

ГИПЕРУРИКЕМИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК, СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ

АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-843-291-26-76, e-mail: namirov@mail.ru

НАУМОВА АСЕЛЬ ЯВДАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-9963-9466; студентка 6-го курса лечебного факультета, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-999-156-17-87, e-mail: vahitovaasel@gmail.com

ФАТЫХОВ РЕНАТ ГАБДУЛЛОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5651-8341; начальник Клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Республике Татарстан», Россия, 420064, Казань, ул. Оренбургский тракт, 132, тел. +7(843)291-26-84, e-mail: fatyhov.renat2011@yandex.ru

АМИРОВА РЕНАТА НАИЛЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6867-3648; начальник отдела сопровождения программ личного страхования, врач-эксперт Казанского филиала АО «СОГАЗ», Россия, Казань, тел. +7-903-307-99-47, e-mail: renata1980@mail.ru

Реферат. Введение. В последние десятилетия гиперурикемии уделяется повышенное внимание по причине широкого распространения данной патологии в популяции (16,8%), наличия связи с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также многообразия ее клинических последствий. **Цель исследования** – обзор актуальных данных, посвященных причинам гиперурикемии, ее влиянию на сердечно-сосудистый риск, клиническим аспектам, а также современному взгляду на терапию, в том числе и бессимптомной гиперурикемии. **Материал и методы.** Осуществлен обзор актуальных медицинских публикаций в иностранной и отечественной литературе за последние 5 лет. **Результаты и их обсуждение.** Увеличение уровня мочевой кислоты может возникать в результате особенностей диеты, приема некоторых медикаментов, нарушения выведения мочевой кислоты, в том числе из-за нарушения функции почек и/или повышенного образования и других причин. Гиперурикемия представляет собой основную причину подагры, которая может проявляться в виде острого подагрического артрита, хронического тофусного артрита, уратной нефропатии и заболеваний других органов и систем. Современные исследования доказывают, что повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови связано с ростом сердечно-сосудистого риска, выступая в качестве независимого предиктора артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек. Лечение ингибиторами ксантинооксидазы (аллопуринол, фебуксостат) способно снижать гиперурикемию, улучшая течение и прогноз подагры, ишемических и сосудистых заболеваний. Поскольку данные об эффективности уратснижающей терапии остаются противоречивыми, на данный момент эти препараты не показаны для рутинного профилактического лечения у пациентов без симптомов подагры. В 2018 г. был предложен алгоритм по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией, однако он нуждается в проверке в рандомизированных проспективных клинических исследованиях. **Выводы.** Классические проявления гиперурикемии, такие как подагра и поражение почек, остаются в настоящее время основными показаниями для назначения уратснижающей терапии. Одновременно с этим доказанное многочисленными исследованиями увеличение сердечно-сосудистого риска при гиперурикемии требует особого внимания и снижения очень высокого и высокого риска, в том числе с применением гипоурикемической терапии. Окончательное решение о необходимости фармакологического лечения пациентов с бессимптомной гиперурикемией ингибиторами ксантинооксидазы принимается индивидуально, при этом диета и изменение образа жизни остаются основной и неотъемлемой частью терапии. Продолжается разработка алгоритмов и показаний к назначению уратснижающей терапии. Рекомендации по медикаментозной терапии гиперурикемии возможны лишь после проведения крупных, двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных исследований.

Ключевые слова: гиперурикемия, риск сердечно-сосудистых заболеваний, подагра, уратснижающая терапия, ингибиторы ксантинооксидазы.

Для ссылки: Гиперурикемия: клинические последствия, сердечно-сосудистый риск, современный подход к терапии / Н.Б. Амиров, А.Я. Наумова, Р.Г. Фатыхов, Р.Н. Амирова // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С. 95–106. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).95-106

HYPERURICEMIA: CLINICAL CONSEQUENCES, CARDIOVASCULAR RISK, MODERN APPROACH TO THERAPY

AMIROV NAIL B., ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; D. Med. Sci., professor of the Department of outpatient therapy and general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49; tel. +7-843-291-26-76, e-mail: namirov@mail.ru

NAUMOVA ASEL YA., ORCID ID: 0000-0002-9963-9466; 6th year student of the medical Faculty, Department of outpatient therapy and general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, st. Butlerova, 49, tel. +7-996-952-51-22, e-mail: vahitovaasel@gmail.com

FATYKHOV RENAT G., ORCID ID: 0000-0001-5651-8341; the Head of the Clinical Hospital of the Medical Care unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Tatarstan, Russia, 420000, Kazan, Orenburgskiy tract str., 132, tel. +7(843)291-26-84, e-mail: fatyhov.renat2011@yandex.ru

AMIROVA RENATA N., ORCID ID: 0000-0001-6867-3648; head of the personal insurance programs support department, doctor-expert of the Kazan branch of SOGAZ JSC, Russia, Kazan, тел. +7-903-307-99-47; e-mail: renata1980@mail.ru

Abstract. Introduction. In recent decades, increased attention has been paid to hyperuricemia due to the widespread prevalence of this pathology in the population (16.8%), the presence of a connection with the risk of developing cardiovascular diseases, as well as the variety of its clinical consequences. **Aim.** A review of current data on the causes of hyperuricemia, clinical aspects, the effect of hyperuricemia on cardiovascular risk, and the current view of therapy, including asymptomatic hyperuricemia. **Material and methods.** The review carried out topical medical publications in foreign and domestic literature on this issue, accumulated at the present time. **Results and discussion.** An increase in uric acid level can occur as a result of inaccuracies in the diet, taking certain medications, impaired excretion of uric acid due to impaired renal function and other reasons. Hyperuricemia is the main cause of gout, which can manifest itself as acute gouty arthritis, chronic topical arthritis, urate nephropathy, and other diseases. Modern research shows that an increase in serum uric acid concentration is associated with an increased cardiovascular risk. Acting as an independent predictor of arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, chronic kidney disease. Treatment with xanthine oxidase inhibitors (allopurinol, febuxostat) can affect hyperuricemia, gout, and various forms of ischemic and vascular damage. As evidence of the efficacy of urate-lowering therapy remains controversial, these drugs are not currently indicated for routine prophylactic treatment in patients without gout symptoms. In 2018, specialists in the field of hyperuricemia proposed an algorithm for the management of patients with asymptomatic hyperuricemia. However, the algorithm is not recommended for everyday practice due to further research's need to verify it. **Conclusion.** Classic manifestations of hyperuricemia such as gout and kidney damage remain the main indications for urate-lowering therapy. At the same time, the increased cardiovascular risk in hyperuricemia, proven by numerous studies, requires special attention in treating patients with comorbid pathology. Diet and lifestyle changes remain an integral part of therapy. The final decision on the need for pharmacological treatment of patients with asymptomatic hyperuricemia with xanthine oxidase inhibitors is made individually. The development of algorithms and indications for the appointment of urate-lowering therapy continues. Recommendations for drug therapy for hyperuricemia are only possible after large, double-blind, placebo-controlled, randomized trials.

Key words: hyperuricemia; the risk of cardiovascular disease; gout, urate-lowering therapy; xanthine oxidase inhibitors.

For reference: Amirov NB, Naumova AYа, Fatykhov RG, Amirova RN. Hyperuricemia: clinical consequences, cardiovascular risk, modern approach to therapy. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (1): 95–106. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).95-106.

Введение. Одна из проблем, связанных с гиперурикемией (ГУ), – это отсутствие единого мнения по поводу диапазона ее нормальных значений. Практическая ценность определения уровней мочевой кислоты в крови заключается в значениях концентрации мочевой кислоты (МК) выше 404 мкмоль/л (6,8 мг/дл), поскольку это точка растворимости урата, измеренная с использованием автоматизированных ферментативных методов в лабораториях. Нормальные показатели уровня МК в крови зависят от пола и возраста. В норме концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови составляет у детей до 14 лет: 120 – 320 мкмоль/л.; у женщин: 150 – 360 мкмоль/л.; у мужчин: 210 – 420 мкмоль/л [1]. Примечательно, что в пределы нормального содержания МК у мужчин входят значения, превышающие точку растворимости урата.

Распространенность ГУ в популяции является высокой и составляет, по данным исследования ЭССЕ-РФ в 2014 г., 16,8% (25,3% среди мужчин и 11,3% среди женщин), что сопоставимо с распространенностью бронхиальной астмы в РФ [2]. МК – это конечный продукт, образующийся в результате обмена пуринов, а также пуриновых нуклеозидов, из которых образованы аденозинтрифосфат и подобные соединения [3]. Пурины метаболизируются ксантиндегидрогеназой или ксантиноксидазой с образованием МК. Ксантиноксидаза участвует в двух стадиях образования мочевой кислоты: превращение гипоксантина в ксантин, а затем ксантина в мочевую кислоту [4]. У большинства млекопитающих фермент печени уриказы расщепляет МК до аллантаина, который легче выводится из организма. Однако ген, отвечающий за выработку уриказы, в человеческом

организме нефункционален. В результате этого в сыворотке крови человека регистрируются более высокие и подверженные колебаниям значения МК по сравнению с уровнем МК в организме животных [3]. Две трети МК, циркулирующей в организме, в неизменном виде подвергаются почечной экскреции, оставшаяся одна треть МК под воздействием кишечных бактерий метаболизируется в кишечнике [5]. В нормальном состоянии процессы синтеза и выделения МК сбалансированы, однако нарушения в обмене МК могут приводить к гиперурикемии, которая связана с многочисленными последствиями, в том числе с развитием подагры, хронической болезни почек, сердечно-сосудистых заболеваний. Повышенное внимание уделяется связи гиперурикемии с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так как коррекция этого состояния потенциально может приводить к улучшению показателей сердечно-сосудистых исходов и снижению смертности. [6]. В российские клинические рекомендации по артериальной гипертензии с 2018 г. уровень МК ≥ 360 мкмоль/л у женщин и ≥ 420 мкмоль/л у мужчин внесен как фактор сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ [7].

Цель настоящей работы – обзор актуальных данных, посвященных причинам гиперурикемии, клиническим аспектам, влиянию гиперурикемии на сердечно-сосудистый риск, а также современному взгляду на терапию этого состояния.

Материал и методы. Осуществлен обзор актуальных публикаций за последние 5 лет отечественной и зарубежной литературы, посвященных риску развития сердечно-сосудистых заболеваний при повышении уровня мочевой кислоты в сыворотке или плазме крови.

Результаты и их обсуждение. Причины гиперурикемии. Основной причиной гиперурикемии является нарушение выведения МК, однако в 10% случаев ГУ развивается вследствие избыточного образования МК [8]. Экскреция МК почками является сложным процессом, включающим клубочковую фильтрацию, реабсорбцию и секрецию на различных участках нефрона. Примерно 91–95% отфильтрованных уратов реабсорбируется в проксимальных канальцах. Реабсорбция является ключевым фактором, лежащим в основе сравнительно высоких уровней циркулирующих уратов, и в первую очередь опосредована транспортерами, которые обменивают внутриклеточные анионы на ураты. К настоящему времени идентифицированы три транспортера уратов: транспортер уратов 1 (URAT1), транспортер глюкозы 9 (GLUT9) и кассета связывания АТФ, подсемейство G 2 (ABCG2). Эти переносчики играют решающую роль в обратном захвате и секреции уратов, и их дисфункция является основной причиной гиперурикемии. Среди них дисфункция экспортера ABCG2 является более частой причиной гиперурикемии, поскольку действует как на почки, так и на систему желудочно-кишечного трак-

та. Кроме того, гиперурикемия также может развиваться из-за повышенного образования мочевой кислоты. Усиленный распад клеток вследствие хронического алкоголизма, гемобластозов, парапротеинемий, хронического гемолиза, проведения противоопухолевой терапии; приема некоторых лекарственных препаратов, диеты с высоким содержанием пуринов способствует повышенной выработке уратов [9]. К увеличению продукции МК в организме также приводят генетически обусловленная более высокая активность синтетазы фосфорибозилпирофосфата и дефицит гипоксантинфосфорибозилтрансферазы [10].

Клинические последствия гиперурикемии. Одно из самых известных заболеваний, возникающих вследствие нарушения пуринового обмена и накопления МК в организме, – подагра. Заболеваемость подагрой в различных популяциях составляет от 5 до 70 случаев на 1000 населения в год [11]. Заболевание может проявляться в виде гиперурикемии, приступов острого артрита (зачастую моноартрита), образования подагрических тофусов в околосуставных и других тканях, кристаллизации уратов в интерстициальной ткани почек, мочекаменной болезни. Естественное течение подагры включает в себя последовательные стадии: бессимптомную гиперурикемию, острый подагрический артрит, межприступный период и хроническую тофусную подагру. В классическом представлении типичным симптомом подагры считается острый моноартрит, чаще в дебюте поражается первый плюснефаланговый сустав. Кристаллы моноурата натрия являются триггером острого артрита, запуская ряд иммунных реакций. Фагоцитоз кристаллов индуцирует активацию внутриклеточных инфламмасом, в результате чего синтезируется широкий спектр провоспалительных цитокинов, хемокинов [12]. Индуцировать приступ может любой фактор, вызывающий резкое колебание концентрации МК, причем значение имеет как ее повышение, так и снижение. Наибольшее влияние имеют следующие причины: пребывание на стационарном лечении, медикаменты, хирургические вмешательства, переизбыток мясной пищи, употребление спиртных напитков, инфекционные заболевания, стрессовые состояния, травмы, голодание. Хроническая подагра представляет собой полиартрит с постоянной неинтенсивной болью, острым или подострым воспалительным процессом, характеризуется появлением тофусов (скопление кристаллов моногидрата моносодиевой соли мочевой кислоты) [13].

Мочевая кислота и сердечно-сосудистый риск. ГУ длительное время рассматривалась в качестве независимого спутника ССЗ или их последствия, однако на сегодняшний день многочисленные исследования доказывают, что ГУ имеет большее количество клинических проявлений помимо индуцирования подагры. Уже на рубеже 60-х годов прошлого столетия появи-

лась определенная доказательная база, устанавливающая зависимость риска ССЗ от высокого уровня МК. В последние годы множество авторов подтверждает, что уровни МК на верхних границах нормы существенно повышают вероятность развития ССЗ, хронической болезни почек, а также диабета 2-го типа [14–17]. С другой стороны, менделевский рандомизированный анализ в двух датских когортах, направленный на изучение генетических полиморфизмов в гене SLC2A9 (отвечающем за реабсорбцию уратов через GLUT9), не подтвердил причинно-следственную связь между гиперурикемией и ССЗ [18]. Однако в данном случае невозможность установить прямую причинно-следственную связь следует интерпретировать с осторожностью, поскольку важную роль в экспрессии генов могут занимать эпигенетические факторы, а альтернативные биохимические пути, такие как метаболизм фруктозы, способны влиять на уровни МК независимо от генетической экспрессии переносчиков уратов.

Несколько эпидемиологических исследований показали J-образную связь между повышенным уровнем МК и сердечно-сосудистыми заболеваниями, указывая на то, что как низкие (<5,6 мг/дл у мужчин и <4,3 мг/дл у женщин), так и высокие (>7,1 мг/дл у мужчин и >5,5 мг/дл у женщин) уровни МК увеличивают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [19]. Это может быть связано с тем, что в физиологических концентрациях МК играет роль антиоксиданта.

В перекрестном исследовании, в котором приняли участие более 90 000 человек, посетивших Международную больницу Святого Луки для проверки здоровья, после исключения пациентов, принимавших гипотензивные и антигиперурикемические препараты, и корректировки анализа в соответствии с возрастом, индексом массы тела, дислипидемией, диабетом, курением и расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) было выявлено, что повышение уровней мочевой кислоты в сыворотке на 1 мг/дл увеличивало распространенность артериальной гипертензии в 1,2 раза. Кроме того, квартильное исследование уровней мочевой кислоты в сыворотке показало, что группа с наивысшими уровнями мочевой кислоты в сыворотке имела 1,7- и 3,4-кратное повышение распространенности артериальной гипертензии у пациентов мужского и женского пола соответственно по сравнению с группой с самым низким уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови [20].

Связь гиперурикемии и сердечной недостаточности также была установлена в нескольких исследованиях. В недавнем анализе, проведенном в рамках американской национальной программы социального исследования NHANES, сообщалось, что распространенность ГУ составляет около 50% у пациентов с диагностированной сердечной недостаточностью [21]. Недавние результаты крупного эпидемиологического исследования URRAN показывают, что уровень

МК связан со значительно повышенным риском сердечной недостаточности (ОШ 1,65 [95% ДИ: 1,28–2,11]), сердечной недостаточности со смертельным исходом (ОШ 1,65 [95% ДИ: 1,28–2,11]), общей смертности (ОШ 1,53 [95% ДИ: 1,21–1,93]) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 2,08 [95% ДИ: 1,15–2,97]) [22].

J. Padda et al. (2021) ссылаются на Роттердамское (2006) когортное исследование с участием 4385 человек, где было обнаружено, что мочевая кислота является сильным фактором риска инсульта (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16675740/>), и исследование, проведенное Chamorro и др. (2014) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24703208/>), где пришли к выводу о положительном эффекте повышенной концентрации МК на исход у пациентов с острым ишемическим инсультом (ОИИ). В то же время существует гораздо больше исследований, которые показали ухудшение результатов у пациентов с ОИИ с повышением уровня мочевой кислоты в сыворотке [23]. Эти противоречивые данные требуют дополнительных исследований. Тем не менее, когортное исследование с большим числом наблюдений (900 случаев), проведенное в 2020 г., проанализировало взаимосвязь между гиперурикемией и ишемическим инсультом. Исследование не только подтвердило, что гиперурикемия является фактором риска ОИИ, но также показало, что тяжесть артериальной гипертензии и ее резистентность могут опосредовать влияние гиперурикемии на инсульт [24].

В проспективном когортном исследовании, в котором проверялась связь между ГУ и кальцификацией коронарных артерий, результаты продемонстрировали, что гиперурикемия – независимый фактор риска субклинического атеросклероза [25]. Zuo и др. выполнили метаанализ 14 проспективных исследований с участием 341 389 взрослых участников. Они сообщили, что риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) был выше у пациентов с гиперурикемией (ОШ: 1,14 [95% ДИ: 1,06–1,23]). Примечательно, что общие риски ИБС и смертности от всех причин увеличивались на 20% и 9% у женщин и мужчин соответственно на каждый 1 мг/дл повышения уровня мочевой кислоты в сыворотке [26]. Таким образом, гиперурикемия увеличивала риск смерти от ИБС в большей степени у женщин, чем у мужчин. Кроме того, Ли и др. сообщили, что метаанализ 29 проспективных когортных исследований (N = 958410) показал, что гиперурикемия была связана с повышенным риском заболеваемости ИБС (ОШ 1,13 [95% ДИ: 1,05–1,21]) и смертностью (ОШ 1,27 [95% ДИ: 1,16 –1,39]). В этом отчете риск ИБС также был выше у женщин; риск смерти от ИБС на каждый 1 мг/дл увеличения мочевой кислоты составлял 1,02 у мужчин и 2,44 у женщин [27]. Наиболее вероятное объяснение более высокого риска развития сердечно-сосудистых событий у женщин по сравнению

с мужчинами состоит в том, что метаболизм МК контролируется генетически и существуют гендерные различия в функциях данных генов. Другой причиной полученных данных, возможно, являются изменения в организме женщины во время менопаузального статуса [28].

Таким образом, эпидемиологические и экспериментальные данные подтверждают гипотезу о том, что высокие уровни МК в сыворотке могут предопределять развитие гипертонической болезни, а также занимают важное значение в развитии сердечно-сосудистых событий.

Мочевая кислота и ХБП

Было проведено большое количество исследований для изучения влияния МК на прогрессирование хронической болезни почек (ХБП). В то время как в одних исследованиях сообщалось, что МК оказывает значительное отрицательное влияние на почечные исходы, в других было обнаружено, что МК не оказывает эффекта [17]. Популяционное когортное исследование с участием 3605 человек, за которыми наблюдали в течение 5 лет, показало, что участники со стойкой гиперурикемией имели значительно более высокий риск развития ХБП, чем пациенты с низким уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови. Метаанализ 25 453 пациентов с ХБП показал, что пациенты с самым высоким уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови имели значительно более высокий риск смерти (ОШ 1,52 [95% ДИ: 1,33–1,73]) по сравнению с пациентами с самым низким уровнем. Кроме того, повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке на 1 мг/дл было связано с повышением риска смертности на 8% (ОШ 1,08 [95% ДИ: 1,04–1,11]) [17]. С другой стороны, несколько обсервационных исследований не смогли выявить значимую связь уровня МК с ХБП. В исследовании MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease), в котором участвовало 840 субъектов с СКФ от 13 до 55 мл/мин в течение периода до 3,5 лет, исходный уровень МК не был связан с прогрессированием ХБП. В исследовании Cardiovascular Health Study наблюдали за когортой из 4610 субъектов в среднем 6,6 лет и не обнаружили связи между гиперурикемией и возникновением ХБП, хотя связь с прогрессированием ХБП была умеренной [29]. В то же время имеются данные, подтверждающие, что терапия, направленная на снижение уровня МК, может положительно воздействовать на лечение АГ, а также замедлять прогрессирование ХБП [1]. Существует несколько причин наблюдаемой вариабельности результатов уратснижающей терапии при ХБП в клинических исследованиях. Одно из объяснений заключается в том, что уратснижающая терапия не дает постоянного преимущества у всех пациентов с ХБП. С другой стороны, доступные исследования очень разнородны с точки зрения изучаемой популяции с разными средними возрастными и стадиями ХБП включенных пациентов. Кроме того, исследования различаются

по профилю сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия и сахарный диабет 2-го типа, а также по полученной дозе препарата и продолжительности лечения; многие из исследований не являются рандомизированными клиническими испытаниями.

Патогенетические аспекты влияния гиперурикемии на сердечно-сосудистую систему. Исследования на животных показали, что ГУ вызывает гипертензию через активацию воспалительных процессов, которые имеют множество эффектов, включая задержку натрия и сужение сосудов, что, в свою очередь, приводит к гипертонии [30]. Одним из основных механизмов, посредством которого гиперурикемия приводит к артериальной гипертензии и ХБП, может быть активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [31]. В условиях ишемии или из-за повреждения тканей прооксидантный эффект МК способствует перекисному свободнорадикальному окислению липидов, препятствуя защитному действию липопротеинов высокой плотности и способствуя развитию атероматозных поражений. Ураты также могут стимулировать НАДФН-оксидазу для увеличения окислительного стресса, что приводит к дисфункции митохондрий и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [32]. Гиперплазия гладкомышечных клеток приводит к развитию ригидности сосудистой стенки и, как следствие, к артериальной гипертензии. Экспериментальные исследования показывают, что гиперурикемия вызывает поражение почек из-за системной и клубочковой гипертензии. Другими из предложенных механизмов повышения давления являются ингибирование синтеза оксида азота, что приводит к сужению артериальных сосудов, а также индукция окислительного стресса. Примечательно, что одновременно с этим, ураты также являются антиоксидантами с благоприятными эффектами, которые проявляются в основном в центральной нервной системе. Они нейтрализуют глутамат и другие свободные радикалы в физиологических концентрациях [33]. Наконец, возможно, что кристаллы уратов могут вызывать повреждение канальцев из-за воспаления, опосредованного двумя механизмами. Первый – это активация инфламмосом путем кристаллизации мочевой кислоты. Индуцированный уратами путь инфламмосомы состоит из захвата кристаллов урата внутриклеточными лизосомами и последующего разрыва лизосом с образованием митохондриальных активных форм кислорода, которые активируют инфламмосому NLRP3, что приводит к высвобождению ИЛ-1 и других провоспалительных цитокинов. Второй механизм реализуется с участием супероксидных свободных радикалов, генерируемых ксантиноксидазой [34].

Основные механизмы, с помощью которых МК способствует развитию почечных и непочечных заболеваний, обобщены на рисунке 1. [17].

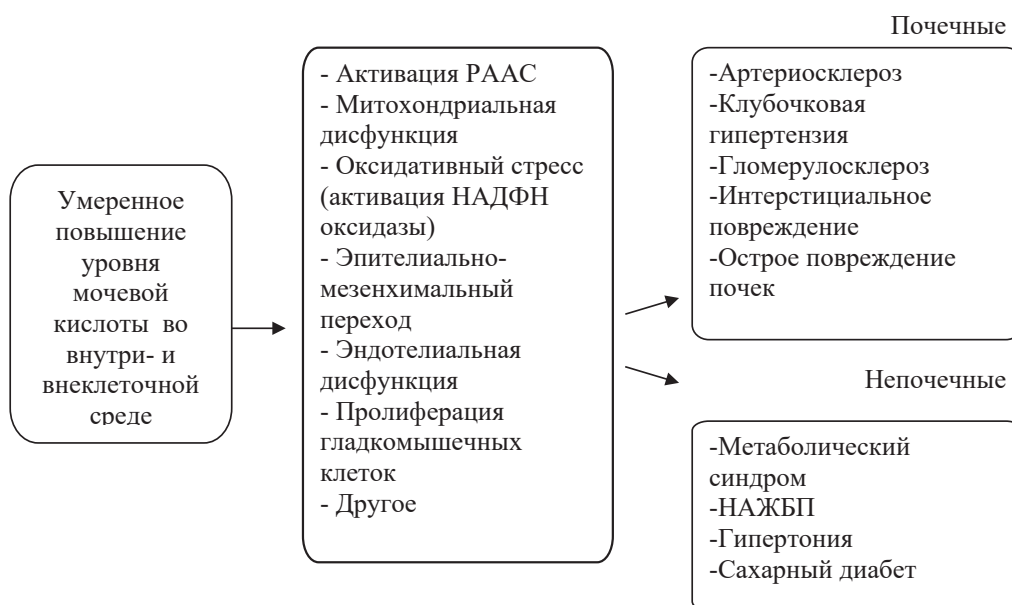


Рисунок 1. Механизмы влияния гиперурикемии на развитие почечной и внепочечной патологии.
Figure 1. Mechanisms of the influence of hyperuricemia on the development of renal and extrarenal pathology.

Высокие уровни МК, ответственные за различные воспалительные и прооксидантные процессы, тесно связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Коррекция гиперурикемии.

Первым этапом лечения гиперурикемии является диета с низким содержанием пуринов, с помощью которой можно снизить уровень МК на 10–15%. Целесообразно избегать мяса, морепродуктов, богатых фруктозой напитков, меда и алкоголя. Некоторые продукты доказали свою эффективность в снижении уровня МК, например, овощи и фрукты, содержащие витамин С. Кроме того, было подтверждено, что сладкая вишня, кофе, нежирные молочные продукты и фолиевая кислота снижают уровень МК. Также пациентам с

ГУ рекомендуются снижение веса и достаточная физическая нагрузка [35]. Недавние исследования на мышах показали, что пробиотики могут стать дополнительным способом коррекции ГУ. Утверждается, что штаммы *Lactobacillus* снижают содержание МК, оказывая при этом положительный эффект у пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек [36]. Это может быть связано с тем, что треть МК под воздействием кишечных бактерий метаболизируется в кишечнике.

Влияние образа жизни, терапии, состояний и некоторых других факторов на уровень мочевой кислоты в сыворотке крови кратко изложено в таблице 1 [37].

Таблица 1

Влияние некоторых групп препаратов, продуктов, состояний на уровень мочевой кислоты в сыворотке крови.

Table 1

The effect of certain groups of drugs, foods, conditions on serum uric acid levels

Повышают уровень МК	Понижают уровень МК
Мясо, морепродукты, безалкогольные напитки, фруктоза, мед, алкоголь	Витамин С, вишня, кофе, фолиевая кислота, обезжиренные молочные продукты
ХБП	Снижение веса и физическая активность
Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)	Лактобациллы
Ожирение	Уратснижающая терапия
Ацетилсалициловая кислота, циклоспорин, теofilлин, микофенолят, антагонисты бета- и альфа-1-адренорецепторов, ингибиторы АПФ, тиазидные диуретики	Лозартан, аторвастатин, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы SGLT-2 (глифлозины), фенофибрат, севеламер, метформин, блокаторы рецепторов ангиотензина

В клинических рекомендациях по лечению подагры указывается, что проведение уратснижающей терапии необходимо пациентам со стойкой гиперурикемией и острыми атаками артрита (приступы 2 раза в год), хроническим артритом, а также наличием тофусов. Препаратами первой линии терапии ГУ, независимо от механизма развития подагры, считаются ингибиторы ксантиноксидазы, представителями которых являются аллопуринол и фебуксостат [38]. При этом рекомендуется поддерживать уровень МК ниже точки супернасыщения сыворотки уратами (<360 мкмоль/л), а у больных с тяжелой тофусной подагрой – <300 мкмоль/л. Однако относительно уратснижающей терапии для пациентов без клинических симптомов подагры уточнений не дается, хотя у подавляющего большинства пациентов с ГУ проявлений подагры не наблюдается. Исследователи отмечают, что несмотря на то, что устойчивая гиперурикемия является предпосылкой для образования кристаллов, невозможно точно предсказать, у каких людей разовьется подагра, это касается и лиц с очень высоким уровнем МК [39].

Бессимптомная гиперурикемия (БГУ) – это состояние, при котором у пациентов в сыворотке уровень МК выше нормы, но признаки отложения кристаллов мононатриевой соли мочевой кислоты, такие как приступы подагры, мочекаменная болезнь или мочекислая нефропатия, у них отсутствуют [37]. Повышение уровня сывороточной МК $>6,8$ мг/дл или >404 мкмоль/л без клинических признаков подагрического артрита свидетельствует о БГУ [40].

В настоящее время в некоторых ситуациях ингибиторы ксантиноксидазы также назначают пациентам с БГУ с целью снижения значений МК для влияния на сердечно-сосудистые исходы и замедления прогрессирования ХБП [18]. Ксантиноксидаза – главный ферментный комплекс, ответственный за образование мочевой кислоты. Он катализирует в биохимическом процессе синтеза мочевой кислоты превращение гипоксантина в ксантин. Помимо этого, ксантиноксидаза принимает участие в метаболизме пуринов, птеринов, ароматических гетероциклов. Защитная роль ингибиторов ксантиноксидазы проявляется не только за счет понижения уровня МК, но также и за счет различных неселективных действий, снижающих активность процессов перекисного свободнорадикального окисления липидов [41]. В определенных ситуациях ксантиноксидаза может окислять никотинамидадениндинуклеотид (НАДН), влияя на формирование активных форм кислорода, которые способствуют воспалению сосудов [42]. По мнению многих исследователей, лечение ингибиторами ксантиноксидазы помимо снижения уровня МК также улучшает прогноз воспалительных и метаболических заболеваний у пациентов с ГУ [43].

В качестве препарата первой линии, исходя из клинических рекомендаций по лечению пода-

гры, рекомендуется использовать аллопуринол. Фебуксостат в отличие от аллопуринола связывается с обеими формами ксантиноксиредуктазы – редуцированной и окисленной, метаболизируется преимущественно в печени и выделяется с мочой в основном в конъюгированном виде [44]. Данный факт позволяет использовать препарат в случае отсутствия эффективности при лечении аллопуринолом, при его непереносимости, а также у пациентов с ХБП [45]. Недавно несколько авторов сравнили терапию фебуксостатом и аллопуринолом у пациентов с ХБП. Примечательно, что в большинстве исследований сообщалось, что фебуксостат превосходит аллопуринол в замедлении прогрессирования ХБП. Был проведен ретроспективный обзор медицинских карт взрослых пациентов; 141 пациент с ХБП 3-й стадии и гиперурикемией получал аллопуринол или фебуксостат и находился под наблюдением с 2005 по 2018 год. Пациенты, получавшие фебуксостат, по сравнению с группой аллопуринола и контрольной группой имели значительно более низкие средние уровни мочевой кислоты в сыворотке (5,7 против 7,1 против 8,0 мг/дл, $p < 0,001$) и сохраняли значительно более высокие средние значения рСКФ в течение 4 лет. Пациенты в группе фебуксостата также имели значительно более продолжительное время почечной выживаемости без прогрессирования почечной недостаточности, чем в группе аллопуринола и контрольной группы (87,7 против 77,6 против 48,7 месяцев соответственно, $p < 0,001$) [17]. Также стоит отметить, что приступы подагры в начале лечения чаще наблюдались при применении фебуксостата, чем при применении аллопуринола [46]. Вероятно, это связано с более быстрым и выраженным снижением МК, которое приводит к растворению кристаллов урата и удалению белковых отложений, защищающих нижележащую поверхность от атаки воспалительных клеток. В последних рекомендациях американской коллегии ревматологов аллопуринол рекомендуется использовать в качестве терапии первой линии из-за потенциальных опасений по поводу сердечно-сосудистой безопасности фебуксостата [47].

Также существуют препараты, которые обладают урикозурическими эффектами, обусловленными их фармакодинамикой. Эти препараты могут быть рассмотрены для лечения у пациентов, которым они показаны для лечения сопутствующих заболеваний. Существующее предположение о гипоурикемическом эффекте лечения ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) заключается в том, что глюкозурия повышает экскрецию МК с мочой. Исследования *in vitro* и клинические данные показали, что повышенная концентрация глюкозы под действием глифлозинов может вызывать повышенный отток МК через GLUT9 в проксимальных канальцах. Перечень лекарств, вторичные эффекты которых могут оказывать влияние на снижение уровня МК,

также включает фенофибрат – липидоснижающий препарат, чей метаболит увеличивает клиренс гипоксантина и ксантина, а также лозартан – антагонист рецепторов ангиотензина II, который ингибирует канальцевую реабсорбцию МК, увеличивает ее экскрецию с мочой. Оба препарата в основном действуют через транспортер URAT1. [14].

В настоящее время большинство руководств по лечению подагры не содержат комментариев по фармакологической коррекции бессимптомной гиперурикемии [29]. Американская коллегия ревматологов в рекомендациях по лечению подагры сообщает о недостаточности исследований, позволяющих принять решение о необходимости фармакологического лечения БГУ и показаниях для него [47]. По-видимому, это связано с недостатком мощных, перспективных, двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных исследований по лечению БГУ.

В 2020 г. в систематическом обзоре были обнаружены доказательства того, что БГУ следует лечить только при определенных обстоятельствах: во-первых, у пациентов со стойкими уровнями МК более 13 мг/дл для мужчин или 10 мг/дл для женщин; во-вторых, если экскреция МК с мочой превышает 1100 мг в день [37]. По данным Paul и др., фармакотерапия оправдана только у пациентов, получающих лучевую или химиотерапию, у пациентов с наследственной недостаточностью ферментов или у пациентов с экстремальными значениями МК [48]. Тем не менее, бессимптомная гиперурикемия активно лечится в некоторых странах. Например, в Японии для профилактики возникновения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, а также замедления прогрессирования ХБП [49]. Исследование, проведенное в Великобритании, продемонстрировало, что применение аллопуринола отождествлялось с уменьшением риска фатальных исходов на 19%. Применение у пациентов со стенокардией данного препарата в высоких дозах продемонстрировало антиишемический эффект, а у пациентов с сердечной недостаточностью двукратно снижалась смертность [1].

Можно предположить, что различные выводы относительно необходимости фармакотерапии БГУ формировались ввиду ограниченности исследований по размеру, разнородности изучаемых групп.

Результаты метаанализа, проведенного в 2018 г., включающего 81 исследование (10 684 пациента), позволили предположить, что пуриноподобные ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол) снижают частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (включая острые ишемические коронарные события и артериальную гипертензию), особенно у пациентов с высоким риском. Однако прием высоких доз аллопуринола (> 300 мг/сут), особенно с фуросемидом, оказывает снижение защитного влияния на сердечно-сосудистую систему [50].

Эти результаты не согласуются с выводами метаанализа, проведенного в 2017 г., в котором не было обнаружено значимой сердечно-сосудистой защиты при использовании уратснижающей терапии. Метаанализ включал 35 исследований и 7757 пациентов [51]. Однако такие результаты могут быть связаны с тем, что авторы отобрали только исследования по подагре (этим объясняется меньшее количество исследований), эффекты всех гипоурикемических препаратов сравнивали с плацебо, а эффекты ингибиторов ксантиноксидазы – с другими гипоурикемическими средствами. Включение в исследование урикозурических средств, которые снижают уровень мочевой кислоты, но не обладают антиоксидантными свойствами, могло ослабить полезный сердечно-сосудистый эффект аллопуринола. Кроме того, в начале лечения гиперурикемии при подагре возможно усиление воспалительной активности, что может ослабить положительное влияние на сердечно-сосудистую систему.

В 2018 г. специалисты по ведению пациентов с БГУ опубликовали согласованное мнение, в котором предложен алгоритм, состоящий из пяти ступеней [52]. В конце 2019 г. российские эксперты адаптировали данный документ на русском языке (таблица 2) [53].

Таблица 2.

Алгоритм ведения пациентов с гиперурикемией

Table 2.

Algorithm for managing patients with hyperuricemia

Шаг 1	Начало терапии при уровне МК >6 мг/дл или 360 мкмоль/л
Шаг 2	У пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском начало терапии при уровне МК >5 мг/дл или 300 мкмоль/л
Шаг 3	Информирование пациента о причинных факторах гиперурикемии, последствиях. Рекомендации по изменению образа жизни, диетическое питание и контроль массы тела, строгая приверженность назначаемому лечению. Отмена препаратов, влияющих на повышение МК в сыворотке крови
Шаг 4	Терапия аллопуринолом 100 мг с последующим повышением до 300–600 мг/сут, пока не будет достигнут целевой уровень МК
Шаг 5	Контроль уровня МК в сыворотке 2 раза в год. Комбинированная терапия (аллопуринол + урикозурик) у пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском при не достижении целевого уровня МК

Целевым уровнем МК предложено значение <300 мкмоль/л (<5 мг / дл) в случае наличия двух и более состояний высокого риска (артериальная гипертензия, ХБП, недавний инсульт, инфаркт миокарда, сахарный диабет, дислипидемия), для всех остальных было предложено значение <360 мкмоль / л (6 мг/дл). Отмечено также, что данная рекомендация основана на рекомендациях Британского общества ревматологов, результатах исследования PAMELA и необходима ее проверка в проспективных исследованиях. Примечанием является, что данный алгоритм, в том числе его аспекты, касающиеся уратснижающей терапии и целевого значения МК, несут рекомендательный характер, но не должны использоваться как руководство к действию у всех пациентов с БГУ в повседневной клинической практике [54].

Таким образом, лечение пациента с гиперурикемией в первую очередь должно быть основано на изменении образа жизни (соблюдение диеты с низким содержанием красного мяса, сахара и алкогольных напитков; с повышенным потреблением овощей, флавоноидов, продуктов, содержащих витамин С, и воды) [55]. В случаях, когда для снижения значений МК до целевого уровня немедикаментозной терапии недостаточно, требуется фармакотерапия, подбираемая индивидуально на основании сопутствующей патологии и уровня МК в сыворотке крови. Снижение МК до допустимых значений связано не только с улучшением показателей артериального давления [56], но и с установлением контроля над уровнем сердечно-сосудистого риска, который сохраняется даже у субъектов с хорошо контролируемой артериальной гипертензией [57].

Выводы. Высокий уровень мочевой кислоты связан с повышенным риском развития подагры и поражения почек. Подагра является наиболее изученной формой последствия гиперурикемии. Ингибиторы ксантиноксидазы являются препаратами первой линии уратснижающей терапии при подагре. Помимо классических проявлений гиперурикемии существует связь между ГУ и многими сопутствующими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, дислипидемия, хроническая болезнь почек. Однако причинно-следственные отношения между гиперурикемией и этими сопутствующими заболеваниями до сих пор остаются предметом дискуссий. В последние годы было проведено множество экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследований, направленных на проверку гипотезы о том, что гиперурикемия играет патофизиологическую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. К сожалению, многие исследования были ограничены ввиду отсутствия стандартизированного подхода к определению гиперурикемии, а также их продолжительности и размера. Тем не менее большинство результатов подтверждают причинную роль высокой

концентрации мочевой кислоты в развитии и прогрессировании ССЗ. Важно подчеркнуть, что препараты, снижающие уровень уратов, такие как ингибиторы ксантиноксидазы, в настоящее время не показаны при бессимптомной гиперурикемии, несмотря на существование данных о положительном влиянии аллопуринола на сердечно-сосудистые исходы. Необходимо провести дальнейшее исследование эффективности препаратов в качестве потенциальных терапевтических средств. Предпочтителен индивидуальный подход к назначению уратснижающей терапии у пациентов с повышенным уровнем МК на основе анализа сопутствующей патологии и факторов риска. Поскольку нет достаточных данных для поддержки какого-либо конкретного терапевтического средства у пациентов с гиперурикемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями, ранний скрининг, диета и изменение образа жизни пациентов с высоким риском имеют первостепенное значение.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mallat SG, Al Kattar S, Tanios BY, Jurjus A. Hyperuricemia, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: an Emerging Association. *Curr Hypertens Rep.* 2016; 18 p.
2. Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10., № 2. – С.153-159. [Shal'nova SA, Deev AD, Artamonova GV, Duplyakov DV, Efanov AYu, Zhernakova YuV. Giperurikemiya i ee korrelyaty v Rossijskoj Populyacii (rezul'taty epidemiologicheskogo issledovaniya ESSE-RF) [Hyperuricemia and its correlates in the Russian Population (results of an epidemiological study ESSE-RF)]. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational Pharmacotherapy In Cardiology].* 2014; 10 (2): 153-159. (In Russ.)].
3. Молчанова О.В., Бритов А.Н., Платонова Е.В. Значение повышенного уровня мочевой кислоты в развитии и профилактике хронических неинфекционных заболеваний // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23., № 2. – С.102-

108. [Molchanova OV, Britov AN, Platonova EV. Znachenie povyshennogo urovnya mochevoj kisloty v razvitiit profilaktike hronicheskikh neinfekcionnyh zabolevanij [The importance of an increased level of uric acid in the development and prevention of chronic non-infectious diseases]. *Profilakticheskaya Medicina [Preventive Medicine]*. 2020; 23: 102–108. (In Russ.).]
4. Sah OSP, Qing YX. Associations between hyperuricemia and chronic kidney disease: A review. *Nephrourol Mon*. 2015; 7: 1–5.
 5. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016; 388: 2039–2052.
 6. Shahin L, Patel KM, Heydari MK, Kesselman MM. Hyperuricemia and Cardiovascular Risk. *Cureus*. 2021; 13: 1–8. DOI: 10.7759/cureus.14855
 7. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – Т.25., № 3. – С.149-218. [Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyahoto EV. Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh: Klinicheskie rekomendacii 2020 [Arterial hypertension in adults: Clinical guidelines 2020 Russian]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2020; 25: 3–149. (In Russ.).]
 8. Hyndman D, Liu S, Miner JN. Urate Handling in the Human Body. *Curr Rheumatol Rep*. 2016; 18 (6): 34. DOI: 10.1007/s11926-016-0587-7
 9. Li L, Zeng C, Zhang Y. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *Am J Transl Res*. 2020; 12: 3167–3181.
 10. Мочевая кислота (в крови) (Uric acid), показания к назначению, правила подготовки к сдаче анализа, расшифровка результатов и показатели нормы. [Mochevaya kislota (v krovi) (Uric acid), pokazaniya k naznacheniyu, pravila podgotovki k sdache analiza, rasshifrovka rezultatov i pokazateli normy [Uric acid (in the blood) (Uric acid), indications for the appointment, the rules for preparing for the test, deciphering the results and indicators of the norm. (In Russ.)]. <https://www.invitro.ru/library/labdiagnostika/27184>.
 11. Плаксина Т.В. Диагностика и лечение подагры // *Консилиум. Ревматология*. – 2018. – Т. 3., № 2с. – С.26-27. [Plaksina TV. Diagnostika i lechenie podagry [Diagnosis and treatment of gout]. *Konsilium Revmatologiya [Consilium Rheumatology]*. 2018; 3: 26–27. (In Russ.).]
 12. Елисеев М.С. Подагра: Клинические российские рекомендации // М.: Геотар, 2017–2017. – С.253-264. [Eliseev MS. Podagra: Klinicheskie rossijskie rekomendacii [Gout: Clinical Russian guidelines]. Moskva: Geotar [Moscow: Geotar]. 2017: 253–264. (In Russ.).]
 13. Амиров Н.Б., Маянская С.Д., Цибулькин Н.А., и др. Нарушение пуринового обмена - гиперурикемия, подагра и их осложнения в общей клинической практике (клиника, диагностика, лечение и профилактика): учебно-методическое пособие // Казань : Медицина, 2010. – 44 с. [Amirov NB, Mayanskaya SD, Cibul'kin NA, Galeeva ZM, Potapova MV, Sabirov LF. Narushenie purinovogo obmena - giperurikemiya, podagra i ih oslozhneniya v obshcheklinicheskoy praktike (klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika) [Violation of purine metabolism - hyperuricemia, gout and their complications in general clinical practice (clinic, diagnosis, treatment and prevention)]. Kazan': Medicina [Kazan: Medicine]. 2010; 44 p. (In Russ.).]
 14. Cicero AFG, Fogacci F, Kuwabara M, Borghi C. Therapeutic strategies for the treatment of chronic hyperuricemia: An evidence-based update. *Med*. 2021; 57: 1–18.
 15. Winder M, Owczarek AJ, Mossakowska M, Holecki M, Broczek K, Grodzicki T. Serum uric acid is a weak independent predictor of overall survival in older adults. *J Clin Med* 2021;10.
 16. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, Nakagawa T, Roncal-Jimenez CA, Andres-Hernando A. Asymptomatic Hyperuricemia Without Comorbidities Predicts Cardiometabolic Diseases Five-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension*. 2017; 69: 1036–1044.
 17. Kielstein JT, Pontremoli R, Burnier M. Management of Hyperuricemia in Patients with Chronic Kidney Disease: a Focus on Renal Protection. *Curr Hypertens Rep*. 2020; 22 (12): 102. DOI: 10.1007/s11906-020-01116-3.
 18. Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. *European Journal of Internal Medicine*. 2020; 74: 8-17.
 19. Kamei K, Konta T, Hirayama A, Ichikawa K, Kubota I, Fujimoto S. Associations between serum uric acid levels and the incidence of nonfatal stroke: a nationwide community-based cohort study. *Clin Exp Nephrol*. 2017; 21: 497–503.
 20. Kuwabara M. Hyperuricemia, Cardiovascular Disease, and Hypertension. *Pulse*. 2016; 3: 242–252.
 21. Ruocco G, Palazzuoli A. Hyperuricemia in US Population with Heart Failure: Causal or Incidental Bystander? *CardioRenal Med*. 2019; 9: 341–343.
 22. Maloberti A, Giannattasio C, Bombelli M, Desideri G, Cicero AFG, Muiesan ML. Hyperuricemia and Risk of Cardiovascular Outcomes: The Experience of the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) Project. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020; 27: 121–128.
 23. Padda J, Khalid K, Padda S, Boddeti NL, Malhi BS, Nepal R. Hyperuricemia and Its Association

- With Ischemic Stroke. *Cureus*. 2021; 13 (9): e18172. DOI: 10.7759/cureus.18172.
24. Chaudhary NS, Bridges SL, Saag KG, Rahn EJ, Curtis JR, Gaffo A. Severity of Hypertension Mediates the Association of Hyperuricemia With Stroke in the REGARDS Case Cohort Study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2020; 75: 246–256.
 25. Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric acid in inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (22): 12394. DOI: 10.3390/ijms222212394.
 26. Zuo T, Liu X, Jiang L, Mao S, Yin X, Guo L. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16: 1–10.
 27. Li M, Hu X, Fan Y, Li K, Zhang X, Hou W. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep*. 2016; 6: 1–11.
 28. Gill D, Cameron AC, Burgess S, Li X, Doherty DJ, Karhunen V. Urate, Blood Pressure, and Cardiovascular Disease: Evidence from Mendelian Randomization and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Hypertension*. 2021; 383–392.
 29. Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017; 70: 422–439.
 30. Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Kelley EE, Nakagawa T, Madero M, Feig DI. Uric acid and hypertension: An update with recommendations. *Am J Hypertens*. 2020; 33: 583–594.
 31. Sato Y, Feig DI, Stack AG, Kang DH, Lanasp MA, Ejaz AA. The case for uric acid-lowering treatment in patients with hyperuricaemia and CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15: 767–775.
 32. So AK, Martinon F. Inflammation in gout: Mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13: 639–647.
 33. Uedono H, Tsuda A, Ishimura E, Yasumoto M, Ichii M, Ochi A. Relationship between serum uric acid levels and intrarenal hemodynamic parameters. *Kidney Blood Press Res*. 2015; 40: 315–322.
 34. Isaka Y, Takabatake Y, Takahashi A, Saitoh T, Yoshimori T. Hyperuricemia-induced inflammasome and kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31: 890–896.
 35. Ramirez MEG, Bargman JM. Treatment of asymptomatic hyperuricemia in chronic kidney disease: A new target in an old enemy – A review. *J Adv Res*. 2017; 8: 551–554.
 36. García-Arroyo FE, Gonzaga G, Muñoz-Jiménez I, Blas-Marrón MG, Silverio O, Tapia E, и др. Probiotic supplements prevented oxonic acid-induced hyperuricemia and renal damage. *PLoS One*. 2018; 13: 1–20.
 37. Petreski T, Ekart R, Hojs R, Bevc S. Hyperuricemia, the heart, and the kidneys—to treat or not to treat? *Ren Fail*. 2020; 42: 978–986.
 38. Russo E, Verzola D, Leoncini G, Cappadona F, Esposito P, Pontremoli R. Treating hyperuricemia: The last word hasn't been said yet. *J Clin Med*. 2021; 10: 1–8.
 39. Benn CL, Dua P, Gurrell R, Loudon P, Pike A, Ian Storer R. Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments. *Front Med*. 2018; 5: 1–28.
 40. Головач И.Ю., Егудина Е.Д., Тер-Вартаньян С.Х. Бессимптомная гиперурикемия: тайные взаимосвязи, невидимые эффекты и потенциальные осложнения // Научно-практическая ревматология. – 2021. – Vol. 58., № 6. – P.725–733. [Golovach IY, Yehudina YD, Ter-Vartanian SK. Bessimptomnaya giperurikemiya: tajnye vzaimosvyazi, nevidimye efektyi potencial'nye oslozhneniya [Asymptomatic hyperuricemia: Secret relationships, invisible effects and potential complications]. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya [Rheumatology Science and Practice]*. 2021; 58: 725–733. (In Russ.)].
 41. Britnell SR, Chillari KA, Brown JN. The Role of Xanthine Oxidase Inhibitors in Patients with History of Stroke: A Systematic Review. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018; 16: 583–588.
 42. Bove M, Cicero AFG, Borghi C. The Effect of Xanthine Oxidase Inhibitors on Blood Pressure and Renal Function. *Curr Hypertens Rep*. 2017; 19 (12): 95. DOI: 10.1007/s11906-017-0793-3.
 43. Luna G, Dolzhenko A V., Mancera RL. Inhibitors of Xanthine Oxidase: Scaffold Diversity and Structure-Based Drug Design. *ChemMedChem*. 2019; 14: 714–743.
 44. Цурко В.В., Громова М.А., Червякова Ю.Б., Копелев А.А. Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания: современные аспекты терапии // Лечебное дело. – 2019. – Т. 1. – С.14-19. [Curko VV, Gromova MA, Chervyakova YuB, Kopelev AA. Giperurikemiya i serdechno-sosudistye zabolevaniya: sovremennye aspekty terapii [Hyperuricemia and cardiovascular diseases: modern aspects of therapy]. *Lechebnoe delo [Medicine]*. 2019; 1: 14–19. (In Russ.)].
 45. Орлова Е.В. Гиперурикемия в терапевтической практике – лечить или наблюдать // Трудный пациент. – 2018. – Т. 10., № 16. – С.16-21. [Orlova EV. Giperurikemiya v terapevticheskopraktike – lechit' ili nablyudat' [Hyperuricemia in therapeutic practice - treat or observe]. *Trudnyj Pacient [Difficult Patient]*. 2018; 10: 16–21. (In Russ.)].
 46. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T. 2012 American college of rheumatology guidelines for management of

- gout. part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res.* 2012; 64: 1431–1446.
47. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72: 879–895.
 48. Paul BJ, Anoopkumar K, Krishnan V. Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene? *Clin Rheumatol.* 2017; 36: 2637–2644.
 49. Hakoda M, Kasagi F. Increasing trend of asymptomatic hyperuricemia under treatment with urate-lowering drugs in Japan. *Mod Rheumatol.* 2019; 29: 880–884. DOI: 10.1080/14397595.2018.1519149.
 50. Bredemeier M, Lopes LM, Eisenreich MA, Hickmann S, Bongiorno GK, d'Avila R. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018; 18: 1–11.
 51. Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol (United Kingdom).* 2017; 56: 1144–1153.
 52. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ, Domienik-Karłowicz J, Kostka-Jeziorny K. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J.* 2018; 25: 545–564. DOI: 10.5603/CJ.2018.0116.
 53. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16., № 4. – С.8-21. [Chazova IE, Zhernakova YuV, Kisiyak OA, Nedogoda SV, Podzolkov VI. Konsensus po vedeniyu pacientov s giperurikemiej i vysokim serdechno-sosudistym riskom [Consensus on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk]. *Sistemnye Gipertezii [Systemic Hypertension].* 2019; 16: 8–21. (In Russ.)].
 54. Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А. Бессимптомная гиперурикемия: подходы к лечению в аспекте риска развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний // Кардиология. – 2020. – Т. 60., № 12. – С.104-109. [Kobalava ZhD, Troickaya EA. Bessimptomnaya giperurikemiya: podhody k lecheniyu v aspekte riska razvitiya serdechno-sosudistyh i pochechnyh zaboлеvaniy [Asymptomatic hyperuricemia: approaches to treatment in terms of the risk of developing cardiovascular and renal diseases]. *Kardiologiya [Cardiology].* 2020; 60 (12): 104–109. (In Russ.)].
 55. Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Лутай Ю.А. и др. Гиперурикемия как фактор сердечно-сосудистого риска, актуальность коррекции бессимптомной гиперурикемии // Крымский терапевтический журнал. – 2020. – № 4. – С.34-37. [Kryuchkova ON, Ickova EA, Lutaj YuA, Turna EYu, Kostyukova EA, Zhukova NV. Giperurikemiya kak faktor serdechno-sosudistogo riska, aktual'nost' korrekcii bessimptomnoj giperurikemii [Hyperuricemia as a factor of cardiovascular risk, the relevance of the correction of asymptomatic hyperuricemia]. *Krymskij terapevticheskij zhurnal [Crimean Therapeutic Journal].* 2020; 4: 34–37. (In Russ.)].
 56. Li S, Yang H, Guo Y, Wei F, Yang X, Li D. Comparative efficacy and safety of urate-lowering therapy for the treatment of hyperuricemia: A systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep.* 2016; 6: 1–12.
 57. Bove M, Cicero AFG, Veronesi M, Borghi C. An evidence-based review on urate-lowering treatments: Implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia. *Vasc Health Risk Manag.* 2017; 13: 23–28.