г/сут) были урикозурическими, тогда как более низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75, 150 и 325 мг в день) снижали экскрецию МК с мочой (на 1,35, 0,85 и 0,65 мл/мин) и повышали уровень МК в сыворотке крови (на 0,27, 0,21 и 0,04 мг/дл соответственно) вызывая задержку уратов. В большом проспективном исследовании было обнаружено, что обычно используемые дозы ацетилсалициловой кислоты при сердечно-сосудистых патологиях ( $\leq 325$  мг/день или 81 мг/день) были связаны с более высоким риском повторных приступов подагры, эта связь увеличивалась по мере уменьшения дозы [6].

В последние несколько лет были описаны потенциальные механизмы, лежащие в основе этих двойных эффектов салицилата с участием недавно идентифицированного почечного транспортера МК URAT1 (рекомбинантный переносчик уратов 1) цис-ингибирование URAT1 высокими дозами салицилата, объясняет высокодозный урикозурический эффект, аналогичный эффектам других урикозурических агентов (например, пробенецида и лозартана). Напротив, эффекты удерживания низких доз МК отражают транс-стимуляция URAT1 внутриклеточным салицилатом, который, очевидно, управляется  $\text{Na}^+$ -анионным транспортером, аналогична эффектам лактата или пиразинамида.

Стоит отметить, что лозартан является антигипертензивным средством, которое проявляет выраженную урикозурическую активность в отношении пациентов с артериальной гипертензией за счет ингибирования URAT1. Тем самым было обнаружено,

что лозартан облегчает гиперурикемию, вызванную диуретиками [20, 43].

Однако, *P.O. Akinwusi и соавт.* указали на то, что лечение аспирином в дозировке 75 мг/сут в течение двух недель не оказало влияния на уровень МК у 30 пожилых пациентов [7]. Аналогичные результаты были получены в исследовании *J.R. Li* в котором приняли участие 506 пациентов старше 60 лет, и результаты показывают, что лечение низкими дозами аспирина в течение более одного месяца не связано с экскрецией мочевой кислоты [26].

Тем не менее, мы не выступаем за то, чтобы пациенты с ГУ и подагрой прекратили или скорректировали дозы аспирина для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Врачам и пациентам важно помнить о вышеуказанных потенциальных побочных эффектах данного препарата и при длительном приеме внимательно следить за уровнем МК в сыворотке крови. Некоторые исследования показали, что целесообразнее использовать препараты, снижающие уровень МК, для пациентов с ишемическим инсультом вместо прекращения приема аспирина. Было установлено, что при рецидивирующем приступе подагры под влиянием приема низких доз аспирина, приступ был купирован сопутствующим применением аллопуринола. Таким образом, препараты, снижающие уровень МК (например, ингибиторы ксантиноксидазы или урикозурические препараты), могут минимизировать гиперурикемические эффекты, вызванные применением низких доз аспирина [50].

#### **Заключение**

Таким образом, обзор литературы продемонстрировал, что такие факторы риска как ожирение, дислипидемия, длительный прием петлевых диуретиков и ацетилсалициловой кислоты могут стать причиной развития вторичной ГУ у пациентов с АГ. Но данные утверждения требуют дальнейшего изучения ввиду наличия ограничений, как систематическая ошибка отбора, наличия комбинации нескольких вышеуказанных факторов риска и других состояний.

**Вклад авторов.** Все авторы в равной мере принимали участие в поиске и проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Финансирование:** не проводилось.

**Сведения о публикации:** Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

#### **Литература:**

1. Головач И.Ю. и соавторы. Бессимптомная гиперурикемия: тайные взаимосвязи, невидимые эффекты и потенциальные осложнения // Научно-практическая ревматология. 2020. 58(6):725–733.
2. Кобалава Ж.Д. Бессимптомная гиперурикемия: подходы к лечению в аспекте риска развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний // Кардиология. 2020. 60(12):104-109.
3. Кудбаева Х.И. и соавт. Бессимптомная гиперурикемия у взрослых в экологически неблагоприятных районах Актыбинской области //

Медицинский журнал Западного Казахстана. 2018. 57 (1), 4-9.

4. Фомин В.В. и соавторы Гиперурикемия, подагра и высокий кардиоваскулярный риск – как ими управлять в клинической практике // Терапевтический архив. 2019. 91 (12): 75–83.

5. Agarwal V., Hans N., Messerli F.H. Effect of Allopurinol on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis // The Journal of Clinical Hypertension. 2013. № 6 (15). С. 435–442.

6. Ajani U. A. et al. Aspirin Use Among U.S. Adults // American Journal of Preventive Medicine. 2016. № 1 (30). С. 74–77.

7. Akinwusi P. O. et al. Low dose aspirin therapy and renal function in elderly patients // International Journal of General Medicine. 2013. (6). С. 19–24.

8. Ali N. et al. Prevalence of hyperuricemia and the relationship between serum uric acid and obesity: A study on Bangladeshi adults // PLOS ONE. 2018. №11 (13). С. e0206850.

9. Andrés M. et al. Silent Monosodium Urate Crystal Deposits Are Associated With Severe Coronary Calcification in Asymptomatic Hyperuricemia: An Exploratory Study // Arthritis & Rheumatology. 2016. №6 (68). С. 1531–1539.

10. Billa G., Dargad R., Mehta A. Prevalence of Hyperuricemia in Indian Subjects attending Hyperuricemia Screening Programs-A Retrospective Study // The Journal of the Association of Physicians of India. 2018. № 4 (66). С. 43–6.

11. Biscaglia S. et al. Uric acid and coronary artery disease: An elusive link deserving further attention // International Journal of Cardiology. 2016. (213). С. 28–32.

12. Chen J.H. et al. Impact of obesity and hypertriglyceridemia on gout development with or without hyperuricemia: A prospective study // Arthritis Care & Research. 2013. №1 (65). С. 133–140.

13. Choi H.K., Mount D.B., Reginato A.M. Pathogenesis of Gout // Annals of Internal Medicine. 2015. №7 (143). С. 499.

14. Derosa G., Maffioli P., Sahebkar A. Plasma uric acid concentrations are reduced by fenofibrate: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // Pharmacological Research. 2015. (102). С. 63–70.

15. Dong H. et al. Visceral adiposity index is strongly associated with hyperuricemia independently of metabolic health and obesity phenotypes // Scientific Reports. 2017. № 1(7). С. 8822.

16. Dong J. et al. Triglyceride-glucose index is a predictive index of hyperuricemia events in elderly patients with hypertension: a cross-sectional study // Clinical and Experimental Hypertension. 2022. №1 (44). С. 34–39.

17. Gómez M. et al. Relationship of lipid oxidation with subclinical atherosclerosis and 10-year coronary events in general population // Atherosclerosis. 2014. №1 (232). С. 134–140.

18. Gonçalves J.P. et al. Cross-sectional and longitudinal associations between serum uric acid and metabolic syndrome // Endocrine. 2012. №3 (41). С. 450–457.

19. Gong M. et al. Converging Relationships of Obesity and Hyperuricemia with Special Reference to Metabolic

Disorders and Plausible Therapeutic Implications // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2020. (Volume 13). С. 943–962.

20. Hamada T. et al. A comparative study on the effectiveness of losartan/hydrochlorothiazide and telmisartan/hydrochlorothiazide in patients with hypertension // Clinical and Experimental Hypertension. 2014. №4 (36). С. 251–257.

21. Higgins P. et al. Xanthine Oxidase Inhibition For The Treatment Of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // Cardiovascular Therapeutics. 2012. № 4 (30). С. 217–226.

22. Kim I. Y. et al. Women with metabolic syndrome and general obesity are at a higher risk for significant hyperuricemia compared to men // Journal of Clinical Medicine. 2019. № 6 (8). С. 837-841

23. Kim S. Y. et al. Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis // Arthritis & Rheumatism. 2019. № 7 (61). С. 885–892.

24. Kuwabara M. et al. Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension // Hypertension Research. 2014. № 8 (37). С. 785–789.

25. Landsberg L. et al. Obesity-Related Hypertension: Pathogenesis, Cardiovascular Risk, and Treatment // The Journal of Clinical Hypertension. 2013. №1 (15). С. 14–33.

26. Li J.-R., Fan Y., Liu M.-L. Association Between Low-Dose Aspirin and Uric Acid in the Elderly: An Observational Retrospective Cross-Sectional Study. // International journal of general medicine. 2021. (14). С. 3635–3643.

27. Li M. et al. Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis of prospective studies // Atherosclerosis. 2014. № 2 (232). С. 265–270.

28. Liu F. et al. Hyperuricemia and its association with adiposity and dyslipidemia in Northwest China: results from cardiovascular risk survey in Xinjiang (CRS 2008–2012) // Lipids in Health and Disease. 2020. №1 (19). С. 58.

29. Loeffler L.F. et al. Uric Acid Level and Elevated Blood Pressure in US Adolescents // Hypertension. 2012. № 4 (59). С. 811–817.

30. Mancia G, Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, Kielstein JT, Lurbe E, Redon J, Stack AG, Tsioufis KP. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. Eur J Intern Med. 2020, Oct C. 80:1-11.

31. Maloberti A. et al. Relationships between diuretic-related hyperuricemia and cardiovascular events: data from the URic acid Right for heArt Health study // Journal of Hypertension. 2021. №2 (39). С. 333–340.

32. McAdams DeMarco M. A. et al. Diuretic use, increased serum urate levels, and risk of incident gout in a population-based study of adults with hypertension: The Atherosclerosis Risk in Communities cohort study // Arthritis & Rheumatism. 2012. №1 (64). С. 121–129.

33. Musini V.M. et al. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014 May 29;(5):CD003824.

34. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. // Lancet (London, England). 2016. № 10026 (387). С. 1377–1396.

35. Ni Q. *et al.* Risk factors for the development of hyperuricemia A STROBE-compliant cross-sectional and longitudinal study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Oct. 98(42):e17597.
36. Prabhakaran D. *et al.* Cardiovascular, respiratory, and related disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition // *The Lancet*. 2018. № 10126 (391). C. 1224–1236.
37. Rahimi-Sakak F. *et al.* Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants // *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019. №1 (19). C. 218.
38. Raja R. *et al.* Hyperuricemia Associated with Thiazide Diuretics in Hypertensive Adults // *Cureus*. 2019. Aug 22. 11(8):e5457.
39. Richette P. *et al.* 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017. №1(76). C.29–42.
40. Scott J.T., Higgins C.S. Diuretic induced gout: a multifactorial condition. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019. № 2 (51). C. 259–261.
41. Smith EM. L. Global Prevalence of Hyperuricemia: A Systematic Review of Population-Based Epidemiological Studies // *Arthritis Rheumatol*. 2015. № 3 (67). C. 134–140.
42. Stewart D.J., Langlois V., Noone D. Hyperuricemia and Hypertension: Links and Risks // *Integrated Blood Pressure Control*. 2019. (Volume 12). C. 43–62.
43. Tan P. K., Ostertag T. M., Miner J. N. Mechanism of high affinity inhibition of the human urate transporter URAT1 // *Scientific Reports*. 2016. № 1 (6). C. 34995.
44. Wei L. *et al.* Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012. № 4 (71). C. 600–607.
45. Williams B. *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart Journal*. 2018. №33 (39). C. 3021–3104.
46. Xiong Y. *et al.* Positive association between body fat percentage and hyperuricemia in patients with hypertension: The China H-type hypertension registry study // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021. №11 (31). C. 3076–3084.
47. Yamada A. *et al.* Association of Visceral Fat and Liver Fat With Hyperuricemia // *Arthritis Care & Research*. 2016. № 4 (68). C. 553–561.
48. Zhang L. *et al.* Body mass index and serum uric acid level // *Medicine*. 2020. № 9 (99). C. e19418.
49. Zhang P. *et al.* Effect of low-dose aspirin on serum uric acid levels in Chinese individuals over 60: subanalysis of a multicentre randomized clinical trial // *European review for medical and pharmacological sciences*. 2020. № 5 (24). C. 2719–2724.
50. Zhang Y. *et al.* Low-dose aspirin use and recurrent gout attacks // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014. №2 (73). C. 385–390.
51. Zhang Y. *et al.* Association of hypertension and hypertriglyceridemia on incident hyperuricemia: an 8-year prospective cohort study // *Journal of Translational Medicine*. 2020. №1 (18). C. 409.
52. Zuo T. [u dp.]. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies // *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016. № (16). C. 207-215

#### References [1-4]:

- Fomin V.V., Morosova T.E., Tsurko V.V. Giperurikemiya, podagra i vysokii kardiovaskulyarnyi risk – kak imi upravlyat' v klinicheskoi praktike [Hyperuricemia, gout and high cardiovascular risk - how to manage them in clinical practice]. *Terapevticheskii arkhiv* [Terapevticheskii arkhiv]. 2019. №12 (91), pp. 75–83. [In Russian]
- Golovach I. Yu., Yehudina Y. D., Ter-Vartanian S. Kh. Bessimptomnaya giperurikemiya: tainnye vzaimosvyazi, nevidimye efekty i potentsial'nye oslozhneniya [Asymptomatic hyperuricemia: secret relationships, invisible effects and potential complications]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. [Rheumatology Science and Practice]. 2021. №6 (58), pp. 725–733. [In Russian]
- Kobalava Z.D., Troitskaya E.A. Bessimptomnaya giperurikemiya: podkhody k lecheniyu v aspekte riska razvitiya serdechno-sosudistykh i pochechnykh zabolevaniy [Asymptomatic Hyperuricemia: Treatment Approaches According to the Risk of Cardiovascular and Renal Events]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2020. 60 (12), pp. 104-109. [In Russian]
- Kudabaeva H.I. *et al.* Bessimptomnaya giperurikemiya u vzroslykh v ekologicheski neblagopoluchnykh raionakh Aktyubinskoi oblasti [Asymptomatic hyperuricemia in adults in ecologically unfavorable areas of the Aktobe region]. *Meditinskii zhurnal Zapadnogo Kazakhstana* [West Kazakhstan Medical Journal]. 2018. №1 (57), pp. 4–9. [In Russian]

#### Контактная информация:

**Батырхан Таңшолпан Ералықызы** – магистрант 2-го года обучения специальности «Медицина» НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 001000, г.Нур-Султан, ул. Бейбітшілік 49а.

**E-mail:** sholpan\_1993g@mail.ru

**Телефон:** + 7 747 892 18 13