

20. *New Clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases* / K. Yamada [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* 2017. Vol. 19 (1). P. 262.
21. *Clinical Characteristics of patients with IgG4-related disease complicated by hypocomplementemia* / Y. Fujita [et al.] // *Front Immunol.* 2022. Vol. 24 (13). P. 828122.
22. *Recognition and management of common, rare, and novel serum protein electrophoresis and immunofixation interferences* / C. R. McCudden [et al.] // *Clin. Biochem.* 2017. Vol. 51. P. 72–79.
23. *Wallace, Z. S. Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: single-center experience and literature review* / Z. S. Wallace, V. Deshpande, J. H. Stone // *Semin. Arthritis Rheum.* 2014. Vol. 43. P. 806–817.
24. *IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients* / Z. S. Wallace [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* 2015. Vol. 67 (9). P. 2466–2475.
25. *Immunoglobulin G4-related disease* / Z. S. Wallace [et al.] // *Clin. Chest. Med.* 2019. P. 583–97.
26. *Diagnosis of endocrine disease IgG4-related thyroid autoimmune disease* / M. Rotondi [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* 2019. Vol. 180 (5). R175–R183.
27. *The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease* / Z. S. Wallace [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* 2020. Vol. 72. P. 7–19.
28. *ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts* / Z. S. Wallace [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 78 (3). P. 406–412.
29. *Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis* / T. Kamisawa [et al.] // *Gut.* 2009. Vol. 58. P. 1504–1507.
30. *Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab* / Z. S. Wallace [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* 2016. Vol. 55 (6). P. 1000–1008.
31. *Systematic review of safety and efficacy of rituximab in treating immune-mediated disorders* / C. Kaegi [et al.] // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 1990.
32. *Thoracic manifestations of IgG4-related disease* / R. Muller [et al.] // *Respirology.* 2023. Vol. 28. P. 120–131.

Н. Ф. Сорока, Е. В. Ивашков

БЕССИМПТОМНАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Гиперурикемия является актуальной проблемой современности и по различным оценкам встречается у 9–25 % населения в целом [1]. Гиперурикемия обычно определяется как концентрация мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови выше 420 мкмоль/л (7 мг/дл) [2]. Такой порог концентрации мочевой кислоты в плазме крови выбран не случайно, так как при его превышении риск кристаллизации МК в сыворотке значительно возрастает.

За нормальный уровень МК сегодня приняты цифры 360 мкмоль/л. При таком уровне мочевая кислота в крови не кристаллизуется, и приступы подагрического артрита не должны возникать. Нормы МК зависят от возраста, пола и обычно колеблются в пределах 210–420 мкмоль/л у мужчин и женщин в постменопаузе, а у женщин в пременопаузе — 156–342 мкмоль/л [3]. Наблюдаемые различия между полами объясняются стимулирующим действием эстрогенов на выведение МК почками [4].

Гиперурикемия может быть симптомной, когда сопровождается симптомами подагры, мочекаменной болезни или острой уратной нефропатии, или бессимптомной (повышенный уровень МК в сыворотке без каких-либо симптомов) [2].

Метаболизм и выведение мочевой кислоты. Мочевая кислота является конечным продуктом обмена пуринов у человека и человекообразных обезьян. Она образуется в организме из продуктов питания, богатых пуринами, и эндогенных источников (метаболизм нуклеиновых кислот). У людей отсутствует фермент уриказы, который расщепляет МК до хорошо растворимого аллантаина. Уриказы — это дополнительный фермент в метаболизме пуринов, который имеется у большинства млекопитающих, но не у человека. Образовавшаяся МК не метаболизируется дальше, а выводится через почки, на долю которых приходится около 70 % выделяемой МК сыворотки, или через кишечник с помощью его бактерий, где удаляется оставшихся 30 % [5].

В большинстве случаев гиперурикемия возникает на фоне недостаточной почечной экскреции (примерно в 90 % случаев), а с избыточной продукцией связано только 10 % случаев [5]. Соответственно дисбаланс между выработкой и выведением МК, зависящий главным образом от почечной экскреции, приводит к гиперурикемии (рис. 1).

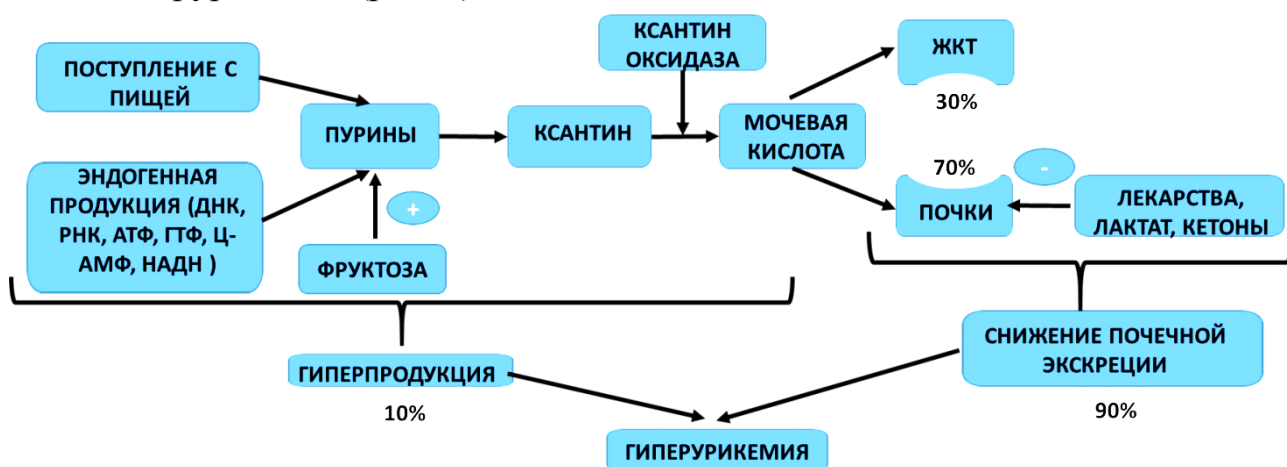


Рис. 1. Метаболизм и выведение мочевой кислоты из организма

МК является продуктом метаболизма гипоксантина при помощи фермента ксантиноксидоредуктазы, который представлен в организме человека двумя взаимоконвертируемыми формами: ксантиндегидрогеназа и ксантиноксидаза [6]. Ксантиндегидрогеназа является наиболее распространенной формой ксантиноксидоредуктазы *in vivo*. Она генерирует восстановленную форму никотиनाмидадениндинуклеотида, который проявляет антиоксидантную роль. Если ксантиноксидоредуктаза находится в гипоксической среде, она может превращаться в ксантиноксидазу [7]. Более того, избыточная выработка начальных активных форм кислорода, вызванная различными стимулами, может активировать ксантиноксидазу, которая остается основным источником активных форм кислорода [8].

С другой стороны, при образовании МК с участием ксантиноксидазы побочным продуктом реакции являются супероксидные анионы кислорода и другие свободные радикалы, что играет одну из ключевых ролей в патогенезе уратиндуцированных сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических расстройств. Следовательно, МК играет двойную антиоксидантную и окислительную роль в зависимости от окружающей среды и преимущественного пути ее метаболизма (рис. 2).

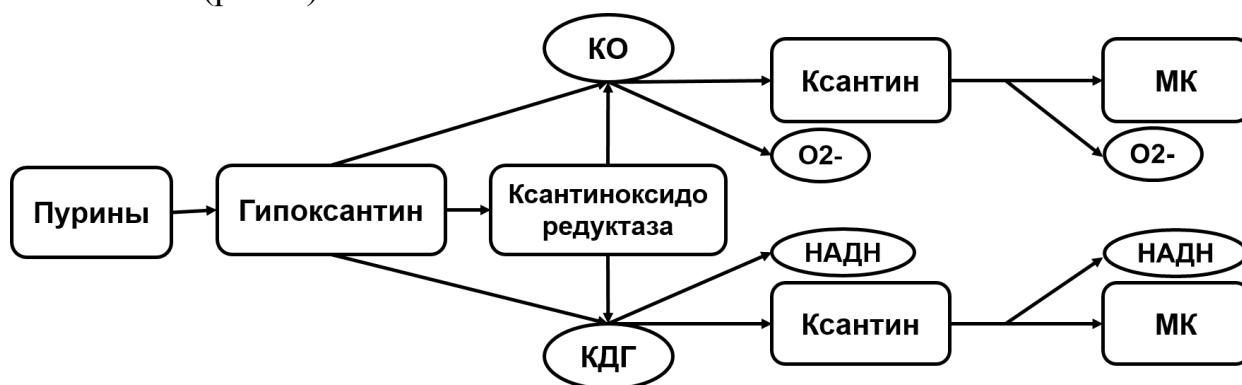


Рис. 2. Схема метаболизма мочевой кислоты с учетом изоформ ксантиноксидоредуктазы: КО — ксантиноксидаза; КДГ — ксантиндегидрогеназа; НАДН — никотинамидадениндинуклеотид

Полезные свойства МК. Мочевая кислота как антиоксидант обладает нейропротекторными свойствами и, таким образом, играет важную роль в развитии человеческого интеллекта [9]. Ее относят к одной из стигм гениальности. Она способствует нейтрализации глутамата и других свободных радикалов, что потенциально способствует уменьшению зоны пенумбры при остром нарушении мозгового кровообращения. В ряде исследований показано, что низкие концентрации МК были ассоциированы с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона и рассеянный склероз [10, 11].

Так же мочевая кислота показала J-образную связь со смертностью от всех причин. Это означает, что как низкие, так и высокие ее концентрации были связаны с повышением смертности [12].

Нейтрализуя свободные радикалы, МК также может сдерживать мутагенез и тем самым снизить риск развития рака у людей и высших приматов. МК продемонстрировала также потенциальное защитное и антиоксидантное действие на мембраны эритроцитов [9]. Несмотря на множество гипотез, объясняющих функцию МК в организме человека, ее точная роль до сих пор раскрывается.

С другой стороны, МК способствует возникновению и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических расстройств. С каждым годом появляется все больше исследований, патогенетически связывающих развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболических расстройств с гиперурикемией.

Бессимптомная гиперурикемия и артериальная гипертензия. Высокий уровень МК усугубляет воспалительную реакцию и окислительный стресс, что приводит к снижению синтеза оксида азота — главного релаксирующего фактора и усилению образования активных форм кислорода, что вызывает эндотелиальную дисфункцию. Эндотелиальная дисфункция играет решающую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза, приводя к серьезным сердечно-сосудистым событиям [13].

Воздействие МК на эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов человека приводит к активации РААС, что увеличивает экспрессию ангиотензина II и рецепторов к ангиотензину, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [14]. ГМК экспрессируют URAT1, который участвует в реабсорбции МК. Она активирует специфическую митоген-активируемую протеинкиназу и индуцирует экспрессию циклооксигеназы-2. Эти белки стимулируют образование локального тромба и повышают экспрессию фактора роста тромбоцитов, который усиливает пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов. Влияние гиперурикемии на биологическое поведение гладкомышечных клеток сосудов может привести к ремоделированию сосудов, что способствует возникновению и прогрессированию артериальной гипертензии (АГ) [15].

МК участвует в воспалении сосудов и реакциях окислительного стресса, способствует повреждению эндотелия, окислению липопротеинов низкой плотности и перекисному окислению липидов, миграции макрофагов и их трансформации в пенистые клетки, пролиферации и миграции ГМК и гиперплазии интимы, тем самым способствуя развитию атеросклероза [15].

Эти механизмы потенциально способствуют развитию и прогрессированию АГ на ранних стадиях заболевания (рис. 3), в то время как длительно существующая АГ может привести к стойкому изменению кровеносных сосудов (например, атеросклероз, гипертрофия гладкой мускулатуры), когда связь гиперурикемии и артериального давления теряется [14].

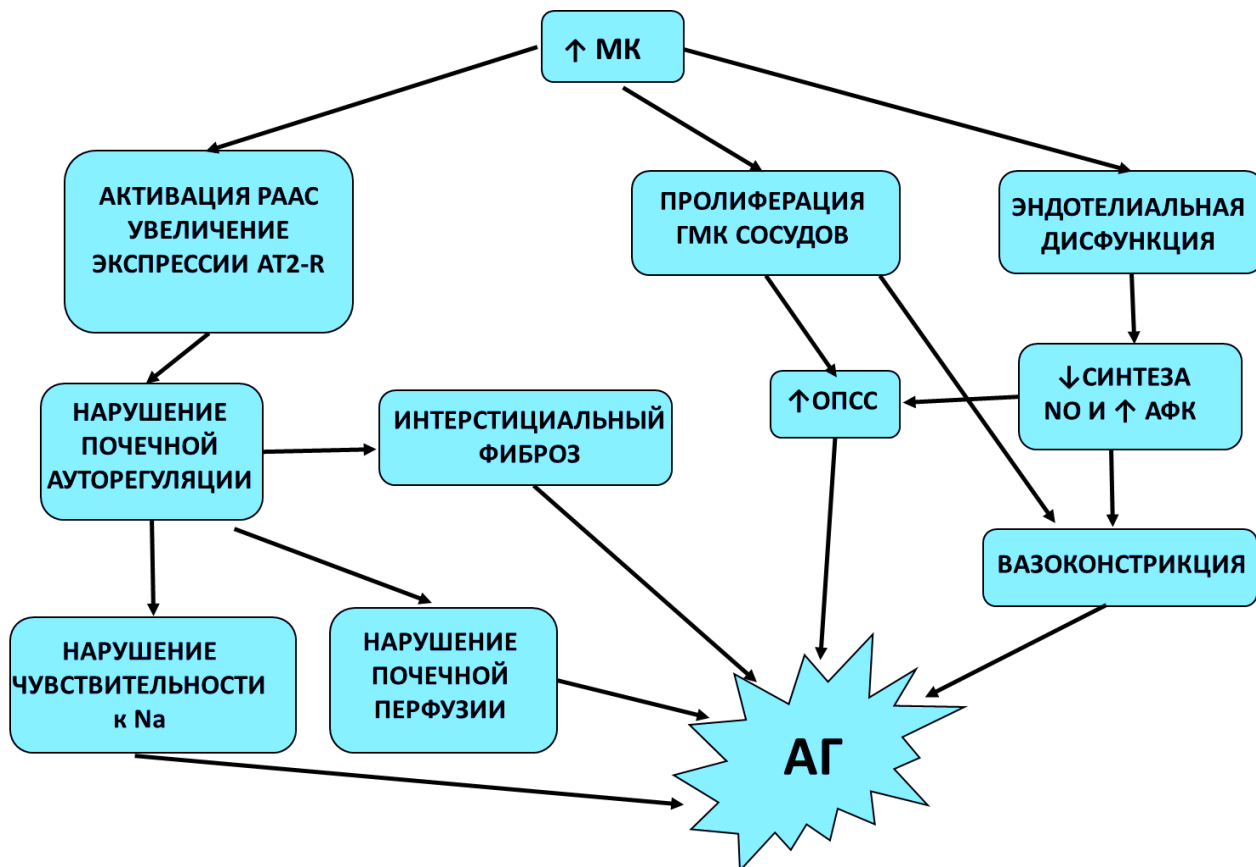


Рис. 3. Потенциальные механизмы уратиндуцированной артериальной гипертензии: ГМК — гладкомышечные клетки; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление; АФК — активные формы кислорода; R-AT2 — рецепторы ангиотензина-2

Проспективное рандомизированное исследование 5748 здоровых подростков (10-летнее наблюдение) показало, что повышенный уровень МК был тесно связан с гипертензией и метаболическим синдромом. В ретроспективном когортном исследовании 3584 пациентов с предгипертензивным состоянием также констатировано, что повышенный уровень МК был сильным маркером риска развития гипертензии от предгипертензии [13]. В другом крупномасштабном мета-анализе 55 607 субъектов в 18 проспективных когортных исследованиях было обнаружено, что на каждое увеличение сывороточного уровня МК на 1 мг/дл частота гипертензии увеличивалась на 13 % [13].

Гиперурикемия и ХСН. Воспаление и окислительный стресс играют важную роль в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности. Бессимп-

томная гиперурикемия вызывает повышение содержания маркеров воспаления, включая СРБ, интерлейкин (ИЛ)-6 и 8, альфа-фактор некроза опухоли (α -ФНО), которые независимо ассоциированы как с ХСН, так и с ИБС [14]. При ХСН α -ФНО способствует апоптозу миоцитов и может участвовать в патологическом ремоделировании желудочков. При ИБС α -ФНО и ИЛ-6 были связаны с тяжестью коронарных окклюзий [14].

Высокий уровень МК стимулирует выработку активных форм кислорода, ингибирует индуцированное инсулином поглощение глюкозы и, таким образом, приводит к резистентности миокарда к инсулину. Резистентность к инсулину может препятствовать поглощению глюкозы миокардом, нарушая липидный обмен, приводя к нарушению энергетического обмена в миокарде, что влияет на диастолическую и сократительную функции миокарда. Следовательно, высокая, вызванная МК, резистентность миокарда к инсулину может быть важным патогенетическим механизмом развития сердечной недостаточности [13].

Гиперурикемия встречается у 43–57 % пациентов с ХСН. На каждый 1 мг/дл повышения уровня МК в сыворотке крови наблюдается увеличение риска смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 4 % и 28 % соответственно (рекомендации ESC 2021 по лечению и диагностике ХСН/ОСН). В метаанализе (1456 пациентов с ХСН) уровень уратов в сыворотке крови более 420 мкмоль/л был связан с увеличением смертности от всех причин (относительный риск 2,13) [14].

Лекарственные средства, связанные с улучшением сердечно-сосудистых исходов, такие как ингибиторы SGLT2 (натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа) и ARNI (антагонисты рецепторов ангиотензина и неприлизина), продемонстрировали способность снижать уровень МК [16].

Гиперурикемия и фибрилляция предсердий. Последняя является одним из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма, ее основными факторами риска являются пожилой возраст, гипертония, ожирение, диабет, ХСН, пороки клапанов сердца и инфаркт миокарда. В последние годы многочисленные клинические исследования подтвердили связь гиперурикемии с фибрилляцией предсердий (ФП). МК также была независимым фактором риска тромба левого предсердия у пациентов с неклапанной ФП или с митральным стенозом [13]. Более того, гиперурикемия была независимо связана с увеличением диаметра левого предсердия, а увеличение левого предсердия тесно связано с возникновением ФП и тромбоза [17].

Бессимптомная гиперурикемия и сахарный диабет 2-го типа. Было показано, что *in vitro* МК ингибирует пролиферацию бета-клеток островков Лангерганса в поджелудочной железе. К тому же индуцированное уратами

снижение выработки оксида азота эндотелиальными клетками препятствует опосредованному инсулином поглощению глюкозы, что приводит к резистентности к инсулину (ИР) [14].

Эти изменения приводят к усилению компенсаторной секреции инсулина. Инсулин стимулирует синтез и секрецию эндотелина-1 в эндотелиальных клетках аорты. Эндотелин-1 является наиболее мощным сосудосуживающим средством; он может повышать периферическое сосудистое сопротивление, способствовать реабсорбции воды и натрия в почечных канальцах и стимулировать пролиферацию гладких мышц и клеток миокарда, вызывая тем самым ремоделирование сердечно-сосудистой системы и повышение артериального давления [15]. И наоборот, диабет может способствовать гиперурикемии, поскольку как резистентность к инсулину, так и гиперинсулинемия снижают клиренс уратов с мочой [14]. Исследование 7483 пациентов без диабета показало, что после коррекции уровней гиперлипидемии, АГ, ожирения и глюкозы в крови уровни сывороточной МК положительно коррелировали с гиперинсулинемией и индексом ИР [15].

Бессимптомная гиперурикемия в раннем взрослом возрасте является независимым фактором риска развития СД2 и инсулинорезистентности по сравнению с нормоурикемическим контролем (коэффициент риска для диабета — 1,87; для инсулинорезистентности — 1,36). Совокупный относительный риск СД 2-го типа составляет 6–11 % на каждое увеличение уровня МК в сыворотке крови на 60 мкмоль/л [14].

Таким образом, многочисленные научные данные свидетельствуют о связи между бессимптомной гиперурикемией и рядом сопутствующих заболеваний, включая артериальную гипертензию, хроническую болезнь почек, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, фибрилляцию предсердий, хроническую сердечную недостаточность, нарушение жирового обмена, метаболический синдром. Протекает ли бессимптомно гиперурикемия или играет причинную роль в развитии этих заболеваний, остается областью исследований. До сих пор ученые сообщества расходятся во мнениях о необходимости лечения пациентов с бессимптомной гиперурикемией.

Мы также попытались установить частоту встречаемости бессимптомной гиперурикемии у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и при коморбидной патологии.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 410 медицинских карт стационарных пациентов, проходивших лечение в кардиологическом отделении ГУ «Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии» в течение сентября-декабря

2022 г. Критерием отбора было наличие у пациентов хронических форм ИБС. Все пациенты были разделены на основную и контрольную группы.

Основную группу составили пациенты с гиперурикемией (МК крови ≥ 420 мкмоль/л). Таких оказалось 165 человек: медиана возраста — 9 лет (от 40 до 90 лет); структура по полу: мужчины — 92 (56 %), женщины — 73 (44 %). Из оставшихся медицинских карт случайным образом было отобрано 170 для формирования контрольной группы. В контрольную группу вошли пациенты без гиперурикемии: медиана возраста — 69 лет (от 48 до 92 лет); структура по полу: мужчины — 73 (43 %), женщины — 97 (57 %).

Для выявления корреляционных связей уровня мочевой кислоты и показателей биохимического анализа крови (уровень глюкозы в венозной крови, креатинина, мочевины, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ, уровень СРБ, мозговой формы натрийуретического пептида — BNP) использовали корреляционный анализ по Спирмену. Для проверки нулевой гипотезы об отсутствии статистически значимой разницы между показателями биохимического анализа крови пациентов основной и контрольной групп использовался U-критерий Манна–Уитни для двух независимых выборок. Проведен анализ частоты встречаемости различных форм хронической ИБС и коморбидных состояний в контрольной и основной группах. Статистический анализ проводили в программе Statistica 13.

Результаты исследования

Бессимптомная гиперурикемия из 410 медицинских карт пациентов была выявлена в 165 (40,2 %) случаев. Медиана мочевой кислоты в основной группе составила 531 мкмоль/л. В контрольной группе медиана мочевой кислоты была равной 341,2 мкмоль/л. Среди пациентов с гиперурикемией в нашей выборке преобладали мужчины, а в контрольной группе — женщины. Эти данные подтверждают эпидемиологические исследования о большей распространенности гиперурикемии среди мужчин.

По результатам исследования установлена прямая, слабая, но статистически значимая ($p < 0,05$) корреляционная связь ($r = 0,21$) между уровнем МК и глюкозой плазмы крови. Найдена умеренная, статистически значимая ($p < 0,05$), прямая корреляционная связь между уровнем мочевой кислоты и мочевины ($r = 0,43$) / креатинина ($r = 0,42$), что свидетельствует в пользу того, что в формировании гиперурикемии важную роль вносит нарушение функции почек. Выявлена умеренная, статистически значимая ($p < 0,5$) обратная корреляционная связь между уровнем мочевой кислоты и СКФ ($r = -0,38$), что не противоречит вышеизложенным предположениям. Установлена умеренная, статистически значимая ($p < 0,05$) прямая корреляционная связь между уровнем мочевой

кислоты и BNP ($r = 0,48$), что подтверждает связь уровня МК с тяжестью ХСН. Не обнаружено статистически значимой ($p = 0,44$) корреляционной связи между уровнем МК и СРБ ($r = 0,06$).

При анализе статистической значимости разницы показателей фильтрационной функции почек и глюкозы между пациентами основной и контрольной групп с помощью U-критерия Манна–Уитни выявлено: уровень глюкозы в среднем был более высоким на 0,59 ммоль/л в основной группе ($p = 0$), чем среди пациентов контрольной группы. Уровень мочевины в среднем был выше на 2,75 ммоль/л, а креатинина — на 23,1 мкмоль/л среди основной группы по сравнению с контрольной ($p = 0$). Показатель СКФ в среднем был ниже на 19,2 мл/мин в основной группе, чем в контрольной. Эти результаты подтверждают вышеизложенные выводы (табл. 1).

Таблица 1

Анализ статистической разницы между показателями функций почек и глюкозой среди пациентов основной и контрольной групп с помощью U-критерия Манна–Уитни

Показатели	Ме основной группы (n=165)	Ме контрольной группы (n=170)	p	Сопоставление показателей в группах
Глюкоза, ммоль/л	6,2	5,61	0	Медиана глюкозы в основной группе больше на 0,59 ммоль/л
Мочевина, ммоль/л	9,9	7,15	0	Медиана мочевины в основной группе больше на 2,75 ммоль/л
Креатинин, мкмоль/л	105	81,9	0	Медиана креатинина в основной группе больше на 23,1 мкмоль/л
СКФ, мл/мин	53	72,2	0	Медиана СКФ в основной группе ниже на 19,2 мл/мин

Среди пациентов основной группы АГ была выявлена в 160 случаях (97 %), в контрольной — в 168 случаях (98,8 %). Для пациентов с хроническими формами ИБС и гиперурикемией характерна более частая встречаемость тяжелой степени АГ: в основной группе частота АГ 3-й степени — 12,5 % ($n = 20$), в контрольной — 4,1 % ($n = 7$).

Среди пациентов основной группы ($n = 165$) структура хронической сердечной недостаточности по функциональным классам NYHA была следующей: ФК1 — 1,9 % ($n = 3$); ФК2 — 57,5 % ($n = 95$); ФК3 — 36,2 % ($n = 60$); ФК4 — 4,4 % ($n = 7$). У пациентов контрольной группы ($n = 170$) структура ХСН по NYHA следующая: ФК1 — 11,7 % ($n = 20$); ФК2 — 71,8 % ($n = 122$); ФК3 — 16,5 % ($n = 28$).

Таким образом, у пациентов с гиперурикемией в 2,5 раза чаще встречается тяжелая степень ХСН — ФК3 и ФК4, а по Стражеско–Василенко (Н2Б и Н3) — в 4,2 раза чаще, чем среди пациентов контрольной группы.

В проведенном исследовании выявлена выраженная разница в частоте встречаемости фибрилляции предсердий: персистирующая и перманентная формы ФП среди пациентов основной группы выявлены в 104 случаях (63 %), а среди пациентов контрольной группы — только в 60 случаях (35,3 %) (рис. 4).

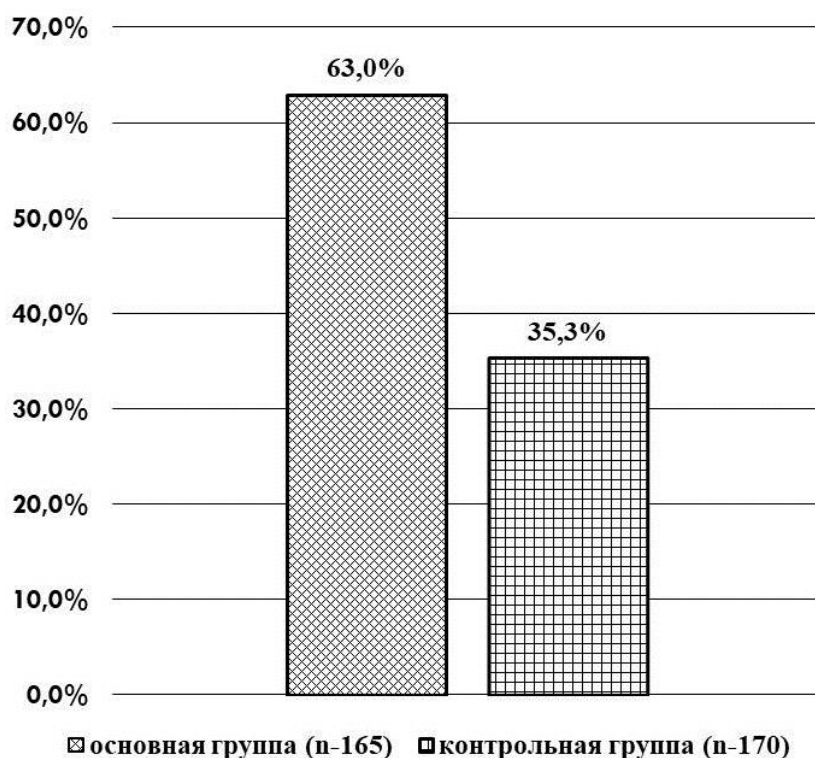


Рис. 4. Частота ФП среди пациентов основной и контрольной групп, отношение шансов — 3,13 (ДИ 95 % 3,13 ± 0,45)

Среди пациентов с бессимптомной гиперурикемией метаболический синдром (МС) выявлен в 89 (54 %) случаях, СД 2-го типа — в 56 (34 %) случаях. А пациенты контрольной группы МС имели в 69 (40,5 %) случаях, СД 2-го типа — в 32 (18,8 %) случаях.

Среди пациентов с бессимптомной гиперурикемией нарушение жирового обмена (НЖО) было зарегистрировано в 46 (27,8 %) случаях, из них НЖО 1-й степени — в 6 % (n = 10); НЖО 2-й степени — в 9,7 % (n = 16); НЖО 3-й степени — в 12,1 % (n = 20), а НЖО 2-й и 3-й степени — в 48 (21,8 %) случаях. А среди пациентов контрольной группы НЖО зарегистрировано в 40 случаях (23,5 %), из них НЖО 1-й степени — в 13,5 % (n = 23); НЖО 2-й степени — в 8,2 % (n = 14); НЖО 3-й степени — в 1,8 % (n = 3), а НЖО 2-й и 3-й степени — только в 17 (10 %) случаях (рис. 5).

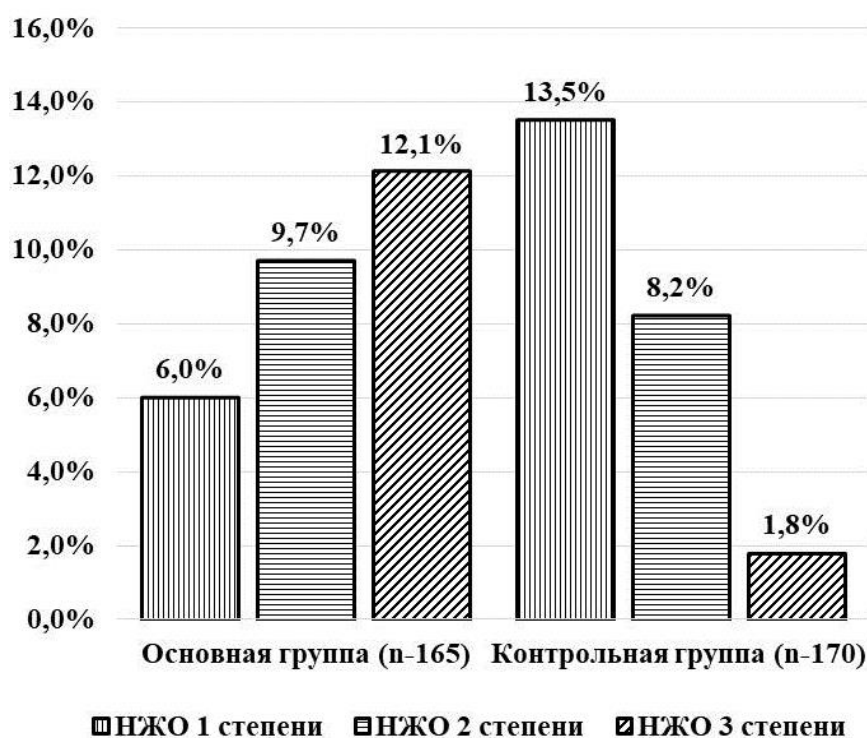


Рис. 5. Частота НЖО по степеням тяжести среди основной и контрольной групп

Заключение

Исходя из результатов проведенного исследования и данных других клинических исследований, можно сделать вывод о важности гиперурикемии как фактора риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых и других коморбидных заболеваний, а также общей смертности.

Среди пациентов с ИБС гиперурикемия встречалась в 40,2 % случаев (ДИ 95 % $40,2 \pm 4,8$ %), у мужчин чаще по сравнению с женщинами. Выявлена прямая умеренная статистически значимая корреляционная связь между уровнем мочевой кислоты и показателями фильтрационной способности почек, глюкозой и BNP.

У пациентов с различными формами ИБС и гиперурикемией на 27,7 % чаще по сравнению с контрольной группой встречается ФП (персистирующая и перманентная формы), (ОШ — 3,13 (ДИ 95 % $3,13 \pm 0,45$), отмечается более тяжелая степень АГ, более высокая степень тяжести ХСН. СД 2-го типа и метаболический синдром на 15,2 % и 13,5 % соответственно, НЖО высокой степени чаще встречаются среди пациентов с гиперурикемией.

Стоит ли корректировать бессимптомную гиперурикемию?

Благодаря накопленным научным данным по патогенетическим механизмам влияния гиперурикемии на сосуды, становится понятной положительная роль уратснижающей терапии при сердечно-сосудистой патологии. Хотя неоспоримых доказательств эффективности такой терапии пока не существует, с каждым

днем накапливается все больше опыта и результатов, указывающих на пользу такой стратегии в первичной, вторичной и третичной профилактике ССЗ.

Скрининг ССЗ у пациентов с повышенным уровнем МК и коррекция гиперурикемии у пациентов с сердечно-сосудистым риском подробно рассмотрен в «Консенсусе экспертов по диагностике и лечению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском» [18].

По мнению экспертов, целевой уровень МК должен быть ниже 360 мкмоль/л у пациентов с гиперурикемией и ниже 300 мкмоль/л у пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. По крайней мере, это касается пациентов, имеющих два из шести факторов риска: артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, ХБП, инфаркт миокарда в анамнезе или инсульт.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments* / C. L. Benn [et al.] // *Front Med. (Lausanne)*. 2018. Vol. 5. P. 160.
2. *Dincer, H. E. Asymptomatic hyperuricemia: to treat or not to treat* / H. E. Dincer, A. P. Dincer, D. J. Levinson // *Cleve Clin. J. Med.* 2002. Vol. 69 (8). P. 594, 597, 600–602.
3. *Chen, C. Hyperuricemia-related diseases and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors: an overview* / C. Chen, J-M. Lü, Q. Yao // *Med. Sci. Monit.* 2016. Vol. 22. P. 2501–2512.
4. *Hak, A. E. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women — The Third National Health and Nutrition Examination Survey* / A. E. Hak, H. K. Choi // *Arthritis Res. Ther.* 2008. Vol. 10. R116.
5. *Asymptomatic hyperuricemia and chronic kidney disease: narrative review of a treatment controversial* / T. Eleftheriadis [et al.] // *J. Adv. Res.* 2017. Vol. 8 (5). P. 555–560.
6. *Kang, D. H. Uric acid puzzle: dual role as anti-oxidant and pro-oxidant* / D. H. Kang, S. K. Ha // *Electrolyte Blood Press.* 2014. Vol. 12. P. 1–6.
7. *Kaplan, J. M. Hypoxia-inducible factor and its role in the management of anemia in chronic kidney disease* / J. M. Kaplan, N. Sharma, S. Dikdan // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. P. 389.
8. *Allopurinol protects human glomerular endothelial cells from high glucose-induced reactive oxygen species generation, p53 overexpression and endothelial dysfunction* / T. Eleftheriadis [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* 2018. Vol. 50. P. 179–186.
9. *Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance — a narrative review* / M. Skoczyńska [et al.] // *Reumatologia.* 2020. Vol. 58 (5). P. 312–323.
10. *Stamp, L. Urate-lowering therapy for asymptomatic hyperuricaemia: a need for caution* / L. Stamp, N. Dalbeth // *Semin. Arthritis Rheum.* 2017. Vol. 46 (4). P. 457–464.
11. *A double-edged sword: uric acid and neurological disorders* / P. Fang [et al.] // *Brain. Disord. Ther.* 2013. Vol. 2 (2). P. 109.
12. *Uric acid and the risks of kidney failure and death in individuals with CKD* / A. Srivastava [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* 2018. Vol. 71 (3). P. 362–370.
13. *Yu, W. Uric acid and cardiovascular disease: an update from molecular mechanism to clinical perspective* / W. Yu, J. D. Cheng // *Front. Pharmacol.* 2020. Vol. 11. P. 582–680.
14. *Yip, K. Asymptomatic hyperuricemia* / K. Yip, R. E. Cohen, M. H. Pillinger // *Current Opinion in Rheumatology.* 2020. Vol. 32 (1). P. 71–79.

15. *Waheed, Y.* Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease / Y. Waheed, F. Yang, D. Sun // *Korean J. Intern. Med.* 2021. Vol. 36 (6). P. 1281–1293.

16. *Hyperuricemia, the heart, and the kidneys — to treat or not to treat?* / T. Petreski [et al.] // *Ren. Fail.* 2020. Vol. 42 (1). P. 978–986.

17. *Black-Maier, E.* Editorial Commentary: Prevention and treatment of atrial fibrillation: Is hyperuricemia the next target? / E. Black-Maier, J. P. Daubert // *Trends Cardiovasc. Med.* 2019. Vol. 29 (1). P. 48–49.

18. *Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update* / C. Borghi [et al.] // *Cardiol. J.* 2021. Vol. 28 (1). P. 1–14.

Е. Л. Трисветова

ПРИЧИНЫ ХРОНИЧЕСКОГО КАШЛЯ И ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ КАШЕЛЬ

Механизмы и причины хронического кашля

Защитной рефлекторной реакцией организма на выведение из дыхательных путей инородных тел, измененного трахеобронхиального секрета является кашель. Возникновение кашля обусловлено раздражением чувствительных нервных окончаний рефлексогенных зон в ротовой полости, придаточных пазухах носа, гортани, голосовых связках, глотке, наружном слуховом проходе, евстахиевой трубе, трахее и ее бифуркации, местах деления бронхов, плевре, перикарде, диафрагме, дистальной части пищевода и желудка, которое передается через афферентные волокна тройничного, языкоглоточного, верхнего гортанного и блуждающего нервов в «кашлевой» центр продолговатого мозга [1].

В проксимальных отделах респираторного тракта локализуются ирритантные рецепторы, реагирующие на механические, термические и химические раздражители. Более дистально расположены С-рецепторы, реагирующие на провоспалительные медиаторы (простагландины, брадикинины, субстанция Р и др.). Через эфферентные волокна возвратного, гортанного, диафрагмального, спинномозговых (С₁ и С₄) нервов импульс поступает к мышцам грудной клетки, диафрагмы, брюшного пресса, и возникает кашель.

Условно выделяют четыре фазы кашля как составляющие рефлекторной дуги, первая фаза является частью афферентного пути, три последующих — эфферентного пути [2]:

– рецепторная фаза: происходит раздражение кашлевых рецепторов, которые активируются и посылают импульсы в центр по блуждающему нерву;