

# Мочевая кислота как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

Сафарян А.С.<sup>1\*</sup>, Лишута А.С.<sup>2</sup>, Небиеридзе Д.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

В последнее время научным сообществом все больше внимания уделяется гиперурикемии и ее связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В статье освещается роль мочевой кислоты в организме, причинах ее повышения и влияния повышенного уровня мочевой кислоты на сердечно-сосудистую систему. Представлены механизмы влияния гиперурикемии на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Рассматриваются лекарственные и нелекарственные способы снижения уровня мочевой кислоты в крови. Из немедикаментозных методов внимание акцентируется на гипопуриновой диете, адекватном питьевом режиме и нормализации массы тела. Отдельно рассматривается влияние на уровень мочевой кислоты различных лекарственных средств, применяемых в клинической практике. В свете актуальных клинических рекомендаций обсуждается вопрос о необходимости назначения лекарственной терапии при бессимптомном течении гиперурикемии.

**Ключевые слова:** мочевая кислота, гиперурикемия, подагра, сердечно-сосудистые заболевания, воспаление, метаболический синдром.

**Для цитирования:** Сафарян А.С., Лишута А.С., Небиеридзе Д.В. Мочевая кислота, как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(4):473-479. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-15.

## Uric Acid as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases

Safaryan A.S.<sup>1\*</sup>, Lishuta A.S.<sup>2</sup>, Nebieridze D.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Recently, hyperuricemia and its association with cardiovascular disease have been receiving more and more attention. The article talks about the role of uric acid in the body, the reasons for its increase and the impact of elevated uric acid levels on the cardiovascular system. The mechanisms of influence of hyperuricemia on the development and progression of cardiovascular diseases are presented. Medicinal and non-drug ways to reduce the level of uric acid in the blood are considered. From non-drug methods, attention is focused on the hypopurine diet, adequate drinking regimen and normalization of body weight. Separately, the effect on the level of uric acid of various drugs used in clinical practice is considered. In the light of current clinical guidelines, the issue of the need to prescribe drug therapy for asymptomatic hyperuricemia is discussed.

**Key words:** uric acid, hyperuricemia, gout, cardiovascular diseases, inflammation, metabolic syndrome.

**For citation:** Safaryan A.S., Lishuta A.S., Nebieridze D.V. Uric Acid as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(4):473-479. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-15.

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): asafaryan@gnicpm.ru

## Введение

Повышение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови привлекает внимание исследователей не только в случае развития у пациентов подагрического артрита или уратной нефропатии, где ее роль уже давно изучена, но и у пациентов кардиологического профиля, где связь между повышенным уровнем МК и сердечно-сосудистыми заболеваниями достаточно противоречива. Подтверждением такого интереса к гиперурикемии является включение ее в ряд факторов риска ССЗ наряду с возрастом, наследственностью, ожирением, гиперхолестеринемией, курением [1,2]. Распространенность бессимптомной гиперурикемии существенно превышает таковую при подагре. Так, распространенность подагры варьирует соответственно

от <1% до 6,8% [3], а распространенность гиперурикемии в зависимости от исследуемой популяции составляет 4,9-20,2% [4,5]. По данным исследования ЭССЕ-РФ распространенность гиперурикемии в Российской Федерации (РФ) составила 16,8% [6]. Средний уровень мочевой кислоты в РФ у мужчин достигал  $347,2 \pm 1,2$  мкмоль/л, у женщин –  $347,2 \pm 1,2$  мкмоль/л [6], в США – 357,0 и 285,6 мкмоль/л соответственно [5]. Эпидемиологические исследования последних десятилетий отмечают рост распространенности гиперурикемии в популяции [4-7].

В настоящее время гиперурикемия – нередкая находка в клинической практике, которая рассматривается не только как основной фактор развития подагры и нефролитиаза, но и как фактор, играющий роль в развитии метаболических и гемодинамических нарушений, фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений [8]. Гиперурикемия способствует развитию

Received/Поступила: 18.05.2022

Accepted/Принята в печать: 14.07.2022

хронической болезни почек (ХБП), которая, в свою очередь усугубляет течение не только самой гиперурикемии, но других сопутствующих ССЗ [9, 10]. В связи с этим всем кардиологическим больным необходимо не только определять уровень МК, но и рассчитывать скорость клубочковой фильтрации. Сочетание ХБП и повышенного уровня мочевой кислоты должны повышать настороженность врача в связи с ухудшением прогноза жизни пациентов с ССЗ и усложнению их ведения.

### **Гиперурикемия как фактор риска ССЗ**

Мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов у высших животных, таких как человек и человекообразные обезьяны. В физиологических условиях синтез и экскреция МК сбалансированы в организме, при таком состоянии МК действует как антиоксидант, и на ее долю приходится 50% общей антиоксидантной способности биологических жидкостей человека [11]. Поскольку мочевая кислота является одним из основных антиоксидантов плазмы, нейтрализующих свободные радикалы, окислительный стресс, вызванный мочевой кислотой, кажется парадоксальным. Последний развивается при нарушении баланса уровня МК и развитии гиперурикемии. В этих условиях в цитоплазме клеток или в кислой/гидрофобной среде в атеросклеротических бляшках МК превращается в прооксидантный агент, способствующий окислительному стрессу и влияющий на развитие и течение ССЗ [12]. Обычно уровни МК выше 7 мг/дл (420 мкмоль/л) у мужчин и выше 6 мг/дл (360 мкмоль/л) у женщин считаются гиперурикемией [13]. Однако показано, что даже пороговые значения уровня МК, которые значительно ниже клинико-диагностических критериев, увеличивали риск общей смертности (4,7 мг/дл) и смертности от ССЗ (5,6 мг/дл) [14]. Накопление метаболических нарушений в популяции привело к тому, что гиперурикемия стала четвертой по распространенности болезнью после артериальной гипертензии (АГ), гипергликемии и гиперлипидемии.

Около 65-70% МК плазмы проходит фильтрацию клубочках почек, затем почти полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах, секретируется и опять реабсорбируется в проксимальном канальце и петле Генле. Примерно до 30-35% МК метаболизируется в кишечнике при участии бактериальной флоры кишечника с расщеплением до углекислого газа и аммиака (кишечный уриколиз). Приблизительно две трети общего количества уратов в организме вырабатывается эндогенно, а оставшаяся треть приходится на пурины, поступающие в организм с пищей. При повышении уровня уратов более 450 мкмоль/л они начинают кристаллизоваться, хотя при определенных условиях (метаболический или респираторный ацидоз)

кристаллизация может начинаться даже при превышении 360 мкмоль/л [15]. Если уровень МК находится в пределах 700-900 мкмоль/л, часть МК циркулирует в межклеточном пространстве в форме микрокристаллов. Продолжительная гиперурикемия является одним из основных факторов развития подагры, при изменении физико-химических условий в организме начинается отложение уратов в межклеточном пространстве и повышение выделения МК почками [15].

При подагре — метаболическом заболевании, характеризующимся отложением в различных тканях организма кристаллов моноурата натрия, происходит накопление мочевой кислоты и/или уменьшение ее выведения почками, что приводит к гиперурикемии, подагрическому артриту, уратной нефропатии.

Бессимптомная гиперурикемия — состояние с повышенным уровнем МК, но при отсутствии артритов, которая может длиться много лет и обнаружиться случайно при проведении биохимического анализа крови. Основной причиной гиперурикемии является нарушение выведения МК и/или высокое ее образование или поступление извне [16].

Гиперурикемия чаще встречается у мужчин, при этом они имеют и более высокие уровни МК. У женщин уровень МК ниже, так как эстрадиол повышает почечный клиренс [17]. После наступления менопаузы уровни МК у женщин и мужчин того же возраста становятся сопоставимыми. При наличии у женщин заместительной гормональной терапии отмечается более низкий уровень МК [18].

Генетические особенности организма считаются одной из основных причин гиперурикемии, связанной с особенностями обмена веществ организма (синтез, метаболизм и экскреция МК). Кроме этого, повышению уровня МК в крови может способствовать еда, богатая пуринами (субпродукты — мозги, печень, сердце, почки; животные жиры, красное мясо; бобовые — фасоль, чечевица, соя, горох; морепродукты; некоторые овощи — щавель, цветная капуста, шпинат; напитки энергетические, алкогольные — вино, пиво; шоколад, какао), ожирение, голодание, прием некоторых лекарственных средств, ряд заболеваний (кетоацидоз, болезни почек, гиповолемия и т.д.), инфекции. При распаде клеток в организме также возрастает уровень МК в крови: при онкологических заболеваниях, гемолитической анемии, некоторых системных аутоиммунных болезнях и т.д. [19].

В эпидемиологических исследованиях второй половины XX века наблюдали как популяцию в целом, так и группы пациентов с определенными заболеваниями [20]. Для большинства из них вопрос об уровне МК был вторичным, главным было найти общие предпосылки развития сердечно-сосудистых и, особенно, коронарных заболеваний. По результатам Framingham

Heart Study установлено, что МК не имела причинной связи с развитием ишемической болезни сердца (ИБС), смерти от ССЗ или всех причин [21]. В более поздних работах выявлена связь гиперурикемии с АГ, сахарным диабетом (СД), атеросклерозом, ожирением, ХБП и фибрилляцией предсердий (ФП), а также с повышенным риском сердечно-сосудистых событий [22-26]. Гиперурикемия способствует развитию и прогрессированию ССЗ посредством влияния на сигнальные пути регуляции местной и системной воспалительной реакции [27], окислительного стресса [28], нарушения толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности [29], дисфункции эндотелия и нарушения доступности оксида азота [23], стресса эндоплазматического ретикулума [30], вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [31,32]. Хотя прямая причинно-следственная связь между повышенным уровнем МК и ССЗ остается недоказанной, МК может участвовать в патофизиологии ССЗ, выступая в качестве связующего механизма, негативно влияя на сосуды и миокард [31,32]. Но является ли повышение МК причиной или следствием ССЗ, отражая наличие других факторов риска, таких как дислипидемия, ФП, ИБС, СД, АГ [33,34]?

Например, показано, что у пациентов с подагрой возникновение сердечно-сосудистых осложнений, повышение артериального давления (АД) сопровождается инсулинорезистентностью, повышенной активностью симпатической нервной системы, приводящими к увеличению выведения натрия, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с вазоконстрикцией, повышением сердечного выброса и развитием гипертонии [35]. Помимо этого, под действием лептина активируется гипоталамо-гипофизарная система, что повышает тонус симпатической нервной системы и приводит к повышению АД [35].

Высокий уровень МК в крови повреждает эндотелий и приводит к эндотелиальной дисфункции, нарушая адекватный процесс вазорегуляции, а точнее вазодилатации [36-38]. Нарушение равновесия между вазоспазмом и вазодилатацией приводит к повышению АД, нарушению перфузии тканей. Другим механизмом, поражающим сосуды при гиперурикемии, является прогрессирование атеросклеротического процесса [38]. Увеличение окислительного стресса и эндотелиальная дисфункция способствуют ремоделированию стенок сосудов, прогрессированию атеросклероза [38].

Роль воспаления при гиперурикемии была продемонстрирована в исследовании Y. Zhou и соавт. [39]. В исследовании приняли участие 333 человека: 158 бессимптомных молодых пациентов с первичной гиперурикемией и 175 здоровых лиц. Было показано, что у пациентов с гиперурикемией уровень провоспалительных цитокинов, как и показатели оксидантного

стресса был значимо выше, чем при нормальном содержании МК в крови. Такие пациенты имеют более высокий риск развития метаболических нарушений и ССЗ [39].

В наблюдательном исследовании S. Ouppatham и соавт. (n=5500; 4099 мужчин) установлено, что повышенный уровень МК был связан с повышением АД (из анализа были исключены пациенты, которые имели факторы риска АГ, и признаки поражения почек, не связанные с гиперурикемией). Было доказано что повышение МК – независимый фактор риска развития АГ [40].

Гипертензивный эффект ГУ был также показан в исследовании M. Kuwabara и соавт., где изучалась взаимосвязь между уровнем МК и АГ у здоровых японцев (n=90 143), не получающих антигипертензивной и гипоурикемической терапии [41]. В исследовании J. Wang соавт. с участием американских подростков показано, что уровень МК напрямую коррелировал с систолическим и диастолическим АД, это было подтверждено и в когортах взрослых, имевших в 2,21 раза повышенный риск АГ [42].

В исследовании SHEP (n=4327) в течение 5 наблюдались лет пациенты в возрасте старше 60 лет с изолированной систолической гипертензией, рандомизированных на прием плацебо или хлорталидона, с добавлением атиенолола или резерпина [43]. Было выявлено, что изменение уровня МК дает возможность у пациентов с АГ предсказывать ответ на антигипертензивную терапию. Но, как оказалось, согласно данным исследования SHEP, большое значение имеет то, на сколько повышается уровень МК в крови на фоне лечения диуретиками. В группе, где пациенты получали диуретик, при повышении уровня МК в крови на <0,06 ммоль/л частота коронарных событий снижалась на 42% по сравнению с пациентами, у которых уровень МК увеличивался на >0,06 ммоль/л [43].

Целью исследования Q. Tan и соавт. было изучить связь между изменением уровня МК и ишемическим инсультом у пациентов с АГ (n=4628) [44]. За время наблюдения (более 3 лет) зарегистрировано 93 случая ишемического инсульта. Значительное увеличение МК значимо коррелировало с повышенным риском ишемического инсульта среди пациентов с АГ [44].

Также подтверждена роль уровня МК в качестве маркера и/или предиктора сердечно-сосудистой смертности и долгосрочных нежелательных событий у пациентов с ИБС [45,46]. В ряде работ продемонстрирована связь гиперурикемии с коронарным атеросклерозом, атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий, преэклампсией, инсультом и сосудистой деменцией [47-50].

В рандомизированном клиническом исследовании E. Krishnan, проводившемся с 1975 по 1979 г. (n=4

352), была подтверждена связь между повышенным уровнем МК и риском развития инфаркта миокарда (ИМ) [51]. Также было выявлено, что подагрический артрит ассоциирован с высоким риском развития ИМ и смертности от всех причин и ИБС после недавно перенесенного ИМ, независимо от классических факторов риска и сопутствующих заболеваний (метаболический синдром, нарушение функции почек, использование диуретиков) [51].

В исследовании M. Tscharré (n=1215; длительность наблюдения 5,5 лет) показано, что гиперурикемия связана с долгосрочными неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство [52]. У пациентов с гиперурикемией относительный риск сердечно-сосудистой смерти был повышен в 1,6 раза (p=0,005), а риск ИМ – в 1,5 раза (p=0,032) [52].

Повышение концентрации МК в крови, как и ФП, ассоциируется с воспалением и окислительным стрессом. Гиперурикемия может быть фактором, повышающим риск ФП. В ретроспективном исследовании M. Kuwabara и соавт. проанализированы медицинские записи 90143 японских пациентов, которые проходили ежегодную диспансеризацию с 2004 по 2010 гг. [53]. После исключения 40825 пациентов с АГ, СД, дислипидемией, ХБП и получающих гипоурикемические и противовоспалительные препараты в анализ включены 49292 пациента. У пациентов с повышенным уровнем МК частота приступов ФП была значимо выше, чем у лиц без нее (10,2% и 2,7% соответственно; p=0,026; n=245) [53].

В другом исследовании было выявлено, что высокая концентрация МК является фактором риска развития ФП за счет электрического ремоделирования аритмогенного субстрата и аномального автоматизма, опосредованного окислительным стрессом, который вызван ксантинооксидазой, МК или кристаллами урата натрия [54]. Ксантинооксидаза генерирует активные формы кислорода, которые приводят к структурной перестройке предсердий за счет воспаления. Внутриклеточное накопление МК генерирует активные формы кислорода в миоцитах предсердий с помощью никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы и сокращает потенциал действия предсердий. В макрофагах кристаллы урата натрия вызывают протеолитический процесс и усиливают секрецию интерлейкина-1 $\beta$  и 18. Использование ингибиторов ксантинооксидазы, антиоксидантов, препаратов, снижающих уровень МК в сыворотке, препаратов, уменьшающих воспаление (например колхицин, канакинумаб) позволяет уменьшить риск ФП, индуцированной гиперурикемией [55,56].

## Немедикаментозное лечение

Основными компонентами немедикаментозных мероприятий в ведении пациентов с бессимптомной гиперурикемией являются изменение образа жизни, за счет которого удастся снизить вес (изменение рациона, повышение физической нагрузки), ограничение потребления продуктов, повышающих уровень МК в сыворотке, а также адекватное потребление жидкости (воды) [56,57]. Для уменьшения концентрации МК в сыворотке в первую очередь необходимо обучить пациента не использовать или уменьшить в рационе количество продуктов, повышающих уровень МК: мясо, морепродукты, пиво, алкоголь, бобовые, шоколад, кофе, молочные продукты. Однако не все продукты, содержащие пурин, оказывают одинаковое влияние на уровень МК в сыворотке крови и развитие гиперурикемии. Следует избегать продуктов животного происхождения с высоким содержанием пуринов, особенно, с одновременным приемом алкоголя. Богатая пуринами диета в течение 1-2 нед приводит лишь к небольшому временному повышению уровня МК в сыворотке крови на 1-2 мг/дл, в то время как изокалорийная диета с низким содержанием пуринов в течение 7-10 дней незначительно снижает уровень МК (примерно на 1-2 мг/дл, что свидетельствует о том, что строгое ограничение потребления пуринов нецелесообразно и неэффективно для контроля уровня МК [58]. Некоторые продукты способствуют снижению концентрации МК в крови (вишня), а витамин С увеличивает выведение МК через почки [59,60].

Постепенная потеря веса более полезна по сравнению с резким снижением, поскольку быстрая потеря веса вызывает кетоз, который способствует реабсорбции МК с помощью переносчика уратов 1 (URAT1) и усугублению гиперурикемии. Недостаток жидкости в рационе также может быть фактором развития гиперурикемии, так как способность к экскреции мочевой кислоты пропорциональна суточному диурезу. Адекватный питьевой режим уменьшает колебания уровня МК и стимулирует ее экскрецию, а ощелачивание мочи при употреблении в пищу некоторых продуктов (овощи, молочные продукты) способствует повышению растворимости последней [61].

Кроме того, известно, что некоторые препараты способны повышать уровень МК в крови (табл. 1). Желательно, при лечении сопутствующей патологии использовать препараты, не повышающие уровень МК в крови, а еще лучше уменьшающие ее концентрацию.

## Медикаментозное лечение

Несмотря на то, что полного понимания причинно-следственных связей нет, все-таки, гиперурикемия связана с высоким риском возникновения ССЗ. В Ев-

**Table 1. Drugs affecting serum uric acid levels [62,63]**

**Таблица 1. Лекарственные средства, влияющие на уровень мочевой кислоты в крови [62,63]**

<b>ЛС, повышающие уровень МК</b>	<b>ЛС, снижающие уровень МК</b>	<b>ЛС, не влияющие на уровень МК</b>
Диуретики (петлевые и тиазидные)	АСК (высокие дозы)	ИАПФ
АМР (спиронолактон, эплеренон)	Триметоприм-сульфаметоксазол	БРА
Бета-адреноблокаторы	Лозартан	Альфа-адреноблокаторы
АСК (низкие дозы)	Рамиприл	Симвастатин
Тикагрелор	Нифедипин, амлодипин	Клопидогрел
Пиразинамид, этамбутол	Фенофибрат	
Никотиновая кислота, ниацин	Аторвастатин, розувастатин	
Молочная кислота	Витамин С	
Циклоспорин	Хлорпротиксен	
Такролимус	Эстрогены	
Фруктоза, ксилит, Теофиллин	Глицерил гваяколат	
Леводопа	Азауридин	
Цитотоксические агенты	Дикумарол	
Филграстим	Меглюмин	
Ривабилин, интерферон	Фенилбутазон	
Ритонавир	Кальцитонин	
Дарунавир	Севеламер	
Диданозин	Кремезин	
Ритуксимаб	Диатризоат	
Базиликсимаб	Йопановая кислота	
Терипаратид	Ацетогексамид	
Силденафил	Зотепин	
Диазоксид	Левотофизолам	
	Траниласт	

ЛС – лекарственные средства, МК – мочевая кислота, АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АСК – ацетилсалициловая кислота, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ропейских рекомендациях 2018 г. по диагностике и лечению АГ [1], а также в Российских рекомендациях 2020 г. [64], повышение уровня МК ( $\geq 360$  мкмоль/л у женщин,  $\geq 420$  мкмоль/л у мужчин) официально отнесено к факторам сердечно-сосудистого риска. Но для лечения бессимптомной гиперурикемии указаний на необходимость использования специфических препаратов в рекомендациях нет, причина в том, что в рандомизированных клинических исследованиях пока нет подтверждающих данных о пользе терапии. На основе имеющихся данных и рекомендаций оптимальный целевой уровень мочевой кислоты в сыворотке не должен превышать 5 мг/дл (300 мкмоль/л) у таких пациентов при наличии не менее 2 из следующих факторов: АГ, СД, дислипидемия, недавно перенесенный инсульт или ИМ, ХБП, и не превышать 6 мг/дл (360 мкмоль/л) для пациентов, у которых не отмечаются вышеуказанные факторы. Если немедикаментозные меры недостаточны (изменение образа жизни, гипопуриновая диета, питьевой режим, снижение веса) для достижения целевых уровней европейские специалисты предлагают лекарственную терапию, первой линией которой выступает аллопуринол [1].

На основании того, что у большинства пациентов с бессимптомной гиперурикемией никогда не развиваются подагра или мочекаменная болезнь, специ-

фическое фармакологическое лечение бессимптомной гиперурикемии не считается полезным или экономически эффективным и, как правило, не рекомендуется. Кроме того, данные последних лет дают основание предполагать, что некоторые из вполне эффективных препаратов для лечения пациентов с гиперурикемией при подагре несут в себе определенный риск [65].

Помимо хорошо известного аллопуринола сейчас имеется более современный и сильный селективный непуринный ингибитор ксантинооксидазы – фебуксостат, который также применяют при лечении подагры, и который одобрило в 2009 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Но через 10 лет эта организация пришла к заключению, что использование фебуксостата повышает риск смерти по сравнению с аллопуринолом. Это заключение было сделано на основании проспективного исследования CARES, где сравнивались два препарата – аллопуринол и фебуксостат, и рассматривалось влияние их на ССЗ. Было выявлено, что риск появления новых ССЗ оба этих препарата не увеличивают, но смертность от сердечно-сосудистых осложнений и общая смертность достоверно были выше в группе людей, принимавших фебуксостат [65,66]. Важно отметить, что исследование имело существенные ограничения, в частности, неоднородность при анализе смертности

наблюдалась в двух подгруппах у пациентов с сопутствующим приемом аспирина или нестероидных противовоспалительных средств. Во всяком случае, в 2019 г. FDA пришло к заключению, что в связи с результатами, полученными при исследовании CARES, не рекомендуется проводить лечение препаратом фебуксостат, особенно – пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском [66].

## Заключение

Гиперурикемия сопровождается большое количество заболеваний, таких как ХБП, метаболический синдром, СД, АГ и другие ССЗ. На сегодняшний день имеется много доказательных данных о положительном эффекте уратснижающей терапии. Для улучшения ситуации у пациентов с гиперурикемией в первую очередь не-

обходимо тщательно выбирать лекарственные препараты, которые планируется назначить в связи с имеющимися заболеваниями, в том числе, сердечно-сосудистыми. Принимая во внимание влияние этих препаратов на концентрацию МК в крови, по возможности, нужно назначать более нейтральную в этом аспекте терапию. При наличии у пациентов с бессимптомной гиперурикемии других факторов риска необходимо обсудить возможность назначения медикаментозной терапии аллопуринолом. Обязательным компонентом ведения таких пациентов с гиперурикемией являются немедикаментозные методы лечения, в том числе, снижением потребления пуринов.

## Отношения и Деятельность. Нет. Relationships and Activities. None.

## References / Литература

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Chazova I.E., Zhernakova Ju.V., Kisiak O.A. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Systemic Hypertension*. 2019;16(4):8–21 (In Russ.) [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;16(4):8–21]. DOI:10.26442/2075082X.2019.4.190686.
- Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(7):380-90. DOI:10.1038/s41584-020-0441-1.
- Song P, Wang H, Xia W, et al. Prevalence and correlates of hyperuricemia in the middle-aged and older adults in China. *Sci Rep*. 2018;8(1):4314. DOI:10.1038/s41598-018-22570-9.
- Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Curr Pharm Des*. 2019;25(6):700-9. DOI:10.2174/1381612825666190408122557.
- Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):153-9. (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(2):153-9. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159.
- Li Y, Shen Z, Zhu B, et al. Demographic, regional and temporal trends of hyperuricemia epidemics in mainland China from 2000 to 2019: a systematic review and meta-analysis. *Glob Health Action*. 2021;14(1):1874652. DOI:10.1080/16549716.2021.1874652.
- Kleber M, Delgado G, Grammer T, et al. Uric Acid and Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Study. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(11):2831-8. DOI:10.1681/ASN.2014070660.
- Nitsch D, Grams M, Sang Y, et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f324. DOI:10.1136/bmj.f324.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
- Galunskaya B, Paskalev D, Jankova T, Chankova P. The two-faced Janus of biochemistry: uric acid-oxidant or antioxidant? *Nephrology*. 2004;8(4):25-31. (In Russ.) [Галунска Б., Паскалев Д., Янкова Т., Чанкова П. Двухликий янус биохимии: мочевая кислота-оксидант или антиоксидант? *Нефрология*. 2004;8(4):25-31. DOI:10.24884/1561-6274-2004-8-4-25-31.
- Liu N, Xu H, Sun Q, et al. The Role of Oxidative Stress in Hyperuricemia and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:1470380. DOI:10.1155/2021/1470380.
- Hao Y, Li H, Cao Y, et al. Uricase and Horseradish Peroxidase Hybrid CaHPO(4) Nanoflower Integrated with Transcutaneous Patches for Treatment of Hyperuricemia. *J BioMed Nanotechnol*. 2019;15(5):951–65. DOI:10.1166/jbn.2019.2752.
- Viridis A, Masi S, Casiglia E, et al. Identification of the Uric Acid Thresholds Predicting an Increased Total and Cardiovascular Mortality Over 20 Years. *Hypertension*. 2020;75(2):302-8. DOI:10.1161/hypertensionaha.119.13643.
- Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010;75 (9711):318-28. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60883-7.
- Eliseev MS, Eliseeva ME. Modern aspects of pathogenesis and correction of hyperuricemia and associated conditions. *Effective Pharmacotherapy. Rheumatology, Traumatology and Orthopedics*. 2019;15(8):32-40 (In Russ.) [Елисеев М.С., Елисеева М.Е. Современные аспекты патогенеза и коррекции гиперурикемии, а также ассоциированных с ней состояний. *Эффективная Фармакотерапия. Ревматология, Травматология и Ортопедия*. 2019;15(8):32-40]. DOI:10.33978/2307-3586-2019-15-8-32-40.
- Mumford SL, Dasharathy SS, Pollack AZ, Pet al. Serum uric acid in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study. *Human Reproduction*. 2013;28(7):1853-62. DOI:10.1093/humrep/det085.
- Hak AE, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):1-7. DOI:10.1186/ar2519.
- Guidelines for general practitioners (family physicians). Gout. Association of General Practitioners (Family Physicians) of the Russian Federation. ID:VOP32 (2015) [cited 2022 Mar 10]. Available from: <https://endouroclinic.ru/media/file-galleries/qpbowb/Podagra%20Rukovodstvo%202015.PDF> (In Russ.) [Руководство для врачей общей практики (семейных врачей)]. Подагра. Ассоциация врачей общей практики Российской Федерации. ID:ВОП32 (2015) [цитировано 10.03.2022]. Доступно из: <https://endouroclinic.ru/media/file-galleries/qpbowb/Podagra%20Rukovodstvo%202015.PDF>.
- Kobalava JD, Tolkacheva VV, Karaulova YL. Uric acid - a marker and/or a new risk factor for cardiovascular complications? *Russian Medical Journal*. 2002;(10):431 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота - маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений? *Русский Медицинский Журнал*. 2002;(10):431].
- Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999;131(1):7-13. DOI:10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003.
- Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K, et al. Uric Acid Is a Strong Risk Marker for Developing Hypertension From Prehypertension: A 5-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension*. 2018;71(1):78-86. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10370.
- Maruhashi T, Hisatome I, Kihara Y, Higashi Y. Hyperuricemia and endothelial function: From molecular background to clinical perspectives. *Atherosclerosis*. 2018;278:226-31. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.007.
- Fang J, Alderman M. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. *National Health and Nutrition Examination Survey*. *JAMA*. 2000;283(18):2404-10. DOI:10.1001/jama.283.18.2404.
- Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*. 1995;141(7):637-44. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a117479.
- Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med*. 2004;164(14):1546-51. DOI:10.1001/archinte.164.14.1546.
- Lu J, Sun M, Wu X, et al. Urate-lowering therapy alleviates atherosclerosis inflammatory response factors and neointimal lesions in a mouse model of induced carotid atherosclerosis. *FEBS J*. 2019;286(7):1346-59. DOI:10.1111/febs.14768.
- Li Z, Shen Y, Chen Y, et al. High Uric Acid Inhibits Cardiomyocyte Viability Through the ERK/P38 Pathway via Oxidative Stress. *Cell Physiol Biochem*. 2018;45(3):1156-64. DOI:10.1159/000487356.

29. Zhi L, Yuzhang Z, Tianliang H, et al. High Uric Acid Induces Insulin Resistance in Cardiomyocytes In Vitro and In Vivo. *PLoS One*. 2016;11(2):e0147737. DOI:10.1371/journal.pone.0147737.
30. Yan M, Chen K, He L, et al. Uric Acid Induces Cardiomyocyte Apoptosis via Activation of Calpain-1 and Endoplasmic Reticulum Stress Cell Physiol Biochem. 2018;45(5):2122-35. DOI:10.1159/000488048.
31. Zhang S, Wang Y, Cheng J, et al. Hyperuricemia and Cardiovascular Disease. *Curr Pharm Des*. 2019;25(6):700-9. DOI:10.2174/1381612825666190408122557.
32. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2018;484:150-163. DOI:10.1016/j.cca.2018.05.046.
33. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999;131(1):7-13. DOI:10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003.
34. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, et al. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2016;213:4-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.08.110.
35. Rho YH, Choi SJ, Lee YH, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: A multicenter study. *J Korean Med Sci*. 2005;20(6):1029-33. DOI:10.3346/jkms.2005.20.6.1029.
36. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183-90. DOI:10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5.
37. Edwards NL. The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease. *Clev Clin J Med*. 2008;75 suppl 5:S13-6. DOI:10.3949/ccjm.75.suppl\_5.s13.
38. Zhao J, Chen H, Liu N, et al. Role of Hyperhomocysteinemia and Hyperuricemia in Pathogenesis of Atherosclerosis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017;26(12):2695-9. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.
39. Zhou Y, Zhao M, Pu Z, et al. Relationship between oxidative stress and inflammation in hyperuricemia. *Medicine*. 2018;97(49):e13108. DOI:10.1097/md.00000000000013108.
40. Ouppatham S, Banacha S, Choovichian P. The relationship of hyperuricemia and blood pressure in the Thai army population. *J Postgrad Med*. 2008;54(4):259-62. DOI:10.4103/0022-3859.43509.
41. Kuwabara M, Niwa K, Nishi Y, et al. Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension. *Hypertens Res*. 2014;37(8):785-9. DOI:10.1038/hr.2014.75.
42. Wang J, Qin T, Chen J, et al. Hyperuricemia and Risk of Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e114259. DOI:10.1371/journal.pone.0114259.
43. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens*. 2000;18(8):1149-54. DOI:10.1097/00004872-200018080-00021.
44. Tan Q, Liu L, Huang Y, et al. Relationship Between Change in Serum Uric Acid and Ischemic Stroke in Chinese Hypertensive Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:717128. DOI:10.3389/fcvm.2021.717128.
45. Zhao G, Huang L, Song M, Song Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2013;231(1):61-8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.023.
46. Ndrepepa G, Braun S, King L, et al. Association of uric acid with mortality in patients with stable coronary artery disease. *Metabolism*. 2012;61(12):1780-6. DOI:10.1016/j.metabol.2012.05.014.
47. Latourte A, Julien Dumurgier J, Paquet C, Richette P. Hyperuricemia, Gout, and the Brain-an Update. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;30(23):82. DOI:10.1007/s11926-021-01050-6.
48. Tana C, Ticinesi A, Prati B, et al. Uric Acid and Cognitive Function in Older Individuals. *Nutrients*. 2018;10(8):975. DOI:10.3390/nu10080975.
49. Padda J, Khalid K, Padda P, et al. Hyperuricemia and Its Association With Ischemic Stroke. *Cureus*. 2021;13(9):e18172. DOI:10.7759/cureus.18172.
50. Fatima T, Iftikhar S, Qureshi I. Association between Hyperuricemia and Ischemic Stroke: A Case-Control Study. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2020;30(8):853-6. DOI:10.29271/jcpsp.2020.08.853.
51. Krishnan E, Pandya BJ, Lingala B, et al. Hyperuricemia and untreated gout are poor prognostic markers among those with a recent acute myocardial infarction. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(1):R10. DOI:10.1186/ar3684.
52. Tscharr M, Herman R, Rohla M, et al. Uric acid is associated with long-term adverse cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis*. 2018;270:173-9. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.003.
53. Kuwabara M, Niwa K, Nishihara S, et al. Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2017;231(15):137-42. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.11.268.
54. Taufiq F, Li P, Miake J, Hisatome I. Hyperuricemia as a Risk Factor for Atrial Fibrillation Due to Soluble and Crystallized Uric Acid. *Circ Rep*. 2019;1(11):469-473. DOI:10.1253/circrep.
55. Maharani N, Kuwabara M, Hisatome I. Hyperuricemia and Atrial Fibrillation. *Int Heart J*. 2016;57(4):395-9. DOI:10.1536/ihj.16-192.
56. Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Current Opinion in Rheumatology* 2011;23(2):192-202. DOI:10.1097/BOP.0b013e3283438e13.
57. Kakutani-Hatayama M, Kadoya M, Okazaki H, et al. Nonpharmacological Management of Gout and Hyperuricemia: Hints for Better Lifestyle. *Am J Lifestyle Med*. 2017;11(4):321-9. DOI:10.1177/1559827615601973.
58. Fam AG. Gout, diet and the insulin resistance syndrome. *J Rheumatol*. 2002;29(7):1350-5.
59. Towitz P, Li ZG. The association of vitamin C, alcohol, coffee, tea, milk and yogurt with uric acid and gout. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(5):495-501. DOI:10.1111/1756-185X.12622.
60. Zang Y, Neogi T, Chen C, et al. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12):4004-11. DOI:10.1002/art.34677.
61. Kanbara A, Hakoda M, Seyama I. Urine alkalization facilitates uric acid excretion. *Nutr J*. 2010;9:45. DOI:10.1186/1475-2891-9-45.
62. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *Journal of Hypertension*. 2015;33(9):1729-41. DOI:10.1097/HJH.0000000000000701.
63. Moriwaki Y. Effects on Uric Acid Metabolism of the Drugs except the Antihyperuricemics. *J Bioequiv Availab*. 2014;6(1):10-7. DOI:10.4172/jbb.1000173.
64. Kobalava JD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology 2020;25(3):149-218 (In Russ.)* [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020;25(3):149-218]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
65. White WB, Saag KG, Becker MA, et al.; CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *New Eng J Med*. 2018;378(13):1200-10. DOI:10.1056/NEJ-Moa1710895.
66. Jansen TLTA, Janssen M. Gout lessons from 2018: CARES, a direct comparison of febuxostat vs allopurinol, and CANTOS, IL1 blocker for cardiovascular risk minimisation. *Clinical Rheumatology* 2019;38(1):263-5. DOI:10.1007/s10067-018-4396-4.

About the Authors / Сведения об авторах:

**Сафарян Ануш Сергеевна** [Anush S. Safaryan]  
eLibrary SPIN 4172-6428, ORCID 0000-0002-6104-8388  
**Лишута Алексей Сергеевич** [Alexey S. Lishuta]  
eLibrary SPIN 4365-4788, ORCID 0000-0003-3391-0193

**Небиеридзе Давид Васильевич** [David V. Nebieridze]  
eLibrary SPIN 1834-9295, ORCID 0000-0002-5265-3164