

Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: 2025

*Блинова Н.В.¹, Трушина О.Ю.², Кисляк О.А.³, Подзолков В.И.², Брагина А.Е.², Чазова И.Е.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва 119048, Российская Федерация;

³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва 117997, Российская Федерация.

Аннотация

Этот документ обновляет предыдущие консенсусы Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и предоставляет сжатый обзор имеющейся информации, а также новых данных, подтверждающих важность контроля мочевой кислоты, как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений. Цель данного документа заключается в упрощении принятия решения в оптимальных подходах к лечению пациентов с гиперурикемией. Особое внимание уделено проблеме стандартизации критериев гиперурикемии, определению уровней мочевой кислоты, ассоциированных с риском различных сердечно-сосудистых заболеваний, а также особенностям ведения пациентов с гиперурикемией и хронической болезнью почек. Настоящий консенсус регламентирует назначение уратснижающей терапии в зависимости от уровня мочевой кислоты и степени сердечно-сосудистого риска. Аллопуринол остается препаратом первой линии уратснижающей терапии у пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: гиперурикемия, мочевая кислота, фактор риска, сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, ингибитор ксантиноксидазы, аллопуринол

Об авторах:

*Автор, ответственный за переписку с редакцией: **Блинова Наталия Владимировна**, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел гипертензии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», ул. Ак. Чазова, д. 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: nat-cardio1@ya.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

Трушина Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-5820-1759

Кисляк Оксана Андреевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, Институт клинической медицины, ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-2028-8748

Подзолков Валерий Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии № 2, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор факультетской терапевтической клиники УКБ №4, ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Брагина Анна Евгеньевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №2, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-2699-1610

Чазова Ирина Евгеньевна, академик РАН, профессор, д.м.н., заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертензии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Конфликт интересов. Чазова И.Е. является главным редактором журнала «Системные гипертензии», Подзолков В.И. является заместителем главного редактора журнала «Системные гипертензии», Кисляк О.А. является членом редакционной коллегии журнала «Системные гипертензии», но они не имеют никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE. Авторский вклад (по системе Credit): Блинова Н.В. – формальный анализ, создание рукописи и её редактирование; Трушина О.Ю. – верификация данных, создание рукописи и её редактирование, Кисляк О.А. – визуализация; Подзолков В.И. – визуализация; Брагина А.Е. – визуализация; Чазова И.Е. – концептуализация, создание рукописи и её редактирование.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для публикации статьи.

Для цитирования: Блинова Н.В., Трушина О.Ю., Кисляк О.А., Подзолков В.И., Брагина А.Е., Чазова И.Е. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: 2025. Системные гипертензии. 2025;(2):5-17. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2025-2-5-17>

Consensus on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2025

*Nataliya V. Blinova¹, Olga Iu. Trushina², Oxana A. Kislyak³, Valery I. Podzolkov², Anna E. Bragina², Irina E. Chazova¹

¹E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya street, Moscow 119048, Russian Federation;

³Pirogov Russian Federation National Research Medical University, 1 Ostrovityanova street, Moscow 117997, Russian Federation.

Abstract

This document updates previous documents of Russian Society of Hypertension and provides a condensed overview of the existing information. It aims to support healthcare professionals in developing optimal approaches to managing patients struggling with hyperuricemia and its related health conditions. Particular attention will be given to pointing to the need to standardize the definition of hyperuricemia and to hyperuricemia values associated with the risk of various cardiovascular diseases, paying attention to hyperuricemia in patients with chronic kidney disease. The present consensus regulates the prescription of urate-lowering therapy depending on the severity of the detected hyperuricemia. Allopurinol continues to be the preferred initial choice for uric acid-lowering therapy in patients with high cardiovascular risk.

Keywords: hyperuricemia, uric acid, risk factor, cardiovascular risk, hypertension, chronic kidney disease, xanthine oxidase inhibitor, allopurinol

About the authors:

***Corresponding author: Nataliya V. Blinova**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: nat-cardio1@ya.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

Olga Iu. Trushina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair of Faculty Therapy №1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-5820-1759

Oxana A. Kislyak, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian Federation National Research Medical University, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-2028-8748

Valery I. Podzolkov, professor, head of Department of Faculty Therapy No 2, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-0758-5609

Anna E. Bragina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy No 2, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-2699-1610

Irina E. Chazova, Academician of RAS, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Deputy General Director for Scientific and Expert Work, Head of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Conflict of interest. Irina E. Chazova is the editor-in-chief of the Journal "System Hypertension", Valery I. Podzolkov is the Deputies Editor-in-Chief of the Journal "System Hypertension", Kislyak O.A. and Rogoza A.N. are members of the editorial board of the journal "Systemic Hypertension", but they have nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors' contributions. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. CRediT author statement: Nataliya V. Blinova – formal analysis, Writing – review & editing; Olga Iu. Trushina – validation, Writing – review & editing, Oxana A. Kislyak – visualization; Valery I. Podzolkov – visualization; Anna E. Bragina – visualization; Irina E. Chazova – conceptualization, writing – review & editing.

Funding source. The authors declare no external funding for the publication of the article.

For citation: Nataliya V. Blinova, Olga Iu. Trushina, Oxana A. Kislyak, Valery I. Podzolkov, Anna E. Bragina, Irina E. Chazova. Consensus on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2025. Systemic Hypertension. 2025;22(2):5-17. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2025-2-5-17>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 03.04.2025

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 29.05.2025

Введение

Этот документ обновляет предыдущие консенсусы [1, 2] и предоставляет сжатый обзор имеющейся информации, а также новых данных, подтверждающих важность контроля мочевой кислоты (МК), как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений. Цель данного документа заключается в упрощении принятия решения в оптимальных подходах к лечению пациентов с гиперурикемией (ГУ). В

данном документе особое внимание уделено следующим аспектам в вопросах диагностики и лечения ГУ:

- необходимость стандартизации критериев ГУ;
- особенности ведения пациентов с ГУ и хронической болезнью почек (ХБП);
- определение уровней МК, ассоциированных с риском различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ);
- новые препараты, способствующие лучшему контролю ГУ на фоне проводимой терапии аллопуринолом.

Эпидемиология гиперурикемии

ГУ рассматривают как один из важных факторов риска ССЗ, а связь её с наиболее распространенными ССЗ, такими как артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность (СН) и фибрилляция предсердий, доказана достаточно давно, еще в середине прошлого века (рис. 1). Однако определение ГУ и пороговые значения МК, ассоциированные с риском сердечно-сосудистых событий, до сих пор четко не определены. Значения МК, отделяющие норму от ГУ, достаточно условны. Это приводит к тому, что данные о ГУ и связи между концентрацией МК и другими заболеваниями часто трудно интерпретировать. МК является конечным продуктом обмена пуринов. Её концентрация в крови может увеличиваться у людей, а также у человекообразных обезьян и далматинских собак, в результате генетической мутации, произошедшей миллионы лет назад и способствовавшей эволюции человека от менее развитых видов [3]. Повышенные уровни МК в крови являются результатом трех механизмов, регулируемых генетическими факторами, и включают синтез МК, почечную экскрецию и кишечное всасывание. В норме выработка и выведение МК в организме сбалансированы. Когда этот баланс нарушается, это приводит к ГУ [4]. Учитывая патофизиологические аспекты обмена МК, можно выделить две основные причины ГУ – повышенная выработка МК и недостаточное выведение. Наиболее изученными являются генетические механизмы, ответственные за экскрецию уратов [5]. Обычно, нормальные уровни МК в сыворотке крови составляют менее 6 мг/дл (<360 мкмоль/л) для женщин и менее 7 мг/дл (<400 мкмоль/л) – для мужчин. Последние научные данные [6,7] свидетельствуют о том, что средний уровень МК в сыворотке постоянно увеличивается в соответствии с ростом распространенности сопутствующих заболеваний во многих популяциях. В тоже время распространенность ГУ тесно связана с возрастом и выше у мужчин, чем в менопаузе у женщин из-за положительного влияния эстрогенов на выведение уратов почками [6].

По данным эпидемиологических исследований распространенность ГУ варьирует от 6% у здоровых лиц до 14% у пациентов с АГ, возрастая до 23% среди пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и ИБС [8,9,10].

Крайне важно для оценки распространенности иметь общепринятые пороговые значения МК и критерии ГУ.

В китайском эпидемиологическом исследовании общая распространенность ГУ составила 15,1%, при этом она была выше у мужчин, курильщиков, лиц с избыточной массой тела и ожирением, а также среди лиц с более низким уровнем физической активности. Кроме того, более высокая распространенность ГУ наблюдалась у лиц, не придерживающихся вегетарианства, с низким потреблением овощей и избыточным потреблением красного мяса и алкоголя. Среди значимых переменных возраст и физическая активность служили защитным фактором, а ИМТ оказался фактором риска развития ГУ. Такие заболевания, как АГ и дислипидемия, были связаны с повышенным риском ГУ, в то время как сахарный диабет (СД) продемонстрировал отрицательную связь с ГУ [11].

Важными остаются результаты исследования NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016), которое оценивало распространённость ГУ в США, она составила 20,2% для мужчин (22,8 миллиона) и 20% для женщин (24,4 миллиона), то есть каждый пятый мужчина и женщина страдают ГУ. Распространенность уровней МК >6,0 мг/дл составила 32,3%, в том числе 49,5% среди мужчин (55,8 млн.) и 16,4% среди женщин (20,0 млн.) [7]. Следует отметить, что распространенность ГУ увеличивалась с возрастом, причем самая высокая 27,8% была среди лиц в возрасте 80 лет и старше. Общий уровень МК в США составил 5,39 мг/дл, со средним значением 6,04 мг/дл для мужчин и 4,79 мг/дл для женщин. По данным NHANES распространенность ГУ оставалась стабильной в период с 2007 по 2016 гг. [7].

В России по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) распространенность ГУ во взрослой популяции в возрасте 55-64 года составила 16,8% [12], а по данным исследования ЭССЕ-РФ3 (третье исследование ЭССЕ-РФ) за 2020-2022 гг. увеличилась до 18,2% [13]. Авторы отмечают значительное преобладание ГУ среди мужчин по сравнению с женщинами (в два раза, а по унифицированному критерию – даже в пять раз). Имеется зависимость выраженности ГУ от возраста. Кроме того, в российской популяции отмечается высокая ассоциация ГУ с такими заболеваниями и факто-

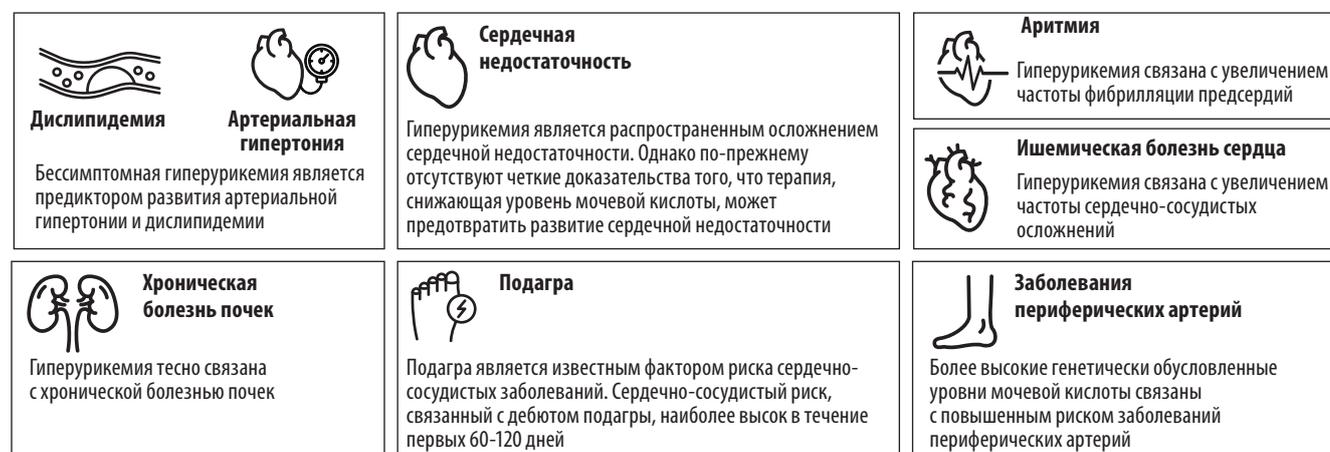


Рисунок 1. Взаимосвязь мочевой кислоты и сердечно-сосудистых заболеваний [14]

Figure 1. Relationship between uric acid and cardiovascular diseases [14]

рами риска, как ожирение, АГ и дислипидемия, при этом наличие ожирения в 5 раз повышает риск ГУ среди взрослого населения, как и АГ [12,13]. Таким образом, бремя ГУ значительно возросло за последние десятилетия, что может быть обусловлено быстрым экономическим развитием, изменением пищевых привычек и образа жизни.

Уровни гиперурикемии, связанные с риском сердечно-сосудистых заболеваний

Широкое изучение проблемы ГУ уже не оставляет сомнений о тесной независимой связи МК как с общей и сердечно-сосудистой смертностью, так и инфарктом миокарда (ИМ), инсультом и сердечной недостаточностью (СН), что было подробно изложено в предыдущем документе [2]. Несмотря на многочисленные исследования по этой проблеме, остается важный нерешенный вопрос: определение порогового уровня МК, при котором она становится фактором сердечно-сосудистого риска. В настоящее время установлена тесная связь уровня МК с ССЗ и их риском не только у пациентов с высокими значениями ГУ, но и у лиц с умеренными значениями МК >5,2-5,5 мг/дл [15]. Причем эта связь касалась как субклинических, так и клинических проявлений заболеваний, и оставалась весьма значимой даже после коррекции по уровню СКФ. Рабочая группа по изучению связи ГУ с сердечно-сосудистым риском Итальянского общества гипертонии провела исследование URRAN (Uric Acid Right for Heart Health), целью которого была оценка в выборке из 22 714 лиц общей популяции с ГУ независимого риска сердечно-сосудистых заболеваний [16].

Смертность от всех причин. Viridis и соавт. [17] подтвердили, что для увеличения смертности от всех причин пороговый уровень МК составил 4,7 мг/дл (95% ДИ 1,21-1,93 мг/дл), для увеличения сердечно-сосудистой смертности – 5,6 мг/дл (95% ДИ 4,99-6,21 мг/дл) и при этом были значительно ниже уровней, используемых для клинической диагностики заболеваний, связанных с ГУ. В зависимости от пола пороговые уровни МК для смертности от всех причин составили 5,4 мг/дл (95% ДИ 4,80-6,57) у мужчин и 4,7 мг/дл (95% ДИ 4,40-5,10) у женщин. Анализ других факторов, не включенных в шкалу оценки риска, таких как гематокрит, потребление алкоголя, ИМТ и рСКФ показал, что они не оказывают существенного влияния на результат оценки риска [17]. Главное заключение для клинической практики сводится к тому, что новые пороговые значения МК позволяют провести значимую реклассификацию оценки сердечно-сосудистого риска и риска смерти от всех причин.

Хроническая сердечная недостаточность. Исследователи URRAN определили предельные пороговые значения МК для прогнозирования заболеваемости и смертности от ХСН – уровень МК >5,34 мг/дл (ДИ 4,37-5,6, чувствительность 52,3, специфичность 63,9, $p < 0,0001$) явился унифицированным отрезным значением для любых случаев ХСН, тогда как уровень МК >4,89 мг/дл (ДИ 4,78-5,78, чувствительность 68,29, специфичность 49,11, $p < 0,0001$) был прогностическим пороговым значением для фатальной сердечной недостаточности [18].

Инфаркт миокарда. Авторы URRAN с поправкой на такие факторы, как возраст, АГ, СД, ХБП, курение, потребление алкоголя, ИМТ, гематокрит, холестерин липопротеинов

низкой плотности и использование диуретиков в многофакторном регрессионном анализе определили независимую связь между уровнем МК и фатальным ИМ (ОШ 1,38, 95% ДИ 1,096-1,758, $p=0,006$) в общей популяции у женщин (ОШ 1,51, 95% ДИ 1,105-2,075, $p < 0,01$), но не у мужчин [19].

Цереброваскулярные осложнения. В другом субанализе исследования URRAN после учета сопутствующих факторов, таких как возраст, пол, АГ, СД, ХБП, курение, употребление алкоголя, ИМТ, липопротеины низкой плотности и применение диуретиков, многофакторный регрессионный анализ Кокса выявлена независимая связь между МК и цереброваскулярными событиями (HR 1,249, 95% доверительный интервал, 1,041-1,497, $p=0,016$). Результаты этого исследования подтверждают, что МК является независимым предиктором риска цереброваскулярных событий, даже после корректировки на потенциальные сопутствующие факторы, включая АГ. Кроме того, исследование демонстрирует, что уровень МК >4,79 мг/дл является допустимым прогностическим пороговым значением [20].

Гиперурикемия и хроническая болезнь почек

Первые данные о возможной роли МК в сыворотке крови в отношении риска развития ХБП были подтверждены в ходе масштабных исследований, включая NHANES и немецкое исследование ХБП – GCKD [14,21]. Данные из немецкого регистра подтвердили наличие подагры у 24,3% пациентов с ХБП. Мета-анализ, в который были включены 18 проспективных исследований ($n=431000$) показал, что ГУ является прогностическим маркером развития и прогрессирования ХБП и снижения скорости клубочковой фильтрации [22]. Бессимптомное повышение МК остается независимым фактором прогрессирования ХБП даже после поправки на классические сопутствующие заболевания, такие как АГ, протеинурия и дислипидемия. Эта связь была подтверждена при IgA-нефропатии, диабетической нефропатии, трансплантации почки и аутосомно-доминантном поликистозе почек [23,24]. Следует отметить, что у пациентов с нормальным АД, сохраненной функцией почек, была замечена связь между уровнями МК в сыворотке крови и вероятностью уменьшения расчетной СКФ. Этот эффект был очевиден при концентрации МК в сыворотке, составлявшей 5,5 мг/дл для мужчин и 5,0 мг/дл – у женщин [25].

Поскольку патогенез ГУ является сложным, и описано множество противоречивых факторов, влияющих на риск развития и прогрессирования ХБП, вопрос о том, что является первичным, остается открытым [26,27]. Стоит отметить, что АГ может способствовать развитию ХБП и, как следствие, снижению функции почек [28]. Кроме того, терапия диуретиками может существенно увеличивать уровни МК в сыворотке крови. Исследования, проведенные на субпопуляциях здоровых субъектов, обнаружили четкую связь между уровнями МК в сыворотке и ХБП при длительном наблюдении [29,30].

Гиперурикемия и заболевания печени

Несомненно, повышенный уровень МК – результат как диеты, богатой пуринами, фруктозой, так и генетической предрасположенности и экологических факторов, а также

эндогенного перепроизводства или – в большинстве случаев – недостаточного выведения МК [31]. Некоторые публикации указывают на связь повышенного уровня МК с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), которая является одним из компонентов метаболического синдрома [32]. В экспериментальных исследованиях стимулированная МК экспрессия альдоредуктазы в культурах гепатоцитов (клетки HepG2) и в печени крыс с ГУ была связана с накоплением триглицеридов (альдозоредуктазная реакция, в частности продуцируемый в её ходе сорбит может использоваться в качестве источника энергии для гликолиза и глюконеогенеза, что сопровождается накоплением триглицеридов в печени), стимуляцией ядерного транскрипционного фактора и активацией Т-клеток 5 (NFAT5) на фоне оксидативного стресса. ГУ у экспериментальных животных также приводила к увеличению альдоредуктазы, эндогенному накоплению фруктозы и триглицеридов, которое значительно уменьшалось под влиянием аллопуринола. Таким образом ГУ коррелирует с развитием гипертриглицеридемии и НАЖБП [33,34].

Jang и др. исследовал уровни МК и их влияние на развитие болезни у 373 пациентов с подтвержденным биопсией хроническим гепатитом С, проходящих терапию интерферонами. В это исследование включались лица с ГУ >7 мг/дл у мужчин и >6,0 мг/дл у женщин. ГУ была определена у 15,8% пациентов с гепатитом С, но уровни МК в целом по выборке не отличались между пациентами с гепатитом С и контрольной группой здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста ($p=0,3$). Логистический регрессионный анализ показал, что факторы, ассоциированные с ГУ у мужчин, включали ИМТ ($p=0,006$) и выраженный фиброз ($p=0,02$), в то время как факторы, связанные с ГУ у женщин включали рСКФ ($p=0,02$) и СД ($p=0,03$). Была зарегистрирована отрицательная связь между уровнем МК и степенью фиброза печени у мужчин ($6,21 \pm 1,03$ мг/дл, $5,82 \pm 1,16$ мг/дл, и $5,44 \pm 1,28$ мг/дл в стадии 0-2 и 3, 4 соответственно, $p=0,01$) [35]. Petta и соавт. не разделяют это мнение, в исследовании 496 пациентов с подтвержденным биопсией гепатитом С, находящихся на терапии интерферонами и рибавирином, не было выявлено связи между уровнем МК с фибротическими и некротизирующими процессами в печени. Однако ассоциация ГУ с выраженностью стеатогепатита была подтверждена ($p<0,001$) [36]. Кроме того, Jang и др. продемонстрировали, что в группе из 213 пациентов, где ГУ была определена как МК >7,0 мг/дл у мужчин и >6,0 мг/дл у женщин, уровни МК значительно уменьшались после эрадикации вируса гепатита С при назначении прямых противовирусных препаратов. Улучшение наблюдалось у пациентов с фиброзом 4 степени <6,5 (37,1% против 25,7%, $p=0,001$). Многофакторный анализ показал, что наиболее тесно со значительным снижением уровня МК были связаны фиброз 4 степени ($p=0,04$) и рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² ($p<0,001$) [37].

В кросс-секционном исследовании было продемонстрировано, что ГУ связана со развитием фиброза печени. Положительная связь была обнаружена у пациентов с НАЖБП, но не у пациентов без НАЖБП. Кроме того, пожилые люди, мужской пол, ожирение, АГ, СД также увеличивают связанный с этим риск клинически значительного фиброза печени [38].

Таким образом, крайне важно мониторировать функцию печени у пациентов с ГУ и сопутствующими факторами сердечно-сосудистого риска [39,40].

Оценка общего сердечно-сосудистого риска

В 2018 году европейские эксперты, а в последствии и российские эксперты в 2019 году официально включили оценку МК как одного из факторов сердечно-сосудистого риска, который следует учитывать при стратификации риска у пациентов с АГ [41,42]. Однако, согласно последним рекомендациям, МК не включена в качестве фактора, который влияет на риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, как в шкале оценки коронарного риска 2 (SCORE2), так и в шкале риска атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (ASCVD-PCE) [43,44,45]. В исследовании для оценки как МК взаимосвязана со шкалами классификации риска ASCVD-PCE и SCORE2, было включено 19 769 лиц в возрасте 40-79 лет без ССЗ или СД, которые самостоятельно обратились для профилактического осмотра в медицинские учреждения. Первичная конечная точка включала общую и сердечно-сосудистую смертность, ОКС и инсульт. В течение 6 лет наблюдения 8% (1658 субъектов) достигли конечной точки. В многофакторной модели шкалы как ASCVD-PCE, так и SCORE2, вместе с высоким уровнем МК независимо коррелировали с первичной конечной точкой ($p<0,001$ для всех). Таким образом, МК заметно повышает точность шкал ASCVD-PCE и SCORE2 в предсказании риска ССЗ, особенно среди лиц с нормальным весом и низким сердечно-сосудистым риском [46].

Данные последних исследований подтверждают значимую роль МК в оценке сердечно-сосудистого риска в группах, в которых сердечно-сосудистый прогноз изучен частично или его трудно точно оценить. В многофакторном анализе было показано, что в популяции подростков без ожирения с «ложной» АГ (повышенное офисное и/или амбулаторное систолическое АД при нормальном центральном систолическом АД) основным фактором, способным предсказать неблагоприятный исход (повышение центрального АД после 1 года немедикаментозного лечения), было изменение МК. В ходе наблюдения после 1 года немедикаментозного лечения у 23% подростков с «ложной» АГ развилась стойкая гипертензия, при этом основным предиктором изменения центрального систолического АД стало изменение уровня МК [47].

Недавние исследования о взаимосвязи гиперурикемии с хронической болезнью почек и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Гиперурикемия и хроническая болезнь почек

Повышенные уровни МК часто встречаются при нарушенной функции почек. В последние годы предложен новый биомаркер – МК, нормализованная по почечной функции, который рассчитывается как отношение МК в сыворотке к креатинину в сыворотке крови (МК/креатинин). Этот маркер считается более точным индикатором истинной экскреции МК. Многочисленные исследования указали на значимую связь между МК/креатинин и рядом метаболических нарушений и сердечно-сосудистых факторов риска. В проспективном исследовании анализировалась взаимосвязь МК/креатинин с риском ССЗ на когорте 96 378 участников из исследования Kailuan. Была выявлена тесная взаимосвязь МК/креатинин с ССЗ [48].

Исследование показало, что у лиц в самом высоком квартиле МК/креатинин был самый высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (HR 1,15; 95% ДИ 1,07-1,23), инсульта (HR 1,16; 95% ДИ 1,07-1,26), ишемического инсульта (HR 1,12; 95% ДИ 1,02-1,22) и геморрагического инсульта (HR 1,36; 95% ДИ 1,11-1,65). Однако не было никакой значимой связи с ИМ (HR 1,07; 95% ДИ 0,92-1,25). Кроме того, связь между высоким МК/креатинин и ССЗ была частично опосредована кардиометаболическими факторами, такими как триглицериды, ИМТ, общий холестерин, высокочувствительный С-реактивный белок, диастолическое артериальное давление (АД) и глюкоза натощак [48]. Отношение МК/креатинин может стать одним из биомаркеров функции почек и риска ССЗ, но его роль еще предстоит изучить в крупных исследованиях.

Гиперурикемия и ишемическая болезнь сердца

В настоящее время имеются данные о связи уровня МК с риском ИБС, однако точные патофизиологические механизмы до сих пор неизвестны. Предполагается, что ГУ приводит к эндотелиальной дисфункции, окислительному стрессу, адгезии и агрегации тромбоцитов, что приводит к коронарному атеросклерозу и в конечном итоге способствует развитию ИБС [49]. В большом метаанализе 16 проспективных исследований с участием 164542 пациентов было показано, что среди пациентов с ГУ отмечается более высокая частота возникновения ИБС по сравнению контрольной группой – отношение шансов (ОШ) 1,13 [50].

Несколько новых исследований изучали потенциальную взаимосвязь ГУ и ИБС. Одним из них было многоцентровое, контролируемое, проспективное рандомизированное исследование ALL-HEART (Allopurinol and cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease), где изучалось влияние аллопуринола (до 600 мг в день) на сердечно-сосудистые исходы (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистая смерть) у пациентов с ИБС. Исследование также было направлено на оценку экономической эффективности добавления аллопуринола к стандартной терапии, оценку безопасности, переносимости и повышения качества жизни на терапии аллопуринолом у пациентов с ИБС. Основными критериями включения были лица в возрасте 60 лет и старше с ИБС. Основными критериями исключения были подагра, СКФ ниже 30 мл/мин, ХСН II-IV функционального класса, а также значимые заболевания печени [51]. В исследование было включено 5721 пациент, из которых 2853 были в группе аллопуринола и 2868 – в группе стандартного лечения (обычная терапия под наблюдением врача общей практики). Средняя продолжительность наблюдения составила 4,8 года. За это время в группе аллопуринола было зарегистрировано 314 (11%) событий, включенных в первичную конечную точку, а в группе контроля – 325 (11,3%) (отношение рисков 1,04; 95% доверительный интервал 0,89-1,21; $p=0,65$). Кроме того, не наблюдалось достоверных различий и при оценке вторичных конечных точек (смертность от всех причин, коронарная реваскуляризация, госпитализация по причине ОКС, ХСН и всех сердечно-сосудистых заболеваний) в анализируемых группах.

Необходимо отметить некоторые аспекты данного исследования. Во-первых, аллопуринол назначался пациентам с ИБС независимо от исходного уровня МК вне рамок пока-

заний. В исследование не включали пациентов с подагрой, а также принимающих уратснижающую терапию. Исходный средний уровень МК составил 5,7 мг/дл (342 мкмоль/л). Таким образом большинство пациентов, включенных в исследование, имели нормоурикемию, что не является показанием для назначения аллопуринола. Во-вторых, больше половины пациентов (57,4% – 1637 человек из 2805 рандомизированных) в группе аллопуринола прекратили лечение во время исследования, но все равно были учтены в окончательных результатах, что также могло оказать влияние на полученные данные. Таким образом, основным заключением данного исследования является то, что длительное применение высоких доз аллопуринола (600 мг) не влияет на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ИБС и нормальным уровнем МК, при этом является безопасным и не приводит к увеличению нежелательных явлений [52].

В крупномасштабном многоцентровом когортном исследовании, проведенном группой ученых CLIDAS, было показано, что ГУ была связана с увеличением вдвое случаев серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) (13,1% против 6,4%, $p<0,001$) у пациентов с ИБС после чрескожного коронарного вмешательства. Даже после внесения множественных корректировок по факторам риска и наличию сопутствующих заболеваний было обнаружено, что ГУ независимо связана с повышенным риском МАСЕ. Дальнейший анализ показал, что ГУ была независимо связана с риском госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Таким образом, ГУ у пациентов с ИБС после ЧКВ может рассматриваться, как прогностический фактор повышенного риска МАСЕ, особенно в отношении сердечной недостаточности [53].

Гиперурикемия и артериальная гипертензия

Многочисленные данные подтверждают независимую от традиционных факторов риска связь между относительным риском развития АГ и высокими уровнями МК [54,55, 72-80]. ГУ давно признана независимым прогностическим фактором развития АГ. По данным эпидемиологических исследований было показано, что эта связь особенно выражена среди лиц молодого возраста, особенно детей и подростков. Экспериментальные исследования на крысах показали, что патофизиологический процесс развития АГ вследствие ГУ может включать две фазы: начальная фаза, которая обусловлена непосредственным действием МК и опосредована окислительным стрессом, воспалением, эндотелиальной дисфункцией и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и более поздняя фаза, которая уже не зависит от уровня МК и обусловлена гипертрофией стенки артерий, микроваскулярными изменениями почек и интерстициальным воспалением [56]. Этими возможными механизмами можно объяснить более выраженную взаимосвязь между ГУ и АГ у молодых лиц, и положительную динамику уровня АД на фоне снижения МК у подростков.

Определение прямой причинно-следственной связи между ГУ и АГ остается сложной задачей в виду наличия множества сопутствующих факторов. На данный момент исследования, подтверждающие эффективность уратснижающей терапии в уменьшении риска развития АГ, весьма малочисленны и неоднозначны. Тем не менее, данные крупного мета-анализа 18 РКИ подтвердили рост заболеваемости АГ на 13% при каждом увеличении уровня МК

на 1% [57]. А исследование PAMELA (Pressioni Arterioze Monitorate e Loro Associazioni) подтвердило, что увеличение МК на 1 мг/дл было связано со значительным увеличением риска развития АГ по данным самоконтроля АД и суточного мониторирования АД (отношение шансов [ОШ] 1,34, 95% ДИ 1,06-1,7, $p=0,015$; ОШ 1,29, 95% ДИ 1,05-1,57, $p=0,014$, соответственно) [54].

Лечение гиперурикемии

Изменение образа жизни

В настоящее время известны диетологические факторы способные оказывать неблагоприятное действие на пуриновый обмен, повышая уровень МК в крови. К ним относятся: бессолевая диета [58], потребление красного мяса, морепродуктов, алкоголя, напитков с содержанием сахара и фруктозы [59]. К известным факторам питания, понижающим уровень МК в сыворотке, относятся: кофе, молочные продукты, вишня и аскорбиновая кислота [60,61]. Диетологические факторы, оказывающие влияние на риск развития ГУ, представлены в таблице 1. Ряд исследований подтвердили, что снижение массы тела и регулярная физическая активность эффективно снижают концентрацию МК в сыворотке крови [62,63]. Поэтому для её контроля следует рекомендовать модификацию образа жизни, устранение гиподинамии, увеличение физической активности и нормализацию массы тела. К основным принципам диеты при ГУ относится ограничение потребления пуринов животного происхождения, морепродуктов, отказ от алкоголя и подслащенных сахаром и фруктозой напитков, введение в рацион регулярного употребления молока и молочных продуктов с низким содержанием жира, кофе и вишни кислых сортов [64]. Данные диетические мероприятия рекомендуются осуществлять на постоянной основе и неопределённо длительно.

Таблица 1. Факторы, связанные с питанием, оказывающие влияние на риск развития гиперурикемии [64]
Table 1. Dietary factors influencing to the risk of hyperuricemia [64]

| Факторы, повышающие риск | | | |
|---------------------------------|-----|-----|-------------|
| Мясо | ↑ПП | | ↓ВП |
| Рыба | ↑ПП | | |
| Сладкие напитки | | ↑ОП | ↓ВП |
| Сладкие фрукты и фруктовые соки | | ↑ОП | |
| Алкоголь | ↑ПП | ↑ОП | ↓ВП |
| Факторы, снижающие риск | | | |
| Овощи | | ↓ОП | ↑ВП |
| Обезжиренные молочные продукты | | | ↑ВП +ПВД |
| Кофе | | ↓ОП | |
| Витамин С | | | ↑ВП |
| Вишня | | | ↑ВП +ПВД |

Примечание: ПП – поступление пуринов, ОП – образование пуринов, ВП – выделение почками, ПВД – противовоспалительное действие

Note: PP – purine intake, OP – purine formation, VP – renal excretion, PVD – anti-inflammatory action

Лечение гиперурикемии и сердечно-сосудистые исходы

Аллопуринол продолжает оставаться препаратом первой линии уратснижающей терапии. Проанализирова-

но 24 рандомизированных клинических исследований в большинстве из которых, а именно в 19, были рекомендованы целевые уровни МК. В преобладающем большинстве исследований предложенный целевой уровень составлял 6,0 мг/дл (или 360 мкмоль/л), за исключением южноафриканских рекомендаций, которые ужесточили и предложили более низкий целевой уровень – 5,0 мг/дл (300 мкмоль/л) [65]. Однако важно в очередной раз отметить, что определение ГУ значительно варьирует в разных клинических исследованиях, что затрудняет сравнение и интерпретацию их результатов. Ингибиторы ксантиноксидазы являются препаратами первой линии при инициации уратснижающей терапии у пациентов с ГУ и высоким ССР. В России мы имеем в арсенале только два представителя данной группы – это аллопуринол и фебуксостат. Аллопуринол является препаратом первой линии уратснижающей терапии. Среди зарегистрированных ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол и фебуксостат) только у аллопуринола есть показание к применению «все формы ГУ, которые невозможно контролировать диетой». Фебуксостат назначается для лечения хронической ГУ при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в том числе в анамнезе). Таким образом, в настоящее время аллопуринол является единственным лекарственным препаратом, показанным для лечения бессимптомной ГУ. Необходимы дальнейшие исследования для определения долгосрочного влияния применения фебуксостата у пациентов высокого ССР.

Влияние аллопуринола на состояние функции почек. Давно известно, что терапия ингибиторами ксантиноксидазы может существенно улучшить функцию почек. Goisoeschea и соавт. отметили замедление прогрессирования ХБП и снижение частоты развития протеинурии в группе, где в произвольном порядке было назначено лечение ингибитором ксантиноксидазы или плацебо [66]. Другой мета-анализ подтвердил, что уратснижающая терапия снижает риск развития случаев почечной недостаточности и терминальной стадии болезни почек на 55% (ОР 0,45, 95% ДИ 0,31±0,64) и 41% (ОР 0,59, 95% ДИ 0,37±0,96), соответственно, по сравнению со стандартным лечением или плацебо [67]. Siu и др. сообщали о снижении уровня МК в сыворотке крови и сохранении функции почек у пациентов, получающих ингибитор ксантиноксидазы, через 12 месяцев [68]. Проведенный Sampson и др. мета-анализ 12 исследований (n=1187) с участием различных групп пациентов выявил улучшение почечной функции под воздействием уратснижающей терапии через один год, что проявлялось снижением уровня креатинина в сыворотке крови и увеличением расчетной СКФ [69]. В другом популяционном когортном исследовании (n=111 992) по изучению связи между ГУ и функцией почек у пациентов, получавших уратснижающую терапию и достигших уровня МК в сыворотке, составлявшего 6 мг/дл, отмечалось снижение частоты нежелательных исходов (снижение СКФ на 30% и более или развитие терминальной стадии почечной недостаточности) на 37% [70].

Как только факт прогрессирования ХБП становится очевидным, повреждение почек уже происходит. Лишать пациентов потенциальной возможности сохранить и улучшить их функцию почек в такой ситуации является неприемлемым [71]. У пациентов с повторяющимися приступами подагры урат-снижающая терапия должна быть

назначена в любом случае независимо от функции почек. Особенности назначения уратснижающей терапии пациентам с ХБП 3-5 стадии представлены в таблице 2.

Фебуксостат – в ожидании дальнейший клинических исследований

Фебуксостат является альтернативой аллопуринолу при недостаточной эффективности последнего или при непереносимости аллопуринола. У пациентов с ХБП 1-3 стадии коррекции дозы фебуксостата не требуется. Он оказывает более сильное ингибирование ксантиоксидазы и тем самым приводит к более выраженному снижению уровня МК, чем стандартные дозы аллопуринола. Однако в 2017 году появились данные о потенциальном сердечно-сосудистом риске на фоне применения фебуксостата, особенно у пациентов с исходно высоким сердечно-сосудистым риском (основано на крупномасштабном, рандомизированном исследовании CARES). С другой стороны, в исследовании FAST, результаты которого опубликованы в журнале Lancet, не получено подтверждения о более высоком сердечно-сосудистом риске у пациентов на терапии фебуксостатом. Этот вывод сделан, несмотря на то что в исследовании использовались более высокие дозировки препарата, чем в исследовании CARES. У 6128 пациентов частота основной комбинированной конечной точки (нефатальный ИМ, ОКС с положительными биомаркерами, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистая смерть) на фоне лечения фебуксостатом [1,72 события на 100 пациенто-лет] была не больше по сравнению с аллопуринолом [2,05 события на 100 пациенто-лет], скорректированный относительный риск 0,85 [95% ДИ 0,70-1,03], $p < 0,0001$ [68]. В редакционных комментариях Vardin T. и Richette P. обратили внимание на то, что у участников исследования CARES была более тяжелая подагра по сравнению с участниками исследования FAST. Кроме того, все участники исследования CARES были пациентами с ССЗ в отличие от участников исследования FAST, у которых лишь в 33,4% имели место ССЗ в анамнезе. При дополнительном анализе в этой подгруппе в исследовании FAST не было отмечено значимого увеличения показателей смертности. Однако обращает на себя внимание тот факт, что размер выборки был недостаточным, чтобы полноценно оценить риск терапии фебуксостатом у пациентов с ССЗ [67]. В ме-

таанализе 20 рандомизированных контролируемых исследований с применением фебуксостата у пациентов с ССЗ первичная конечная точка (МАСЕ) анализировалась лишь в 35% исследований. В целом данные по безопасности фебуксостата для сердечно-сосудистых исходов представлялись обнадеживающими. Однако проблемы с качеством доказательств были отмечены в 65% включенных исследований. Поэтому для решения вопроса о безопасности применения фебуксостата у пациентов с ССЗ необходимы дополнительные клинические исследования [73].

Урикозурические препараты

Снижение выведения почками МК является причиной как минимум 85-90% случаев как первичной, так и вторичной ГУ. Пациенты с относительно сниженной экскрецией МК являются потенциальными кандидатами для подобной терапии. Больным с мочекаменной болезнью не рекомендована подобная тактика лечения. Пробенецид, сульфинпиразон не эффективны у больных с тяжелой ХБП. Достоверных данных о преимуществах в отношении сердечно-сосудистого риска по сравнению с аллопуринолом получено не было. Бензбромарон может быть использован у больных с легкой и умеренной степенью снижения СКФ (клиренс креатинина 30-59 мл/мин).

Алгоритм ведения пациентов с гиперурикемией

ШАГ 1: Оценка уровня мочевой кислоты в сыворотке и соотношения мочевой кислоты к креатинину

Эксперты Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии рекомендуют измерять уровень МК в рамках скрининга пациентов как с АГ, так и с другими ССЗ [74,75]. Рекомендации в отношении оптимальных целевых уровней остаются неизменными: уровень МК должен составлять 6 мг/дл (360 мкмоль/л). Важно регулярно контролировать уровень МК и поддерживать его ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л). Однако, несмотря на отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, целесообразно рассмотреть целевой уровень МК менее 5 мг/дл (300 мкмоль/л) для пациентов с очень вы-

Таблица 2. Особенности назначения уратснижающей терапии при ХБП 3-5 стадии [72]

Table 2. Features of uric acid-lowering therapy in CKD stages 3-5 [72]

| Уратснижающий и другие препараты | Рекомендации для ХБП 3-5 стадий |
|----------------------------------|--|
| Аллопуринол | рСКФ > 30 мл/мин/1,73м ² : стартовая доза 100 мг/сут и меньше рСКФ < 30 мл/мин/1,73м ² : стартовая доза 50 мг/сут |
| Фебуксостат | Недостаточно данных для рСКФ < 30 мл/мин/1,73м ² |
| Колхицин | Не рекомендуется пациентам, уже получающим колхицин для профилактики рСКФ > 30 мл/мин/1,73м ² : коррекция дозы не требуется рСКФ < 30 мл/мин/1,73м ² : рассмотреть вопрос о снижении дозы; курс лечения не должен быть чаще, чем раз в 14 дней |
| НПВС | рСКФ 30-59 мл/мин/1,73м ² : использовать с осторожностью или избегать в зависимости от наличия поражения почек рСКФ < 30 мл/мин/1,73м ² : относительно противопоказаны |
| Глюкокортикоиды | Коррекция дозы при ХБП не требуется |
| АКТГ | Коррекция дозы при ХБП не требуется |
| Ингибиторы ИЛ-1 | рСКФ < 30 мл/мин/: для анакинры, средний клиренс плазмы – снижение на 70-75%, рассмотреть возможность снижения дозы до 100 мг через день; для канакинумаба, снижения дозы не требуется, хотя клинический опыт пока ограничен |

Примечание: рСКФ рассчитывается по формуле СКД-EPI, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, АКТГ – адренокортикотропный гормон, ИЛ-1 – интерлейкин-1, ХБП – хроническая болезнь почек

Note: eCKD is calculated using the CKD-EPI formula, NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs, ACTH – adrenocorticotropic hormone, IL-1 – interleukin-1, CKD – chronic kidney disease

соким сердечно-сосудистым риском, который определяется наличием как минимум двух из следующих состояний: АГ, СД, дислипидемия, ОНМК, ИМ, ХСН или ХБП. Учитывая полученные новые данные, у пациентов с ХБП рекомендовано определять соотношение МК к креатинину, что поможет оценить истинную экскрецию МК почками и степень прогрессирования заболевания почек.

ШАГ 2: Оценка сопутствующих заболеваний и принимаемой терапии

Необходимо оценить наличие сопутствующих заболеваний и лекарственных препаратов, которые могут косвенно влиять на уровень МК. Эффективное и своевременное лечение сопутствующих заболеваний, которые влияют на уровень МК, должно быть рекомендовано и рассматриваться как приоритетное направление терапии. К таким заболеваниям в первую очередь относятся АГ, СД, ССЗ, ХБП, а также другие представленные на рисунке 2 [76]. Необходимо оценить потенциальную пользу и вред сопутствующей терапии, в особенности препаратов, представленных в таблице 3, и рассмотреть возможность замены, если вред превышает пользу. В частности:

- диуретики, среди них гидрохлоротиазид и петлевые, переход от гидрохлоротиазида к альтернативным антигипертензивным препаратам, если это возможно;
- блокаторы рецепторов ангиотензина II, хотя лозартан является единственным антигипертензивным препа-

ратом, снижающим уровень МК [77], переход на лозартан с других блокаторов рецепторов ангиотензина II не рекомендуется;

- низкие дозы ацетилсалициловой кислоты – прекращение приёма низких доз в первичной профилактике ССЗ; прекращение приёма низких доз ацетилсалициловой кислоты у пациентов во вторичной сердечно-сосудистой профилактике не рекомендуется;
- препараты, снижающие уровень холестерина – переключение со статинов на фенофибрат не рекомендуется.

ШАГ 3: Изменение образа жизни

Среди наиболее значимых рекомендаций:

- соблюдение сбалансированного по питательным веществам режима питания с ограничением потребления продуктов, богатых пуринами – красного мяса, морепродуктов;
- обеспечение адекватного потребления воды;
- ограничение алкоголя – сокращение потребления или отказ от алкоголя, особенно пива и крепких спиртных напитков;
- контроль веса – снижение и поддержание нормального веса с помощью правильного питания и физической активности;
- сладкие безалкогольные напитки, фруктовые соки и богатые фруктозой продукты должны быть исключены из рациона;

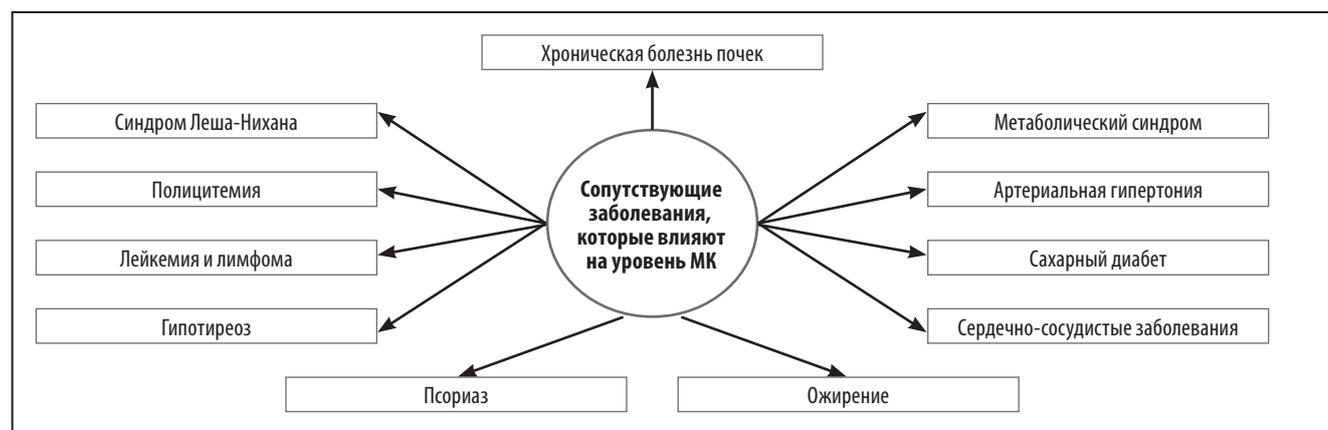


Рисунок 2. Сопутствующие заболевания, которые влияют на уровень МК в сыворотке крови [76]

Figure 2. Concurrent conditions that influence serum uric acid levels [76]

Таблица 3. Лекарственные средства, требующие особого внимания при лечении ГУ [76]

Table 3. Medications requiring special attention during the treatment of hyperuricemia [76]

| Препарат | Класс | Влияние на МК | Потенциальный механизм |
|--|----------------------------------|---------------|---|
| Петлевые диуретики, тиазидные диуретики, тиазидоподобные диуретики | Диуретики | ↑ | Взаимодействие с белками-переносчиками МК |
| Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты | НПВС | ↑ | Способствуют реабсорбции уратов |
| Никотиновая кислота | Витамин группы В | ↑ | Снижение экскреции МК с мочой |
| Циклоспорин | Иммуносупрессант | ↑ | Увеличение проксимальной реабсорбции МК в проксимальных канальцах, снижение СКФ вследствие вазоконстрикции афферентных артериол |
| Такролимус | Иммуносупрессант | ↑ | Не установлен |
| Леводopa | Противопаркинсоническое средство | ↑ | Не установлен |
| Этамбутол | Противотуберкулезный препарат | ↑ | Снижение экскреции МК |
| Пипразинамид | Противотуберкулезный препарат | ↑ | Вызывает реабсорбцию уратов канальцах; влияет на OAT2 и OAT10 |

- умеренное потребление белка – выбор нежирных источников белка и их умеренное потребление;
- постоянное употребление молока и молочных продуктов с низким содержанием жира;
- добавление кофе, вишни кислых сортов.

ШАГ 4: Терапия ингибиторами ксантиноксидазы

В рамках терапии первой линии для достижения целевых уровней МК рекомендованы препараты из группы ингибиторов ксантиноксидазы. Как упоминалось ранее, аллопуринол является препаратом выбора уратснижающей терапии в соответствии с большинством текущих рекомендаций.

Согласно рекомендациям терапевтическая доза аллопуринола составляет от 100 до 200 мг ежедневно при легкой степени ГУ, от 300 до 600 мг ежедневно при умеренной ГУ и от 700 до 900 мг ежедневно при тяжелой. Переносимость терапии аллопуринолом у большинства пациентов удовлетворительная. Риск возникновения побочных реакций, а в частности синдрома гиперчувствительности, зависит в первую очередь от начальной дозы препарата, а не от максимальной поддерживающей. Поэтому при инициации терапии аллопуринолом начальная доза должна составлять 100 мг с последующей эскалацией примерно один раз в 4 недели под контролем уровня МК. В рамках контроля безопасности терапии необходимо определение общего анализа крови, АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина с расчетом СКФ [78]. Доза аллопуринола должна титроваться до достижения целевого уровня МК [79]. Из-за почечной экскреции аллопуринола у пациентов с ХБП, нарушением функции почек может быть задержка выведения лекарственного средства и/или его метаболитов (оксипуринола) с последующим удлинением периода полураспада. По этой причине при ХБП выше 3 стадии, может быть целесообразным использование дозировок 50 мг в день и реже (таблица 4). Если аллопуринол используется у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, его следует вводить в дозе 300–400 мг сразу после диализа, но без дополнительных доз в другие дни [79].

ШАГ 5: Достижение и поддержание целевого уровня МК, длительность уратснижающей терапии

Аллопуринол

Около 40% пациентов с ГУ достигают целевых уровней с помощью монотерапии. Если цель не удается достичь, доза должна быть увеличена максимально до 900 мг или пациент должен быть переведен на бензбромарон или комбинированную терапию бензбромароном и аллопуринолом, за исключением пациентов с СКФ <30 мл/мин. Увеличение дозы должно быть постепенным. Нежелательные реакции в виде синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу и тяжелой кожной аллергической реакции в основном свя-

заны с высокими начальными дозами препарата. К другим факторам, способствующим развитию нежелательных реакций, относятся ХБП, использование диуретиков и наличие HLA-B*5801 [80,81]. В последнюю очередь можно рассмотреть применение фебуксостата.

Комбинированная терапия должна быть рассмотрена у пациентов, не достигших целевых уровней МК.

Лезинурад

Лезинурад является пероральным селективным ингибитором почечных транспортеров URAT1 и OAT4, которые увеличивают экскрецию МК и снижают уровни МК в крови. Доза 200 мг ежедневно рекомендуется в сочетании с ингибиторами ксантиноксидазы у пациентов, которые не достигают целевых уровней МК. Добавление лезинурада помогает повысить эффективность ингибиторов ксантиноксидазы и избежать применение последних в максимальных дозах [82]. Необходимо отметить, что применение лезинурада вместе с аллопуринолом представляет собой новый подход к лечению ГУ, особенно когда целевые уровни МК остаются недостижимыми на фоне монотерапии [83,84].

иНГЛТ-2

Точный механизм снижения МК ингибиторами натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 типа (иНГЛТ-2) остается до конца неясным, но большинство исследователей предполагают, что это происходит за счет увеличения экскреции МК с мочой. Хотя клинические данные, подтверждающие эту гипотезу ограничены, исследования на животных и *in vitro* дали определенную информацию для лучшего понимания этого эффекта. В частности, исследования на здоровых добровольцах, получавших лузеоглифлозин, продемонстрировали снижение МК после однократной дозы с отрицательной корреляцией между МК и выделением МК с мочой. Выделение МК с мочой также было положительно связано с выделением d-глюкозы с мочой и концентрацией иНГЛТ-2. У пациентов с СД 2 типа, принимавших тофоглифлозин, концентрация МК достигала самого низкого уровня через 4 недели терапии с последующим выходом на плато. Эмпаглифлозин и лузеоглифлозин, обладают самым выраженным действием в снижении уровня МК среди представителей своей группы, что некоторые эксперты связывают с их высокой селективностью к SGLT2/SGLT1 [85]. В метаанализе 43 рандомизированных контролируемых исследований, как у пациентов с СД 2 типа [–31,48 мкмоль/л; 95% доверительный интервал (ДИ): от –37,35 до –25,60], так и у пациентов без СД 2 типа (–91,38 мкмоль/л; 95% ДИ: от –126,53 до –56,24) на терапии иНГЛТ-2 наблюдались достоверно более низкие уровни МК по сравнению с плацебо. Эта динамика наблюдалась при применении различных представителей группы иНГЛТ-2 [86].

Таблица 4. Назначение аллопуринола при ХБП [87]

Table 4. Prescribing allopurinol in chronic kidney disease [87]

| Уровень СКФ, мл/мин/1,73 м ² | Рекомендуемая начальная доза аллопуринола |
|---|---|
| 30-60 | 50 мг в день |
| 15-30 | 50 мг через день |
| 5-15 | 50 мг 2 раза в неделю |
| <5 | 50 мг 1 раз в неделю |

Продолжительность терапии

При достижении стабильного целевого уровня МК необходимо продолжить терапию неопределенно долго, применяя те дозы уратснижающей терапии, на которых достигнута цель. Мониторинг уровня МК должен осуществляться 2 раза в год.

Аспекты, требующие дальнейших исследований

В первую очередь, может потребоваться пересмотр целевых уровней МК, особенно в свете результатов исследования URRAH, которые определили новые пороговые значения ГУ и оптимизировали алгоритмы для оценки общего сердечно-сосудистого риска. Это подчеркивает необходимость в постоянном уточнении подходов к лечению ГУ. Во-вторых, наличие ХБП и повышение уровня креатинина в сыворотке крови вносят дополнительные сложности в лечение пациентов с ГУ. Частое сочетание ХБП и ГУ требует индивидуального подхода в лечении с определением препарата выбора уратснижающей терапии и безопасных доз с целью минимизации потенциальных неблагоприятных эффектов на функцию почек. Рекомендован регулярный мониторинг уровня креатинина крови с расчётом СКФ. Несмотря на отсутствие явных клинических симптомов при ГУ, необходимо учитывать потенциальные преимущества уратснижающей терапии в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые рекомендации

1. Распространенность и осведомленность:

- ГУ встречается у 20% пациентов, и её распространенность продолжает увеличиваться;
- все пациенты с ГУ должны быть осведомлены о факторах риска развития ГУ и её связи с сопутствующими заболеваниями и сердечно-сосудистым риском;
- всем пациентам необходимо безотлагательно внедрять мероприятия по изменению образа жизни, модификации диеты, снижению веса, а также информировать о строгом выполнении полученных рекомендаций, в том числе по лечению.

2. Коррекция ГУ:

- как пациенты, так и врачи всех специальностей (особенно врачи первичного звена, кардиологи и пульмонологи) должны стремиться к достижению и поддержанию целевых уровней МК не более 6 мг/дл (360 мкмоль/л) на протяжении всей жизни;
- целевой уровень МК менее 5 мг/дл (300 мкмоль/л) следует поддерживать пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском.

3. Выбор лекарственных препаратов при инициации терапии:

- как упоминалось ранее, аллопуринол рекомендуется в качестве препарата первой линии уратснижающей терапии;
- рекомендуемая терапевтическая доза варьируется в зависимости от тяжести ГУ:
 - от 100 до 200 мг в день при легкой степени (6-8 мг/дл),

- от 300 до 600 мг в день для пациентов при умеренной степени (8-10 мг/дл),
- от 700 до 900 мг в день при тяжелой степени (>10 мг/дл).

4. Настороженность с фебуксостатом:

- у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском фебуксостат должен назначаться с осторожностью, учитывая его возможное негативное влияние на прогноз у данной категории пациентов.

5. Индивидуальная дозировка и последующий мониторинг:

- дозировка ингибиторов ксантиноксидазы должна титроваться до достижения целевого уровня МК;
- после достижения целевых уровней МК необходимо продолжать принимать терапию и контролировать уровень МК два раза в год.

6. Комбинированная терапия:

- если целевые уровни МК не достигнуты на фоне монотерапии, может быть рассмотрена комбинированная терапия аллопуринолом с урикозурическими препаратами или лезинурадом;
- иНГЛТ-2 могут снижать уровень МК и потенциально использоваться в лечении ГУ, однако требуются дальнейшие исследования в этой области.

В заключении необходимо отметить, что эффективное лечение ГУ требует многопрофильного подхода с акцентом на информированность пациента, персонализированные стратегии лечения и регулярный мониторинг его эффективности.

Алгоритм ведения пациентов с гиперурикемией

| | |
|--------------|--|
| Шаг 1 | Оценить уровень МК в сыворотке крови Считать высоким уровень МК ≥ 6 мг/дл (360 мкмоль/л) или МК ≥ 5 мг/дл (300 мкмоль/л) при высоком СС риске* |
| Шаг 2 | Оценить наличие сопутствующих заболеваний и принимаемой терапии По возможности исключить лекарственные средства, повышающие уровень МК |
| Шаг 3 | Рекомендовать изменение образа жизни, регулярную физическую активность и контроль массы тела Информировать о приверженности к долгосрочному лечению |
| Шаг 4 | Начать терапию аллопуринолом с начальной дозы 100-200 мг ежедневно, с последующей титрацией до 300-600 мг ежедневно до достижения целевых уровней < 6 мг/дл (360 мкмоль/л) или МК < 5 мг/дл (300 мкмоль/л) при высоком СС риске* В особых случаях рассмотреть максимальную дозу 900 мг в день |
| Шаг 5 | Достичь целевых уровней МК и продолжать терапию в тех же дозах, не прекращая лечение, с контролем уровня МК два раза в год В особых случаях рассмотреть комбинированную терапию* |

Примечание:

* при наличии как минимум двух из следующих состояний: АГ, СД, дислипидемия, поражение органов-мишеней или предшествующие ССЗ

** если целевые уровни МК не достигнуты, рассмотреть стратегию комбинированной терапии аллопуринол + урикозурический препарат/лезинурад.

Note:

* if at least two of the following conditions are present: hypertension, diabetes, dyslipidemia, target organ damage or pre-existing cardiovascular disease

** if target uric acid levels are not achieved, consider a combination therapy strategy of allopurinol + uricosuric drug/lesinurad.

Список литературы/References:

- 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. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.4.190686> [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Kislyak O.A. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. Systemic Hypertension. 2019;16(4):8-21. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.4.190686>]
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: 2022. Системные гипертензии. 2022;19(1):5-22. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-5-22> [Irina E. Chazova, Yuliya V. Zhernakova, Oksana A. Kislyak, et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment: 2022. Systemic Hypertension. 2022;19(1):5-22. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-5-22>]
- Bannasch D., Safra N., Young A., et al. Mutations in the SLC2A9 gene cause hyperuricosuria and hyperuricemia in the dog. *PLoS Genet.* 2008;4(11):e1000246. indexed in Pubmed: 18989453. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000246>
- Bobulescu I.A., Moe O.W. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012;19(6):358-371. indexed in Pubmed: 23089270. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2012.07.009>
- Nigam SK, Bush KT, Martovetsky G, et al. The organic anion transporter (OAT) family: a systems biology perspective. *Physiol Rev.* 2015;95(1):83-123. indexed in Pubmed: 25540139. <https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2013>
- Zhu Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3136-3141. indexed in Pubmed: 21800283. <https://doi.org/10.1002/art.30520>
- Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K., et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the united states and decadal trends: the national health and nutrition examination survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):991-999. <https://doi.org/10.1002/art.40807>, indexed in Pubmed: 30618180.
- Centola M., Maloberti A., Castini D., et al. Impact of admission serum uric acid levels on in-hospital outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Eur J Intern Med.* 2020;82:62-67. indexed in Pubmed: 32709548. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.07.013>
- Maloberti A., Bossi I., Tassistro E., et al. Uric acid in chronic coronary syndromes: Relationship with coronary artery disease severity and left ventricular diastolic parameter. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(5):1501-1508. indexed in Pubmed: 33810962. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.01.023>
- Maloberti A., Qualliu E., Occhi L., et al. Hyperuricemia prevalence in healthy subjects and its relationship with cardiovascular target organ damage. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(1):178-185. indexed in Pubmed: 32994122. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.08.015>
- Piao W., Zhao L., Yang Y., et al. The prevalence of hyperuricemia and its correlates among adults in China: results from CNHS 2015-2017. *Nutrients.* 2022;14(19). indexed in Pubmed: 36235748. <https://doi.org/10.3390/nu14194095>
- 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):153-159. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159> [Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonov G.V., et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(2):153-159. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159>]
- Шальнова С.А., Имаева А.Э., Куценко В.А. и др. Гиперурикемия и артериальная гипертензия у лиц трудоспособного возраста: результаты популяционного исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(95):3783. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3783> [Shalnova S.A., Imayeva A.E., Kutsenko V.A., et al. Hyperuricemia and hypertension in working-age people: results of a population study. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(95):3783. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3783>]
- Kuwabara M., Hisatome I., Ae R., et al. Hyperuricemia, A new cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2025;35(3):103796. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2024.103796>
- Niskanen L.K., Laaksonen D.E., Nyssönen 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):1546-1551. indexed in Pubmed: 15277287. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.14.1546>
- Desideri G., Virdis A., Casiglia E., et al. Exploration into uric acid and cardiovascular disease: uric acid right for heART health (URRAH) project, a study protocol for a retrospective observational study. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018;25(2):197-202. indexed in Pubmed:29427170. <https://doi.org/10.1007/s40292-018-0250-7>
- Virdis 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):302-308, indexed in Pubmed: 31813345. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643>
- Muesan M.L., Salvetti M., Virdis A., et al. Serum uric acid, predicts heart failure in a large Italian cohort: search for a cut-off value the Uric Acid Right for heART Health study. *J Hypertens.* 2021;39(1):62-69. indexed in Pubmed: 32694342. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002589>
- Casiglia E., Tikhonoff V., Virdis A., et al. Serum uric acid and fatal myocardial infarction: The URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) study. *J Hypertens.* 2020;38(3):412-419. indexed in Pubmed: 31644519. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002287>
- Tikhonoff V., Casiglia E., Spinella P., et al. Identification of a plausible serum uric acid cut-off value as prognostic marker of stroke: the Uric Acid Right for Heart Health (URRAH) study. *J Hum Hypertens.* 2022;36(11):976-982. indexed in Pubmed: 34588603. <https://doi.org/10.1038/s41371-021-00613-5>
- Lurbe E., Torro M.I., Alvarez-Pitti J., et al. Uric acid is linked to cardiometabolic risk factors in overweight and obese youths. *J Hypertens.* 2018;36(9):1840-6. indexed in Pubmed: 29916994. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001814>
- Xu X., Hu J., Song M., et al. Hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2017;17(18):1:27. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0433-1>
- Juraschek S.P., Kovell L.C., Miller E.R. et al. Association of kidney disease with prevalent gout in the United States in 1988-1994 and 2007-2010. *Semin Arthritis Rheum* 2013;42(6):551-61. indexed in Pubmed: 23312548. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.09.009>
- Jing J., Kielstein J.T., Schultheis U.T. et al. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(4):613-621. indexed in Pubmed: 25395390. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu352>
- Johnson R.J., Nakagawa T., Jalal D. et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(9):2221-8. indexed in Pubmed: 23543594. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft029>
- Миронова О.Ю. Гиперурикемия и поражение почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Терапевтический архив. 2022;94(12):1426-1430. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.12.201999> [Mironova OI. Hyperuricemia and kidney damage in patients with cardiovascular disease: A review. *Terapevticheskiy arkhiv* 2023;94(12):1426-1430. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.12.201999>]
- Nashar K., Fried L.F. Hyperuricemia and the progression of chronic kidney disease: is uric acid a marker or an independent risk factor? *Adv Chronic Kidney Dis* 2012;19:386-391 <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2012.05.004>
- Feig D.I., Madero M., Jalal D.I., et al. Uric acid and the origins of hypertension. *J Pediatr* 2013; 162:896-902. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.12.078>
- Borghi C., Rosei E.A., Bardin T. et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens* 2015;33(9):1729-41. indexed in Pubmed: 26136207. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000701>
- Hsu C.Y., Iribarren C., McCulloch C.E. et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med* 2009; 169(4):342-50. indexed in Pubmed: 19237717. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.605>
- Villegas R., Xiang Y.B., Elasy T., et al. Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: the Shanghai Men's Health Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22(5):409-416. indexed in Pubmed: 21277179. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.07.012>
- Исайкина М.А., Исайкина О.Ю., Трушина О.Ю. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. Чем опасна «безопасная» болезнь? Патогенез сердечно-сосудистых осложнений. Лечащий Врач. 2025;2(28):13-20. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.002> [Isaikina M.A., Isaikina O.Yu., Trushina O.Yu. Metabolically associated fatty liver disease. What is the danger of a "safe" disease? Pathogenesis of cardiovascular complications. *Lechaschi Vrach.* 2025;2(28):13-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.002>]
- Sanchez-Lozada L.G., Andres-Hernando A., Garcia-Arroyo F.E., et al. Uric acid activates aldose reductase and the polyol pathway for endogenous fructose and fat production causing development of fatty liver in rats. *J Biol Chem.* 2019;294(11):4272-4281. indexed in Pubmed: 30651350. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.006158>
- Choi Y.J., Shin H.S., Choi H.S., et al. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes. *Lab Invest.* 2014;94(10):1114-1125. indexed in Pubmed: 25111690. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2014.98>
- Jang T.Y., Yeh M.L., Huang C.I., et al. Association of hyperuricemia with disease severity in chronic hepatitis C patients. *PLoS One.* 2018;13(11):e0207043. indexed in Pubmed: 30395654. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207043>
- Petta S., Macaluso F.S., Camm. C. et al. Hyperuricemia: another metabolic feature affecting the severity of chronic hepatitis because of HCV infection. *Liver Int.* 2012;32(9):1443-1450. indexed in Pubmed: 22764879. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02842.x>
- Jang T.Y., Huang C.I., Yeh M.L., et al. Improvement of hyperuricemia in chronic hepatitis C patients receiving directly acting antiviral agents. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(3):473-481. indexed in Pubmed: 31414504. <https://doi.org/10.1111/jgh.14835>
- Yen P.-C., Chou Y.-T., Li C.-H., Sun Z.-J., Wu C.-H., Chang Y.-F., Lu F.-H., Yang Y.-C., Chang C.-J., Wu J.-S. Hyperuricemia Is Associated with Significant Liver Fibrosis in Subjects with Nonalcoholic Fatty Liver Disease, but Not in Subjects without It. *Journal of Clinical Medicine.* 2022;11(5):1445. <https://doi.org/10.3390/jcm11051445>
- Yang X., Tian X., Chen S., et al. Early onset of hyperuricemia is associated with the risk of nonalcoholic fatty liver disease across life course. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2024;34:2740-2748. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2024.07.022>
- Yu C., Ding C., Yu C. et al. Decoding the fatty liver-hyperuricemia link in the obese and nonobese hypertensive patients: insights from a cohort study. *Sci Rep.* 2024 Nov 27;14(1):29525. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-80895-0>
- Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension]. *Kardiol Pol.* 2019;77(2):71-159. indexed in Pubmed:30816983. <https://doi.org/10.5603/KP.2019.0018>
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии 2019;16(1):6-31 <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179> [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2019;16(1):6-31 (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>]
- Muszyński P., Dąbrowski E.J., Paślowska M., et al. Hyperuricemia as a risk factor in hypertension among patients with very high cardiovascular risk. *Healthcare (Base).* 2023 Sep 3;11(17):2460. indexed in Pubmed: 37685494. <https://doi.org/10.3390/healthcare11172460>
- Saito Y., Tanaka A., Node K., et al. Uric acid and cardiovascular disease: a clinical review. *J Cardiol.* 2021;78(1):51-57. indexed in Pubmed: 33388217. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2020.12.013>
- Borghi C., Agabiti-Rosei E., Johnson R.J., et al. Hyperuricemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med.* 2020;80:1-11. indexed in Pubmed: 32739239. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.07.006>
- Moshkovits Y., Tiosano S., Kaplan A., et al. Serum uric acid significantly improves the accuracy of cardiovascular risk score models. *Eur J Prev Cardiol.* 2023;30(7):524-532. indexed in Pubmed: 36378558. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac275>
- Obrzycki E., Feber J., Brzezińska G., et al. Evolution of isolated systolic hypertension with normal central blood pressure in adolescents-prospective study. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(2):361-371. indexed in Pubmed:32880746. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04731-z>
- Wang A., Tian X., Wu S., et al. Metabolic factors mediate the association between serum uric acid to serum creatinine ratio and cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(23):e023054. indexed in Pubmed: 34779219. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023054>
- Maloberti A., Biolcati M., Ruzzenenti G., et al. The role of uric acid in acute and chronic coronary syndromes. *J Clin Med.* 2021;10(20). indexed in Pubmed:34682873. <https://doi.org/10.3390/jcm10204750>
- Wheeler J.G., Juzwishin K.D., Eiriksdottir G., et al. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med.* 2005;2(3):e76. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020076>
- Mackenzie I.S., Ford I., Walker A., et al. Multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded end

- point trial of the efficacy of allopurinol therapy in improving cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease: protocol of the ALL-HEART study. *BMJ Open*. 2016;6(9):e013774. indexed in Pubmed: 27609859. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013774>
52. Mackenzie L., Hawkey C., Ford I., et al. Allopurinol versus usual care in UK patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-end-point trial. *Lancet*. 2022;400(10359):1195-1205. indexed in Pubmed: 36216006. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01657-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01657-9)
 53. Akashi N., Kuwabara M., Matoba T., et al. Hyperuricemia predicts increased cardiovascular events in patients with chronic coronary syndrome after percutaneous coronary intervention: A nationwide cohort study from Japan. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1062894. indexed in Pubmed: 36704454. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1062894>
 54. Bombelli M., Ronchi I., Volpe M., et al. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens*. 2014;32(6):1237-1244. indexed in Pubmed: 24675682. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000161>
 55. Блинова Н.В., Чазова И.Е. Гиперурикемия и артериальная гипертензия: взаимосвязи и риски. Лечебное дело. 2021;1:45-51. EDN OAYZDW. <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12290> [Blinova N.V., Chazova I.E. Hyperuricemia and arterial hypertension: relationships and risks. *General Medicine*. 2021;1:45-51. (In Russ.) EDN OAYZDW. <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12290>]
 56. Cheng Y.B., Li Y. Hyperuricemia: Does It Matter for the Progression From Prehypertension to Hypertension? *Hypertension*. 2018;71(1):66-67. indexed in Pubmed: 29203631. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10443>
 57. Grayson P.C., Kim S.Y., LaValley M., et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(1):102-110. indexed in Pubmed: 20824805. <https://doi.org/10.1002/acr.20344>
 58. Fotherby M.D., Potter J.F. Metabolic and orthostatic blood pressure responses to a low-sodium diet in elderly hypertensives. *J Hum Hypertens* 1997;11(6):361-366. indexed in Pubmed: 9249230. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000436>
 59. Singh J.A., Reddy S.G., Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(2):192-202. indexed in Pubmed: 21285714. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283438e13>
 60. Jacob R.A., Spinuzzi G.M., Simon V.A. et al. Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women. *J Nutr* 2003;133(6):1826-9. indexed in Pubmed: 12771324. <https://doi.org/10.1093/jn/133.6.1826>
 61. Schlesinger N. Dietary factors and hyperuricaemia. *Curr Pharm Des* 2005;11(32):4133-4138. indexed in Pubmed: 16375734. <https://doi.org/10.2174/138161205774913273>
 62. Richette P., Poitou C., Manivet P. et al. Weight Loss, Xanthine Oxidase, and Serum Urate Levels: A Prospective Longitudinal Study of Obese Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68(7):1036-1042. indexed in Pubmed: 26844534. <https://doi.org/10.1002/acr.22798>
 63. Chen J.H., Wen C.P., Wu S.B. et al. Attenuating the mortality risk of high serum uric acid: the role of physical activity underused. *Ann Rheum Dis* 2015;74(11):2034-2042. indexed in Pubmed: 25053714. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205312>
 64. Стародубова А.В., Чазова И.Е., Тутельян В.А., и соавт. Евразийские клинические рекомендации по питанию при сердечно-сосудистых заболеваниях (2024). Евразийский кардиологический журнал. 25 ноября 2024;(4):6-66. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-4-6-66> [Starodubova A.V., Chazova I.E., Tutelyan V.A., et al. Eurasian clinical practice guidelines for dietary management of cardiovascular diseases (2024). *Eurasian heart journal*. 2024;(4):6-67. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-4-6-66>]
 65. Li Q., Li X., Wang J., et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open*. 2019;9(8):e026677. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026677>
 66. Goicoechea M., Garcia-Marina R. Hiperuricemia en pacientes con enfermedad renal crónica: ¿cuándo y con qué tratar? *Nefrología* 2025;501334. (In Spanish) <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2025.501334>
 67. Bardin T., Richette P. FAST: new look at the febuxostat safety profile. *Lancet*. 2020;396(10264):1704-1705. indexed in Pubmed: 33181079. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32343-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32343-6)
 68. Mackenzie I.S., Ford I., Nuki G., et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;396(10264):1745-1757. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32343-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32343-0)
 69. White W.B., Saag K.G., Becker M.A., et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200-1210. indexed in Pubmed: 29527974. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710895>
 70. Keenan R.T., Pillinger M.H. Febuxostat: A new agent for lowering serum urate. *Drugs of Today*. 2009;45(4):247. <https://doi.org/10.1358/dot.2009.045.004.1354217>
 71. Миронова О.Ю., Фомин В.В. Гиперурикемия у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией и чрескожные коронарные вмешательства. *Consilium Medicum*. 2020;22(12):20-22. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.12.200555> [Mironova O.Iu., Fomin V.V. Hyperuricemia in patients with stable coronary artery disease and arterial hypertension and percutaneous coronary interventions. *Consilium Medicum*. 2020;22(12):20-22. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.12.200555>]
 72. Kielstein J.T., Pontremoli R., Burnier M. Management of Hyperuricemia in Patients with Chronic Kidney Disease: a Focus on Renal Protection. *Curr Hypertens Rep* 2020;22:102. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01116-3>
 73. Ghossan R., Aitisha Tabesh O., Fayad F., Richette P., Bardin T. Cardiovascular Safety of Febuxostat in Patients With Gout or Hyperuricemia: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Clin Rheumatol*. 2024;30(2):e46-e53. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000002045>
 74. Чазова И.Е., Чихладзе Н.М., Блинова Н.В. и соавт. Клинические рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) и Евразийской Ассоциации Кардиологов (ЕАК) по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2024). Системные гипертензии. 25 декабря 2024;21(4):5-109. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-4-5-109> [Chazova I.E., Chikhladze N.M., Blinova N.V., et al. Clinical guidelines of the Russian Federation Medical Society on Arterial Hypertension (RSH) and the Eurasian Association of Cardiologists (EAC) for the diagnosis and treatment of arterial hypertension (2024). *Systemic Hypertension*. December 25, 2024;21(4):5-109. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-4-5-109>]
 75. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2024 Jan 1;42(1):194. <https://doi.org/10.1097/HJH.00000000000003621>
 76. Borghi C., Domienik-Karłowicz J., Tykarski A., et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2023 update. *Cardiol J*. 2024;31(1):1-14. <https://doi.org/10.5603/cj.98254>
 77. Matsumura K, Arima H, Tominaga M, et al. Effect of losartan on serum uric acid in hypertension treated with a diuretic: the COMFORT study. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(3):192-196. indexed in Pubmed: 25051056. <https://doi.org/10.3109/10641963.2014.933968>
 78. Stamp L.K., et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2529-36. <https://doi.org/10.1002/art.34488>
 79. Richette P., Doherty M., Pascual E., et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42. indexed in Pubmed: 27457514. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>
 80. Hande K.R., Noone R.M., Stone W.J. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 1984;76(1):47-56. indexed in Pubmed: 6691361. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90743-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90743-5)
 81. Hershfield M.S., Callaghan J.T., Tassaneeyakul W., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;93(2):153-158. indexed in Pubmed: 233232549. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.209>
 82. Deeks E.D. Lesinurad: a review in hyperuricaemia of gout. *Drugs Aging*. 2017;34(5):401-410. indexed in Pubmed: 28425024. <https://doi.org/10.1007/s40266-017-0461-y>
 83. Pérez-Ruiz F., Jansen T., Tausche A.K., et al. Efficacy and safety of lesinurad for the treatment of hyperuricemia in gout. *Drugs Context*. 2019;8:212581. indexed in Pubmed: 31191704. <https://doi.org/10.7573/dic.212581>
 84. Saag K.G., Fitz-Patrick D., Kopicko J., et al. Lesinurad combined with allopurinol: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with an inadequate response to standard-of-care allopurinol (a us-based study). *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(1):203-212. indexed in Pubmed: 27564409. <https://doi.org/10.1002/art.39840>
 85. Kochanowska A., Rusztyn P., Szczerkowska K., et al. Sodium-Glucose cotransporter 2 inhibitors to decrease the uric acid concentration—a novel mechanism of action. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(7):268. indexed in Pubmed: 37504524. <https://doi.org/10.3390/jcdd10070268>
 86. Yip A.S.Y., Leong S., Teo Y.H., et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on serum urate levels in patients with and without diabetes: a systematic review and meta-regression of 43 randomized controlled trials. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:20406223221083509. indexed in Pubmed: 35342538. <https://doi.org/10.1177/20406223221083509>
 87. De Becker B, Borghi C, Burnier M, van de Borne P. Uric acid and hypertension: a focused review and practical recommendations. *J Hypertens*. 2019 May;37(5):878-883. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001980>