

Редакционная статья

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

И.Е. Чазова¹, Ю.В. Жернакова¹, О.А. Кисляк², С.В. Недогода³, В.И. Подзолков⁴, Е.В. Ощепкова¹, И.В. Медведева⁵, О.Ю. Миронова⁴, Н.В. Блинова¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;³ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;⁵ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

✉c34h@yandex.ru

Аннотация

Значительное количество эпидемиологических исследований продемонстрировало, что гиперурикемия в высокой степени связана с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек и сахарного диабета, в связи с чем необходимо повышенное внимание к мониторингу уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов не только с точки зрения ревматических болезней, но также и в отношении снижения сердечно-сосудистого и почечного риска. Эксперты Европейского общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии включили в рутинные тесты измерение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови у больных артериальной гипертензией. Важным шагом на пути улучшения контроля гиперурикемии в клинической практике являются повышение осведомленности о гиперурикемии как о факторе риска сердечно-сосудистых заболеваний, разработка алгоритма ведения больных с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском, повышение приверженности рекомендациям. Снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, достигнутое посредством лечения пациентов уратснижающими препаратами, главным образом ингибитором ксантинооксидазы, связано с улучшением контроля артериального давления и уменьшением частоты нежелательных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: гиперурикемия, мочевая кислота, фактор риска, сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертензия, ингибитор ксантинооксидазы, аллопуринол.

Для цитирования: 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

Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment

[Editorial]

Irina E. Chazova¹, Juliya V. Zhernakova¹, Oksana A. Kisliak², Sergey V. Nedogoda³, Valery I. Podzolkov⁴, Elena V. Oshchepkova¹, Irina V. Medvedeva⁵, Olga Yu. Mironova⁴, Nataliya V. Blinova¹¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;³Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;⁵Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

✉c34h@yandex.ru

For citation: Chazova I.E., Zhernakova Ju.V., Kisliak O.A. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. Systemic Hypertension. 2019; 16 (4): 8–21.

DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686

Abstract

Substantial amount of epidemiologic studies showed that hyperuricemia is highly associated with cardiovascular disorders, chronic renal disease, and diabetes mellitus development risk. This fact shows necessity of increased focus on uric acid level in serum not only in relation to rheumatic disorders but also in relation to cardiovascular and renal risk. European Society of Cardiology and Russian Arterial Hypertension Society experts included tests on uric acid level serum concentration in routine tests for hypertensive patients. Important steps in increase of hyperuricemia control in clinical practice are increase of awareness as a risk factor of cardiovascular disorders, development of risk management algorithm for patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk, and increase of treatment adherence. Decrease of uric acid level in serum achieved after treatment with urate decreasing therapy mostly with xanthine oxidase inhibitor is associated with improvement of blood pressure control and decrease of cardiovascular adverse events frequency.

Key words: hyperuricemia, uric acid, risk factor, cardiovascular risk, arterial hypertension, xanthine oxidase inhibitor, allopurinol.

1. Эпидемиология гиперурикемии и подагры

Среди самых важных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как возраст, наследственность, ожирение, гиперхолестеринемия, курение, рассматривают и гиперурикемию. Ряд обновленных европейских и американских рекомендаций выделит гиперурикемию в качестве независимого фактора сердечно-сосудистого риска (2016 г.) [1–5]. Первые упоминания о роли мочевой кислоты (МК) в развитии артериальной гипертензии (АГ) относятся еще к концу XIX в. [6]. В 1909 г. Н. Nuchard описал взаимосвязь между почечным артериосклерозом и хронической гиперурикемией [7]. Настоящий интерес к связи гиперурикемии с наиболее распространенными ССЗ, такими как АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий, заговорили в 1950-х годах, однако данные о природе связи между повышенным уровнем МК и патологией сердечно-сосудистой системы достаточно противоречивы.

Вместе с тем гиперурикемия остается основным фактором в патогенезе подагры, которая отмечается у 3–6% мужчин и 1–2% женщин в странах Запада. Во многих исследованиях и реестрах, в том числе в ходе крупномасштабного Framingham study и Normative Aging study, проводившихся в США, продемонстрирована прямая зависимость между уровнем МК в сыворотке крови и риском развития подагры [8]. Исследование Национальной программы проверки здоровья и питания США (The United States National Health and Nutrition Examination Survey IV – NHANES) установило, что распространенность подагры составляет 3,9% (5,9% у мужчин, 2% у женщин), а распространенность гиперурикемии – 21,4% (21,2 и 21,6% у мужчин и женщин соответственно) [9]. Кроме того, данные свидетельствуют о достоверном увеличении распространенности гиперурикемии в США за десятилетие между NHANES III (1988–1994 гг.) и NHANES IV (2007–2008 гг.) с 19,1 до 21,4% [10]. За последние десятилетия распространенность ги-

перурикемии существенно увеличилась во всем мире. Японское исследование также установило последовательный рост распространенности гиперурикемии в течение 10 лет [11]. Прогрессирующее повышение уровня МК может быть связано с возрастающей распространенностью избыточной массы тела и ожирения, а также увеличением потребления продуктов, богатых пуринами, и алкоголя [12, 13]. В метаанализе, опубликованном В. Liu и соавт., сообщалось, что общая распространенность гиперурикемии в 59 исследованиях, проведенных в Китае за последние годы и отобранных для метаанализа, составила 21,6% для мужчин и 8,6% для женщин [14]. Пр продемонстрировано, что риск гиперурикемии увеличивался у мужчин после 30 лет, а у женщин – после 50. Преобладание распространенности гиперурикемии среди мужчин показано и в других исследованиях [15]. В упомянутом японском исследовании гиперурикемия у мужчин встречалась в 4 раза чаще, чем у женщин [14].

В России, по данным исследования Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации (ЭСССЕ РФ), распространенность гиперурикемии составляет 16,8% (по общепринятому критерию, учитывающему гендерные различия для мужчин и женщин) и 9,8% по унифицированному критерию ($\text{МК} > 416,5$ мкмоль/л при среднем значении $298,0 \pm 0,7$ мкмоль/л). Авторы также отмечают значительное преобладание гиперурикемии среди мужчин по сравнению с женщинами (в 2 раза, а по унифицированному критерию – даже в 5 раз). Имеется зависимость выраженности гиперурикемии от возраста, которая увеличивается от 14,7% в молодом возрасте до 20,5% в возрасте 55–64 лет [16]. Таким образом, бремя гиперурикемии значительно возросло за последние десятилетия, что может быть обусловлено быстрым экономическим развитием, изменением пищевых привычек и образа жизни [15, 17]. На уровни МК влияет заимствование западного образа жизни уроженцами других стран и носителями других культур вместе с изменением социально-экономического положения при переселении в страны Запада, а также переезд из сельской местности в города [18, 19]. Примечательно, что уровни МК в сыворотке крови выше в субпопуляциях лиц, подверженных высокому риску ССЗ, в том числе у женщин в постменопаузе, пациентов с АГ, ожирением и хронической болезнью почек (ХБП).

2. Физиология и патофизиология обмена МК

Значения МК, отделяющие норму от гиперурикемии, достаточно условны. Обычно нормальные уровни МК в сыворотке крови составляют менее 6 мг/дл (выше 360 мкмоль/л) для женщин и менее 7 мг/дл (выше 400 мкмоль/л) для мужчин. Однако эти значения могут быть подвержены влиянию различных факторов, таких как: раса (у темнокожего населения более высокая концентрация МК), пол (уровень МК выше у мужчин), постоянное потребление продуктов, содержащих повышенное количество пуринов (красное мясо, морепродукты, алкоголь) [3, 20–23].

МК является слабой органической кислотой, образующейся в процессе утилизации отходов метаболизма пуринов. Синтез пуринов в организме происходит в цитозоле большинства клеток человека, за исключением эритроцитов, полиморфноядерных лейкоцитов, и частично клеток мозга, их потребность в пуринах обеспечивается за счет их синтеза в клетках печени. Ключевым ферментом является фосфорибозил-пирофосфат-синтаза, под действием которого через ряд стадий из инозинмонофосфата образуются аденозинтрифосфат (АТФ) и гуанозинтрифосфат (ГТФ). По мере выполнения своей функции АТФ и ГТФ подвергаются разрушению, при этом из АТФ образуется гипоксантин, а из ГТФ – гуанин, именно они выступают в роли метаболитических предшественников МК. Эти азотистые основания окисляются до ксантина, который в дальнейшем подвергается окислительной трансформации в МК. Ключевым ферментом на этой стадии служит фермент ксантиноксидаза. Однако часть клеток, не имея возможности

синтезировать достаточное количество пуринов *de novo*, адаптировалась регенерировать пурины из продуктов их распада. Особый фермент гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансфераза способен восстанавливать гипоксантин и гуанин до инозинмонофосфата и обеспечивать тем самым ресинтез АТФ и ГТФ. Таким образом, повышение образования МК, приводящее к подагре и другим метаболическим расстройствам, может быть следствием:

а) резкого повышения активности фосфорибозил-пирофосфат-синтазы – при этом во много раз увеличивается синтез пуринов и, следовательно, их распад;

б) утраты активности гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы – при этом нарушается ресинтез пуринов из гипоксантина и гуанина, и они способны только окисляться с образованием МК.

Приблизительно 95% МК выделяется в мочу путем фильтрации в клубочках почек, однако почти вся МК в последующем подвергается обратной реабсорбции под воздействием переносчика уратов (URAT-1) и переносчиков органических анионов (OATs) в проксимальных отделах канальца. Затем она вновь секретируется в дистальных канальцах в мочу, и далее 80% кислоты окончательно реабсорбируется в кровь, а 20% выводится с мочой. Данные последних лет указывают, что в большинстве случаев гиперурикемия при подагре связана, скорее, с недостаточной экскрецией, чем с избыточной продукцией МК. Всего за сутки экскретируется 300–600 мг ($1,8$ – $3,6$ ммоль) МК.

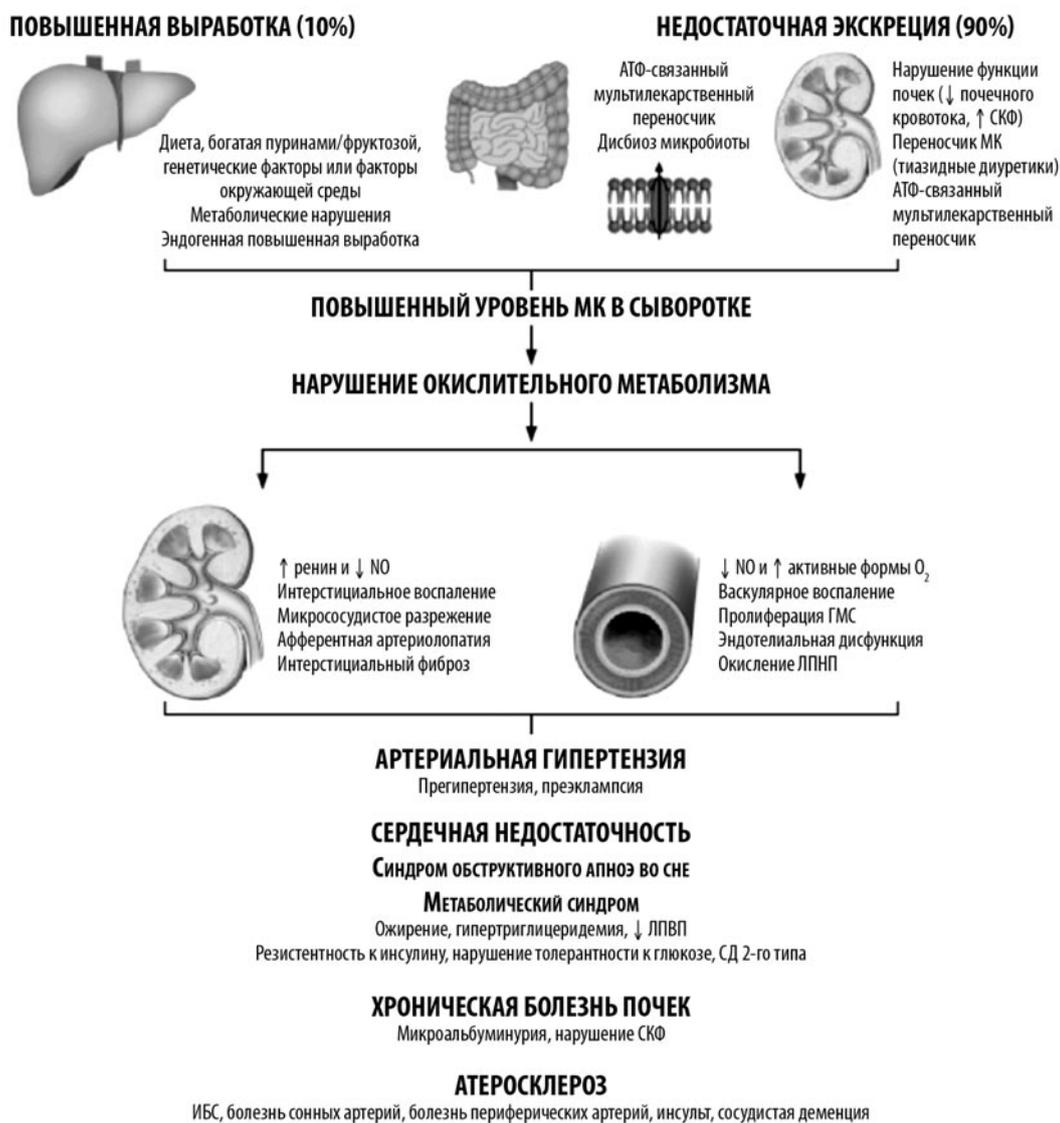
Естественный механизм дальнейшего распада МК невозможен из-за отсутствия человеческой уриказы (человекообразные утратили экспрессию кодирования гена, поэтому они не могут превращать МК в аллантаин) [24]. Таким образом, именно почки могут играть ключевую роль в процессе недостаточной экскреции МК.

Физиологически МК имеет двойной эффект, потому что она действует как антиоксидант на внеклеточном уровне и как прооксидант внутриклеточно [20, 22]. Антиоксидантная роль МК установлена относительно недавно. Показано, что ее повышенный уровень в плазме может давать антиоксидантный эффект, поскольку в утилизации свободных радикалов помимо других неферментных антиоксидантов (токоферолов, ретиноидов, аскорбиновой кислоты, хелатов железа и меди, глутатиона, цистеина, протеинов плазмы, селена) участвует и МК [25, 26]. В. Ames и соавт. (1981 г.) предложили гипотезу, согласно которой гиперурикемия, являясь звеном сложного процесса биологической регуляции, выполняет протективную функцию, при этом МК выступает как «ловушка» (scavenger) свободных радикалов [27]. Ее физиологическая роль в этом процессе заключается в антиоксидантных свойствах, способствующих удалению свободных радикалов [26], что в целом защищает клеточную ДНК от повреждения [28–31]. Проокислительный эффект обусловлен действием фермента ксантиноксидазы, в ходе ксантиноксидазной реакции возможна генерация супероксид-аниона – активатора перекисного окисления липидов. МК может быть медиатором свободнорадикальных реакций с пероксидом, что сопровождается окислением адреналина, стимуляцией высвобождения провоспалительных цитокинов и уменьшением синтеза оксида азота (NO) путем снижения активности NO-синтазы, что в конечном итоге приводит к увеличению оксидативного стресса и апоптоза [1, 23, 32].

2.1. Связь гиперурикемии с подагрой

В физиологическом диапазоне рН МК – это моноурат натрия, при увеличении его концентрации или уменьшении растворимости происходит накопление МК и ее кислотных солей (уратов) в органах и тканях (развитие мочекаменной болезни, отложение тофусов) [22]. Образование кристаллов моноурата натрия *in vitro* происходит при концентрации МК в сыворотке крови, составляющей 6,8 мг/дл и выше (при температуре 37°C), или при 6,0 мг/дл (при температуре 35°C) и рН 7,0. В периферических суставах этот процесс может происходить при

Патофизиологические аспекты гиперурикемии и ее влияние на ССЗ и заболевания почек.
Hyperuricemia pathophysiological aspects and its influence on cardiovascular and renal disorders.



Примечание. ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

более низких концентрациях МК в сыворотке крови, значениях pH и температуре тела. Рассасывание подагрических отложений происходит, когда уровень МК в сыворотке крови составляет менее 5 мг/дл [33]. Впоследствии воспалительная реакция на накопленные кристаллы выражается в клинических симптомах подагры [34].

Несмотря на то что наличие гиперурикемии является существенным фактором для образования кристаллов, подагра развивается не у всех лиц с гиперурикемией, а именно у 2–36%, по данным исследований с 5–10-летним периодом наблюдения [35, 36], т.е. обнаружения гиперурикемии недостаточно для диагностики подагры. Напротив, N. Schlesinger и соавт. [37] зафиксировали «совершенно» нормальный уровень МК в сыворотке (6 мг/дл и ниже) у 14% пациентов, страдающих от острых приступов подагры. Примечательно, что развитие подагры маловероятно у пациентов с низким уровнем МК в сыворотке крови, даже при возникновении эпизодов острого артрита [38], что указывает на более сложную зависимость между уровнями МК и развитием подагры и требует пересмотра ранее существовавшей концепции [39]. Обнаружение кристаллов моноурата натрия в суставной жидкости или

аспиратах тофусов является «золотым стандартом» достоверного диагноза подагры, по мнению экспертов [40].

Поскольку в патогенезе подагры участвуют различные механизмы, клиническая картина носит неоднородный характер. Сюда входят причина повышения уровня МК в сыворотке крови, процесс образования и роста кристаллов и последующее воспаление, активируемое кристаллами моноурата натрия. Действительно, в развитии подагры можно различить 3 клинические стадии:

I. Острый подагрический артрит.

II. Межприступная подагра и рецидивирующий подагрический артрит.

III. Хроническая тофусная подагра.

Диагноз острого подагрического артрита основывается на диагностических критериях S. Wallace и соавт. (1977 г.), одобренных Всемирной организацией здравоохранения (2000 г.):

I. Наличие характерных кристаллов моноурата натрия в суставной жидкости.

II. Наличие тофусов, содержащих кристаллические ураты, подтвержденные химически или поляризационной микроскопией.

III. Наличие 6 из 12 клинических, лабораторных и рентгенологических признаков:

1. Максимальное воспаление сустава уже в 1-е сутки.
2. Более чем одна острая атака артрита в анамнезе.
3. Monoартикулярный характер артрита.
4. Гиперемия кожи над пораженным суставом.
5. Воспаление и боль, локализованные в I плюснефаланговом суставе.
6. Асимметричное воспаление плюснефалангового сустава.
7. Одностороннее поражение суставов свода стопы.
8. Узелковые образования, подозрительные на тофусы.
9. Гиперурикемия.
10. Асимметричное воспаление суставов.
11. Обнаружение на рентгенограммах субкортикальных кист без эрозий.
12. Отсутствие микроорганизмов в культуре суставной жидкости [41].

2.2. Связь гиперурикемии с ССЗ

Большое число исследований подтверждает связь гиперурикемии с ССЗ и заболеваниями почек. Несомненно, что ключевую роль в определении стратегии ведения пациентов с гиперурикемией играет наличие того или иного сопутствующего заболевания.

По мнению ряда экспертов, в основе связи гиперурикемии с ССЗ лежит проокислительный эффект МК. Усиление активности фермента ксантиноксидазы, сопровождающееся образованием активных форм кислорода в виде побочных продуктов, может быть триггером эндотелиальной дисфункции (например, посредством уменьшения выработки NO эндотелием), в том числе коронарных артерий [42, 43]. Эндотелиальная дисфункция способствует развитию АГ и повреждению органов-мишеней. Циркулирующая и связанная с эндотелием ксантиноксидаза экспрессируется в ишемических тканях. Таким образом, повышенные уровни МК в сыворотке крови нарушают окислительный метаболизм, стимулируя ренин-ангиотензиновую систему, и ингибируют высвобождение эндотелиального NO.

Это способствует почечной вазоконстрикции, повреждению афферентных артериол клубочков почек и развитию перманентной натрий-чувствительной АГ [44, 45]. Стойкое сужение сосудов почек может способствовать развитию артериосклероза и вносить вклад в развитие эссенциальной АГ. Во многих экспериментальных исследованиях МК индуцировала пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов (ГМС), воспалительные процессы, окислительный стресс и как следствие – локальную активность ренин-ангиотензиновой системы [46–48]. Независимо от существования АГ повышение уровня МК в сыворотке крови оказывает влияние на клетки эндотелия и ГМС, приводя к развитию микрососудистого повреждения почек [47, 49, 50]. С одной стороны, повреждение афферентных артериол клубочков почек приводит к нарушению почечного ауторегуляторного ответа и развитию клубочковой гипертензии. С другой стороны, у пациентов с сахарным диабетом (СД) повышенные уровни МК в сыворотке крови являются хорошо известным прогностическим фактором микроальбуминурии и почечной дисфункции [51, 52], связанной с нарушением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [53].

Наконец, доклинические исследования поддерживают гипотезу о том, что и эндотелиальная дисфункция, и воспалительные, и окислительные изменения в адипоцитах остаются ключевыми факторами, вызывающими метаболический синдром (МС) [54]. В ходе некоторых исследований сообщалось о связи между уровнями МК в сыворотке крови с ожирением и резистентностью к инсулину. Как следствие, предположено, что МК может являться компонентом МС [55]. Несмотря на то что МК оказывает воспалительное и проокислительное действие на гладкомышечные клетки сосудов и адипоциты, при некоторых неврологических заболеваниях, например при

рассеянном склерозе и болезни Паркинсона, она может действовать как антиоксидант, оказывая защитное действие. Многие эксперты уделяют первоочередное внимание слабо-выраженному системному воспалению, окислительной активности ксантиноксидазы и тем неблагоприятным эффектам, которые они оказывают [56], однако весь механизм связи гиперурикемии с ССЗ и почечными заболеваниями полностью не выяснен. Установлено, что больные, страдающие синдромом обструктивного апноэ во сне, являются группой высокого риска развития подагры, особенно в первый год после установки диагноза [57]. Сочетание ожирения, АГ и приема диуретиков ведет к увеличению риска развития подагры в 2 раза [58].

3. Влияние генетических и внешних факторов на развитие гиперурикемии

Немаловажную роль в развитии гиперурикемии оказывают генетические факторы и факторы окружающей среды [59]. В исследованиях, в ходе которых изучалась фенотипическая связь между близнецами, сообщалось о наследовании уровней МК в сыворотке крови и экскреции уратов, установлено, что их частота составляет 43–73 и 46–96% соответственно [59, 60]. Наиболее изученными являются генетические механизмы, ответственные за экскрецию уратов. В 2002 г. открыт основной переносчик, посредством которого осуществляется реабсорбция уратов, – URAT1 (urate-anion transporter), входящий в семейство OATs (organic anion transporters) и кодируемый геном SLC22A12. Менее изученными остаются механизмы, влияющие на секрецию МК. Нарушение ее секреции связано с изменениями АТФ-зависимого насоса, мутации гена MRP4, кодирующего образование уромодулина (белка Тамма–Хорсфалла, гена ABSG2). Точный механизм, посредством которого уромодулин влияет на секрецию уратов, пока неизвестен, возможно, это связано с увеличением реабсорбции натрия в проксимальных каналах [61].

В настоящее время связь генетических факторов с развитием подагры вследствие гиперурикемии по-прежнему является недостаточно ясной. В первую очередь распознаны гены, кодирующие белки, вовлеченные в инфламмосомный путь. Некоторые NOD-подобные рецепторы распознают не только сигналы проникновения инфекции в клетку, но и так называемые немикробные сигналы опасности. При связывании лиганда они образуют большие цитоплазматические комплексы, инфламмосомы, которые обеспечивают протеолитическую активацию провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1 β и ИЛ-18. NALP3 инфламмосомы (NOD-, LRR- и пиринсодержащий домен 3), связаны с некоторыми аутовоспалительными нарушениями, в том числе подагрой, при которой происходит активация NLRP3 кристаллами МК, мутации гена NLRP3 сопровождаются неконтролируемой активацией инфламмосомы. Генетический эффект, опосредованный генами, кодирующими гликолиз, так же как взаимодействие между генами и факторами окружающей среды, такими как диуретики, алкоголь и прочие, уже изучены. Примечательно, что полногеномное и целевое секвенирование выявило специфические для популяции и пенетрантные генетические варианты, которые дали представление о патогенезе подагры, а также возможность прогнозировать вероятность ответа на терапию, влияющую на уровни МК [62]. Эти достижения открывают возможности для индивидуализированного лечения пациентов. Генетические данные могут предоставить информацию о прогнозе у пациентов, страдающих гиперурикемией, и помочь клиницистам в выборе и подборе доз уратснижающей терапии, а также рекомендаций по изменению образа жизни.

Кроме того, уровень МК в сыворотке крови может быть связан с диетой и приемом лекарственных препаратов, а именно пробенецида, бензбромарона и сульфинпиразона, ингибиторов ксантиноксидазы аллопуринола и фебуксостата, антигипертензивных, холестеринснижающих пре-

Таблица 1. Влияние лекарственных препаратов на уровни МК в сыворотке крови [4]

Table 1. Influence of medications on uric acid serum levels [4]

Ацетилсалициловая кислота	↑ (в низких дозах) ↓ (в высоких дозах)
Клопидогрел	↔
Тикагрелор	↑
β-Адреноблокаторы (пропранолол, атенолол, метопролол, тимолол)	↑
ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II	↔
Лозартан	↓
Диуретики (петлевые диуретики, тиазидные диуретики, амилорид, триамтерен, спиронолактон, эплеренон)	↑
α-Адреноблокаторы	↔
Амлодипин	↔
Фенофибраты	↓
Аторвастатин	↓
Симвастатин	↔
Гипогликемические препараты	
Ингибиторы SGLT2	↓

Примечание. ↑ – повышение; ↓ – понижение; SGLT2 – натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа.

Note. ↑ – increase; ↓ – decrease.

Таблица 2. Заболевания и состояния, ассоциированные с гиперурикемией

Table 2. Conditions and disorders associated with hyperuricemia

Чрезмерное потребление алкоголя, отравление свинцом
Нарушения липидного обмена, модифицируемые факторы риска ИБС/инсульта
Применение лекарственных препаратов, повышающих уровни МК в сыворотке
Ожирение
МС, СД 2-го типа
Мочекаменная болезнь, уролитиаз в анамнезе
ХБП
АГ

паратов, стероидов, некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов и антибиотиков, а также небольших доз ацетилсалициловой кислоты и тиазидов (табл. 1). Известно, что высокое потребление мяса, морепродуктов, фруктозы, алкоголя и натрия ведет к увеличению уровней МК в сыворотке.

4. Гиперурикемия как фактор риска ССЗ и их исход

МК остается конечным продуктом катаболизма пуринов и считается независимым фактором развития широкого спектра микро- и макрососудистых заболеваний: АГ [63], МС [64, 65], ИБС [66], СД [67], нарушений мозгового кровообращения [68, 69] и ХБП (см. рисунок) [70], а также других ССЗ [71, 72], и, наоборот, эти сопутствующие заболевания увеличивают частоту развития гиперурикемии [39].

Как отмечалось выше, риск образования кристаллов моноурата натрия возрастает, когда концентрация МК в сыворотке крови составляет больше 6,8 мг/дл [73]. Это индуцирует локализованные воспалительные реакции в суставах и соединительной ткани [74], что приводит к развитию подагры у 36% пациентов с гиперурикемией в течение 5–10 лет [35, 36]. Однако в ходе нескольких исследований сообщалось о связи между уровнями МК в сыворотке крови и ССЗ у пациентов не только с достаточно высоким уровнем гиперурикемии, но также и при уровнях МК в диапазоне от нормальных до высоких значений, т.е. при уровне выше 5,2–5,5 мг/дл [75–77]. Сле-

Таблица 3. Распространенность сопутствующих заболеваний, связанных с гиперурикемией и подагрой, по результатам NHANES за 2007–2008 гг.

Table 3. Occurrence of comorbid disorders associated with hyperuricemia and gout according to NHANES study results in 2007–2008

Сопутствующие заболевания	Гиперурикемия	
	Подагра, распространенность, % (95% ДИ)	Отсутствие подагры, распространенность, % (95% ДИ)
АГ	77,7 (66,6–88,8)	47,2 (43,0–51,4)
ХБП стадии ≥2	71,8 (61,3–82,3)	70,4 (62,8–78,0)
Ожирение ИМТ≥30 кг/м ²	55,6 (45,5–65,7)	54,2 (49,0–59,4)
СД 2-го типа	26,9 (9,7–44,1)	12,2 (8,7–15,6)
ХБП стадии ≥3	22,6 (14,0–31,2)	17,4 (13,2–21,5)
Мочекаменная болезнь	20,2 (10,3–30,2)	11,6 (8,9–14,3)
Инсульт	11,8 (0,4–23,1)	5,1 (3,6–6,7)
ХСН	11,7 (6,1–17,4)	4,5 (3,4–5,5)
ИМ	11,6 (4,5–18,7)	4,5 (3,3–5,6)

дует отметить, что, поскольку высокая концентрация МК в сыворотке крови ассоциирована с маркерами воспаления, а именно с С-реактивным белком и количеством нейтрофилов, воспаление, по-видимому, является одним из основных механизмов связи между гиперурикемией и ССЗ и заболеваниями почек [39].

Большое количество данных подтверждает участие гиперурикемии в прогрессировании ССЗ, СД, нарушений липидного обмена и заболеваний почек [41, 78, 79], указывая на то, что повышенные уровни МК являются индикатором высокого сердечно-сосудистого риска [80, 81]. Поэтому ведение пациентов с такими заболеваниями должно непременно включать оценку уровня МК в сыворотке крови (табл. 2) [39, 82–84].

По результатам исследования NHANES 2007–2008 гг., которое включало 5707 участников в возрасте от 20 лет и старше, АГ диагностирована у 74% пациентов, ХБП – у 71%, ожирение (индекс массы тела – ИМТ≥30 кг/м²) – у 53%, СД 2-го типа – у 26%, уролитиаз – у 24%, инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе – у 14%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – у 11%, 10% пациентов перенесли инсульт [10]. Указанные заболевания чаще отмечались у пациентов с гиперурикемией, чем у больных без нее (табл. 3). В группе пациентов с уровнем МК в сыворотке крови выше 10 мг/дл хронические заболевания имели 86% пациентов, из них АГ выявлена у 66%, ожирение – у 65%, ХСН и СД 2-го типа – у 33%, ИМ в анамнезе имели 23%, и 12% пациентов в прошлом перенесли инсульт.

4.1. Связь гиперурикемии с АГ

Как известно, у большинства пациентов с гиперурикемией/подагрой, страдающих АГ, повреждение почек может быть обусловлено прогрессирующим атеросклерозом, гломеруло-склерозом, интерстициальным фиброзом, связанным с отложением кристаллов уратов [85]. Существует теория, считающая гиперурикемию при АГ результатом нарушения экскреции уратов и канальцевой секреции [86] в результате снижения почечного кровотока [87], сопровождающегося нарушением доставки уратов на участки канальцевой секреции в перитубулярном пространстве. Тем не менее последние доклинические и клинические исследования последовательно поддерживают гипотезу о том, что, напротив, повышенные уровни МК в сыворотке крови могут привести к АГ [46, 67, 88–99]. Примечательно, что гиперурикемия чаще отмечается при эссенциальной АГ, чем при АГ «белого халата» или вторичной АГ [18]. Кроме того, она достаточно часто встречается у пациентов с высоким нормальным уровнем АД и больных с микроальбуминурией [51, 100].

Существует большая доказательная база, свидетельствующая о связи между относительным риском (ОР) АГ и высокими уровнями МК независимо от традиционных факторов риска [94, 97, 101–107]. Примечательно, что связь между высоким уровнем МК в сыворотке, АГ и ССЗ сильнее у женщин, молодых пациентов и больных с немногочисленными факторами сердечно-сосудистого риска [39]. При проведении масштабного метаанализа, включавшего 18 исследований (n=55 607), P. Grayson и соавт. [101] подтвердили, что при каждом увеличении уровня МК в сыворотке крови на 1% частота возникновения впервые выявленной АГ возрастает на 13%. M. Kuwabara и соавт. [79] в ходе проведения ретроспективного когортного исследования (n=3584) сообщили, что уровни МК в сыворотке крови являются мощным предиктором трансформации предгипертензии в АГ. Кумулятивная частота развития АГ у лиц с предгипертензией за 5 лет составила 25,3%, а кумулятивная частота возникновения АГ у лиц с гиперурикемией (n=726) была значимо выше, чем у лиц без гиперурикемии (30,7% vs 24,0%; $p < 0,01$). В ходе исследования Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) 2045 участников подвергались комплексной оценке сердечно-сосудистого риска, которая включала уровни МК в сыворотке крови, метаболические, почечные и антропометрические переменные, индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), а также измерение клинического артериального давления (АД), при помощи суточного мониторирования АД (СМАД) и самоконтроля АД. Мониторинг пациентов проводили в среднем на протяжении 16 лет. При последующем наблюдении пациентов с впервые выявленной АГ или пациентов после назначения антигипертензивной терапии повышение уровня МК в сыворотке крови на 1 мг/дл ассоциировано со значимым увеличением риска развития АГ по данным СМАД или самоконтроля АД (отношение шансов – ОШ 1,34, 95% доверительный интервал – ДИ 1,06–1,7; $p=0,015$; ОШ 1,29, 95% ДИ 1,05–1,57; $p=0,014$ соответственно) [102]. Следует отметить, что это было первое исследование, включившее измерение уровней МК в сыворотке крови в факторы оценки общего сердечно-сосудистого риска [79].

4.2. Связь гиперурикемии с ХБП

Первые данные о возможной причинной роли уровней МК в сыворотке крови в отношении ХБП подтверждены в ходе масштабных исследований, включая NHANES и немецкое исследование ХБП (GCKD) [108, 109]. Данные из немецкого регистра подтвердили наличие подагры у 24,3% пациентов с ХБП. Распространенность подагры была существенно выше у больных с расчетной СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², чем у пациентов с расчетной СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² [94]. Метаанализ, в который включены 18 проспективных исследований (n=431 000), показал, что гиперурикемия является прогностическим маркером возникновения ХБП и снижения СКФ [110]. Действительно, гиперурикемия играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ХБП. Она остается независимым фактором прогрессирования ХБП даже после поправки на классические сопутствующие заболевания, такие как АГ, протеинурия и дислипидемия. Эта связь подтверждена при IgA-нефропатии, диабетической нефропатии, трансплантации почки и аутосомно-доминантной поликистозе почек [111–114]. Следует отметить, что у пациентов с нормальной АД, нормальной функцией почек 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 у мужчин, 5,0 мг/дл – у женщин [115].

Поскольку патогенез гиперурикемии является сложным и описано множество противоречивых факторов, влияющих на ХБП, вопрос о том, что стоит на первом месте, остается открытым [110]. Стоит отметить, что АГ может вызывать ХБП и как следствие – снижение функции почек. Кроме того, терапия диуретиками может существенно увеличить уровни МК в сыворотке крови. Однако исследования, проведенные на суб-

популяциях здоровых субъектов, обнаружили четкую связь между уровнями МК в сыворотке и ХБП при длительном наблюдении [70, 116].

4.3. Связь гиперурикемии с риском ИМ и инсульта

Е. Krishnan и соавт. подтвердили независимую связь между гиперурикемией и риском острого ИМ. Примечательно, что подагрический артрит ассоциирован с повышенным риском острого ИМ, который не мог быть объяснен его хорошо известными связями с другими сопутствующими заболеваниями, такими как нарушение функции почек, МС, классическими факторами риска и терапией диуретиками. Эти результаты послужили толчком к проведению дополнительных исследований, в которых уровень МК в сыворотке и нелеченая подагра выступили в качестве независимых прогностических маркеров смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с недавно перенесенным острым ИМ [117].

В Роттердамском исследовании (n=4385) с участием пациентов без ИМ в анамнезе высокий уровень МК в сыворотке ассоциирован с долговременным риском ИМ и инсульта [ОР с поправкой на пол и возраст (95% ДИ)] при самых высоких значениях в сравнении с самыми низкими значениями МК в сыворотке: 1,68 (1,24–2,27) – для ССЗ, 1,87 (1,12–3,13) – ИМ, 1,57 (1,11–2,22) – инсультов, 1,77 (1,10–2,83) – ишемического инсульта и 1,68 (0,68–4,15) – геморрагического инсульта [118]. M. Tscharrke и соавт. [119] предполагают наличие независимой связи гиперурикемии с отдаленными тяжелыми сердечно-сосудистыми нежелательными явлениями (МАСЕ), включая смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, ИМ и инсульт у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству. У больных с гиперурикемией был в 1,6 раза более высокий ОР сердечно-сосудистой смертности ($p=0,005$) и в 1,5 раза выше риск ИМ ($p=0,032$) [119]. В небольшом исследовании (n=140) распространенность умеренно-тяжелого кальциноза коронарных артерий при ИБС была выше у пациентов с повышенным уровнем МК в сыворотке крови и бессимптомным отложением кристаллов моноурата натрия, чем у пациентов с нормальными или повышенным уровнем МК в сыворотке без таких отложений [120].

В ходе анализа крупного шведского регистра (n=417 734) оказалось, что умеренное повышение уровня МК ассоциировалось с увеличением частоты острого ИМ, инсульта и застойной сердечной недостаточности у лиц среднего возраста без предшествующих ССЗ [121]. Наконец, уровень МК в сыворотке был положительно связан с наличием ($p=0,0001$), количеством ($p=0,001$), размером ($p=0,001$) и локализацией лакунарных инфарктов в базальных ганглиях ($p=0,038$), белом веществе головного мозга ($p < 0,0001$) и варолиевом мосту ($p=0,0156$). Примечательно, что частота возникновения лакунарных инфарктов увеличивалась, начиная с уровня МК 5,7 мг/дл [122]. Гиперурикемия способна существенно повысить риск инсульта даже у пациентов с низким риском мерцательной аритмии и, таким образом, может представлять собой независимый фактор риска инсультов.

4.4. Связь гиперурикемии с сердечно-сосудистой смертностью

В исследовании NHANES III представлены данные о повышении риска смерти от всех причин и смерти по причине сердечно-сосудистой патологии у пациентов с повышенным уровнем МК в сыворотке крови. Связь оставалась значимой даже после поправки на различные факторы, включая демографические данные и сопутствующие заболевания [123]. В исследовании PAMELA пациенты из общей выборки были подвергнуты тщательной оценке сердечно-сосудистого риска, включая электрокардиографию, измерение АД, в том числе при помощи СМАД. Результаты анализа дали основание предполагать, что пороговый уровень МК в сыворотке крови для прогнозирования риска, продемонстрировавший наилучший

компромисс между чувствительностью и специфичностью, составил 5,4 мг/дл в отношении сердечно-сосудистой смертности и 4,9 мг/дл в отношении смертности от всех причин [102]. Данные из PreCIS (Preventive Cardiology Information System) указывают на то, что при каждом повышении уровня МК на 1 мг/дл отмечается повышение риска смерти на 39%. Даже после поправки показателей на возраст, пол, массу тела, ИМТ, окружность талии, АД, ССЗ в анамнезе, показатели расчетной СКФ, уровни холестерина фракций и глюкозы в плазме, статус курения и потребления алкоголя уровень МК в сыворотке сохранял свою прогностическую значимость (ОР 1,26, 95% ДИ 1,15–1,38; $p < 0,001$). Следует отметить, что связь имела место независимо от того, принимал ли пациент диуретики или нет.

Примечательно, что уровни МК в сыворотке крови значительно улучшали прогностическую точность модели, которая включала факторы оценки Фремингемского исследования, компоненты МС и уровень фибриногена [124]. В группе из 51 297 пациентов мужского пола, включенных в Health Professionals Follow-Up Study, более высокий риск смерти от всех причин наблюдался у тех пациентов, которые страдали подагрой. Любопытно отметить, что среди мужчин без ИБС в анамнезе повышение риска смерти было в основном обусловлено повышением риска сердечно-сосудистой смертности. Кроме того, у мужчин с подагрой был более высокий риск нефатального ИМ (ОР 1,59, 95% ДИ 1,04–2,41) [125], чем у мужчин без подагры. Более масштабное тайваньское исследование, включавшее 354 110 лиц без подагры, продемонстрировало высокий риск смерти от ССЗ и всех причин у пациентов как с высокими, так и с низкими уровнями МК [126]. Однако более высокий риск смерти отмечался у пациентов с высоким уровнем МК и сердечной недостаточностью [127]. Масштабный ретроспективный анализ пациентов с симптомной сердечной недостаточностью показал, что гиперурикемия была значимо связана с увеличением случаев развития сердечной недостаточности и смерти [128].

5. Лечение гиперурикемии

Стратегия контроля: целевые уровни МК в сыворотке крови

Основная задача терапии заключается в снижении уровня МК в сыворотке крови. Эксперты Европейского общества кардиологов и эксперты Российского медицинского общества по артериальной гипертензии включили в рутинные тесты измерение концентрации МК в сыворотке крови [4, 5].

Согласно существующим рекомендациям и руководствам оптимальный целевой уровень МК в сыворотке крови на терапии должен составлять менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л). Таким образом, концентрацию МК в сыворотке крови следует контролировать и поддерживать на уровне, составляющем менее 6 мг/дл [129]. Это соответствует рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR) от 2012 г., в которых уратснижающая терапия показана пациентам с гиперурикемией и клиническими проявлениями подагры, целевой уровень МК в сыворотке рекомендовано поддерживать ниже 360 мкмоль/л (6 мг/дл) для всех пациентов, проходящих уратснижающую терапию [130]. Британское общество ревматологов рекомендует целевой уровень МК в сыворотке крови, составляющий менее 5 мг/дл для всех пациентов с подагрой [131]. В рекомендациях Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) обращается внимание, что целевой уровень МК на терапии должен быть ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л), а для пациентов с тяжелым течением заболевания (тофусы, хроническая артропатия, частые обострения) – ниже 5 мг/дл (300 мкмоль/л) [129].

Следует отметить, что и в ходе исследования РАМЕЛА обоснован уровень МК в сыворотке, составляющий приблизительно 5 мг/дл для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Таким образом, существующие на сегодняшний день данные позволяют считать целевым уровнем МК в сыворотке крови, составляющий менее 5 мг/дл для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, включающим не менее

2 из следующих факторов риска: АГ, СД, дислипидемию, недавно перенесенный инсульт или ИМ, ХБП, – и менее 6 мг/дл для пациентов, у которых не отмечаются указанные факторы риска. Для обоснования этого мнения по-прежнему необходимо проведение большого количества рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

При оптимизации стратегии ведения пациентов с гиперурикемией следует уделять большое внимание основным препаратам, назначаемым по поводу сопутствующих заболеваний, которые могут существенно повлиять на уровень МК в сыворотке (см. табл. 1). В частности, поскольку большое количество опубликованных данных подтверждает, что гиперурикемия сопутствует целому ряду микро- и макрососудистых заболеваний, включая АГ [39], МС [65], ХБП [70] и другие ССЗ, а эти сопутствующие заболевания увеличивают частоту возникновения гиперурикемии [39], лечение таких заболеваний и состояний должно быть неотъемлемой частью тактики ведения больных с гиперурикемией (см. табл. 2).

Важным шагом на пути улучшения лечения гиперурикемии/подагры в клинической практике являются улучшение приверженности рекомендациям, повышение осведомленности о гиперурикемии и связанных с ней сопутствующих заболеваниях, побуждение к специфическому мониторингу и терапии этих заболеваний, а также создание многопрофильных групп оптимальной стратегии диагностики и лечения.

5.1. Изменения образа жизни

Доказано, что следующие диетические факторы оказывают неблагоприятное воздействие на уровень МК в сыворотке крови: бессолевая диета [132], потребление красного мяса, морепродуктов, фруктозы и напитков с содержанием сахара или алкоголя [133]. К известным диетическим факторам, понижающим уровень МК в сыворотке крови, относятся кофе, молочные продукты, вишня [134, 135] и аскорбиновая кислота [136]. Кроме того, некоторые исследования подтвердили, что снижение массы тела и регулярная физическая активность эффективно снижают концентрацию МК в сыворотке крови [137, 138]. Поэтому следует настоятельно рекомендовать поддержание оптимальной массы тела и увеличение физической активности. Пациенты с высокой концентрацией МК в сыворотке крови должны избегать пищи, богатой фруктозой, и продуктов животного происхождения с высоким содержанием пуринов, а также потребления алкоголя.

5.2. Ингибиторы ксантиноксидазы: аллопуринол

Как уже отмечалось, ингибиторы ксантиноксидазы, особенно аллопуринол, рекомендуются в качестве препаратов уратснижающей терапии первого ряда. Они быстро метаболизируются до оксипуринола, который выводится из организма почками, поэтому необходима коррекция дозы в соответствии с функцией почек по расчетной СКФ. Рекомендуемая начальная дозировка аллопуринола составляет 100 мг в день с постепенным титрованием до 300–600 мг в день до достижения целевого уровня МК в сыворотке крови [129].

По данным метаанализов уровень МК в сыворотке крови достигается примерно у 1/2 (44,4%) пациентов, а среднее снижение уровня МК составляет 33,8% [139]. При невозможности достижения целевого уровня МК в сыворотке крови пациенту необходимо рекомендовать бензбромарон с аллопуринолом или без него, за исключением пациентов с СКФ < 30 мл/мин [140]. Несмотря на то что количество данных о пользе лечения аллопуринолом в высоких дозах растет, особенно у пациентов с высоким уровнем МК в сыворотке крови, необходимо помнить об осложнениях. Важно тщательно рассматривать вопрос о повышении дозы для достижения оптимального уровня МК в сыворотке крови, особенно в связи с синдромом гиперчувствительности к аллопуринолу или тяжелыми кожными аллергическими реакциями, которые обычно возникают по истечении 8 нед терапии [141–143]. Развитию этого синдрома способствует несколько факторов, в том числе слишком высо-

кие начальные дозы препарата, ХБП, сопутствующая терапия диуретиками, наличие гена HLA-B*5801 [144, 145].

5.2.1. Влияние аллопуринола на течение АГ

Эффект ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола в отношении АГ изучен в большом количестве исследований. В исследовании The United Kingdom Clinical Practice Research Datalink применение аллопуринола было независимо ассоциировано со снижением как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД) [146]. В кратковременном перекрестном исследовании, представившем предварительные результаты, полученные у подростков с впервые диагностированной АГ, лечение аллопуринолом приводило к статистически значимому снижению АД. Аллопуринол (200 мг), назначенный 2 раза в день, в течение 6 нед обеспечивал более значимое снижение САД (-6,9 мм рт. ст., 95% ДИ -4,5 – -9,3) и ДАД (-5,1 мм рт. ст., 95% ДИ -2,5 – -7,8) по сравнению с плацебо САД - 2,0 мм рт. ст., 95% ДИ 0,3 – -4,3; $p=0,009$), ДАД - 2,4 мм рт. ст., 95% ДИ 0,2 – -4,1; $p=0,05$ [147]. В метаанализе 10 клинических исследований с участием 738 пациентов, леченных аллопуринолом, САД снизилось на 3,3 мм рт. ст. (95% ДИ 1,4–5,3; $p=0,001$), а ДАД – на 1,3 мм рт. ст. (95% ДИ 0,1–2,5; $p=0,03$) [148]. Эти данные представляют новый потенциально положительный терапевтический эффект в отношении АГ, который требует подтверждения в будущих более масштабных клинических исследованиях.

Остается неясным, является ли гиперурикемия причиной повышения АД и повреждения сосудистой стенки. Однако в ходе одного из исследований показано, что аллопуринол увеличивал податливость аорты у лиц с АГ независимо от используемых антигипертензивных препаратов [149], что соответствует данным о том, что ингибирование ксантиноксидазы с помощью аллопуринола значимо снижает скорость отраженной пульсовой волны, измеренной с помощью индекса аугментации у пациентов, перенесших инсульт [150].

В ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования изучали влияние ингибитора ксантиноксидазы и пробенецида на уровень МК в сыворотке крови у подростков (11–17 лет) с предгипертензией и ожирением. У лиц, подвергшихся уратснижающей терапии, отмечалось снижение клинического САД на 10,2 мм рт. ст., а ДАД – на 9,0 мм рт. ст. Кроме того, уратснижающая терапия приводила к значимому уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления. Эти данные указывают на то, что по крайней мере у молодых пациентов с предгипертензией уровень МК в сыворотке влияет на АД и оно может быть значимо снижено с помощью уратснижающей терапии [148, 151].

В исследовании SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation) первичной конечной точкой были частота тяжелых сердечно-сосудистых нежелательных явлений (МАСЕ) и госпитализация по причине сердечно-сосудистой патологии у пациентов после острого ИМ, использующих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), такие как зофеноприл или каптоприл, плюс ингибитор ксантиноксидазы. Выживаемость была значимо выше в группе лечения ингибитором ксантиноксидазы, чем в группе лечения только ИАПФ (ОШ 2,29, 95% ДИ 1,06–4,91; $p=0,034$). Время выживаемости в сочетании с отсутствием каких-либо нежелательных явлений было больше у пациентов, леченных зофеноприлом и ингибитором ксантиноксидазы, чем получавших другие ИАПФ и плацебо ($p=0,033$) [152]. Преимущество в увеличении времени выживаемости при терапии аллопуринолом доказано в ходе других РКИ и когортных исследований [153]. В недавно опубликованном исследовании аллопуринол снижал АД у подростков и был ассоциирован со значимо более низким риском инсульта (ОР 0,50, 95% ДИ 0,32–0,80) и тяжелых сердечно-сосудистых нежелательных явлений (ОР 0,61, 95% ДИ 0,43–0,87). Лечение высокими дозами, а именно составляющими 300 мг в день и более, было связано со снижением риска инсультов (ОР 0,58, 95% ДИ 0,36–0,94)

и тяжелых сердечно-сосудистых нежелательных явлений (ОР 0,65, 95% ДИ 0,46–0,93).

Подводя итог сказанному, нужно заметить, что снижение уровня МК в сыворотке крови, достигнутое посредством лечения пациентов уратснижающими препаратами, главным образом ингибитором ксантиноксидазы, как правило, связано с уменьшением частоты нежелательных сердечно-сосудистых событий и улучшением контроля АД [80, 154], но необходимы дополнительные крупномасштабные исследования [155]. Тем не менее аллопуринол можно также рассматривать при лечении гипертоников с бессимптомной гиперурикемией, особенно при высоком сердечно-сосудистом риске.

5.2.2. Влияние аллопуринола на течение ИБС

В небольшом РКИ с участием 65 пациентов (в возрасте 18–85 лет) с ангиографически подтвержденным атеросклерозом коронарных артерий, положительным стресс-тестом на скрытую коронарную недостаточность и стабильной ИБС лечение аллопуринолом (600 мг в день) в течение 6 нед увеличивало медианное время до регистрации депрессии сегмента ST до 298 с (межквартильный диапазон 211–408) против 249 с (межквартильный диапазон 200–375) на плацебо ($p=0,0002$) [156]. Аналогично в ходе небольшого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ($n=65$) с участием пациентов с ИБС и гипертрофией ЛЖ доказано значимое уменьшение массы миокарда ЛЖ и конечно-систолического объема ЛЖ у пациентов, получавших 600 мг аллопуринола, по сравнению с плацебо (-5,2±5,8 г против -1,3±4,48 г; $p=0,007$; -2,81±7,8 мл против +1,3±7,22 мл; $p=0,047$ соответственно) [157]. Р. Higgins и соавт. [158] с помощью систематического обзора и метаанализа 40 исследований подтвердили, что ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол улучшает функцию эндотелия и снижает уровни маркеров окислительного стресса. Описана выраженная дозозависимость между аллопуринолом и функцией эндотелия, что указывает на механистический эффект сосудистого окислительного стресса [159].

5.2.3. Влияние аллопуринола на течение ХСН

В ходе масштабного наблюдательного исследования с участием пациентов с ХСН и подагрой в анамнезе ($n=25\ 090$) терапия ингибитором ксантиноксидазы аллопуринолом ассоциировалась с уменьшением числа повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, смертности вследствие ХСН (ОР 0,69, 95% ДИ 0,60–0,79; $p<0,001$) и смертности от всех причин (ОР 0,74, 95% ДИ 0,61–0,90; $p<0,001$) [128]. Напротив, в ходе исследования OPT-CHF (Oxypurinol Therapy for Congestive Heart Failure) терапия оксипуринолом не сопровождалась клиническим улучшением в неселективной когорте пациентов ($n=405$) с умеренно-тяжелой ХСН (функциональный класс NYHA II–III) и сниженной фракцией выброса ЛЖ. Данные исследования EXACT-HEF, включавшего пациентов с симптомной ХСН и фракцией выброса ЛЖ $\leq 40\%$ ($n=253$), также не подтвердили улучшение сократительной функции ЛЖ и какие-либо значимые клинические улучшения на фоне терапии аллопуринолом (600 мг в день) в течение 24 нед [160]. Примечательно, что ретроспективный анализ исследования OPT-CHF подтверждает, что снижение уровня МК в сыворотке под воздействием оксипуринола коррелировало с благоприятным клиническим ответом [161–164] и что уровень МК в сыворотке может служить маркером для целевого ингибирования ксантиноксидазы при застойной ХСН. Эти результаты указывают на потенциальную положительную роль раннего вмешательства и снижения уровня гиперурикемии у пациентов с застойной ХСН.

5.2.4. Влияние аллопуринола на состояние функции почек

На протяжении длительного времени известно, что терапия ингибиторами ксантиноксидазы может существенно улуч-

шить функцию почек [39]. M. Goicoechea и соавт. [165] зарегистрировали замедление прогрессирования ХБП и снижение частоты возникновения протеинурии в группе, в которой в произвольном порядке назначено лечение ингибитором ксантинооксидазы или плацебо. Другой метаанализ подтвердил, что уратснижающая терапия уменьшает риск развития случаев почечной недостаточности и терминальной стадии почечной недостаточности на 55% (ОР 0,45, 95% ДИ 0,31±0,64) и 41% (ОР 0,59, 95% ДИ 0,37±0,96) соответственно в сравнении со стандартным лечением или плацебо [166]. Y. Siu и соавт. [167] сообщали о снижении уровня МК в сыворотке крови и сохранении функции почек у пациентов, леченных ингибитором ксантинооксидазы, через 12 мес. Проведенный A. Sampson и соавт. метаанализ 12 исследований (n=1187) с участием самых разных пациентов выявил улучшение почечной функции под воздействием уратснижающей терапии через один год, что проявлялось снижением уровня креатинина в сыворотке крови и увеличением расчетной СКФ [168]. В другом популяционном когортном исследовании (n=111 992) по изучению связи между гиперурикемией и функцией почек у пациентов, проходивших уратснижающую терапию и достигших уровня МК в сыворотке, который составлял 6 мг/дл, отмечалось уменьшение частоты нежелательных исходов (снижение СКФ ≥30% или развитие терминальной стадии почечной недостаточности) на 37% [169].

5.2.5. Влияние аллопуринола на сердечно-сосудистую смертность и смертность от всех причин

Эффект аллопуринола в отношении сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин, вероятно, связан с его потенциальным антиоксидантным действием, вследствие которого происходит снижение выработки активных форм кислорода [170, 171]. Существует множество данных, позволяющих предположить ключевую роль ксантинооксидазы в различных видах поврежденной ишемизированной ткани, сосудистом повреждении, воспалительных процессах и ХСН [172]. В базе данных обмена медицинской информацией (n=7135) распространенность сердечно-сосудистых нежелательных явлений составляла 74,0 (95% ДИ 61,9–86,1) на 1 тыс. человеко-лет в группе леченных аллопуринолом в дозе 100 мг, 69,7 (95% ДИ 49,6–89,8) – в группе аллопуринола 200 мг и 47,6 (95% ДИ 38,4–56,9) – в группе аллопуринола 300 мг и более [173]. Кроме того, высокая доза аллопуринола, определенная как 300 мг и более, ассоциирована с уменьшением риска смерти от всех причин (ОР 0,65, 95% ДИ 0,42–0,99) [18, 174]. В крупномасштабном когортном исследовании, проведенном M. Dubreuil и соавт., начало терапии аллопуринолом связано со снижением риска смерти от всех причин на 11% у пациентов с гиперурикемией и 19% у пациентов с подагрой [175].

5.3. Ингибиторы ксантинооксидазы: фебуксостат

В 2009 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрен новый препарат фебуксостат – это непуриновый ингибитор ксантинооксидазы, который обеспечивает высокоселективное и эффективное ингибирование ксантинооксидазы и более выраженную гипоурикемическую активность, чем обычно используемые дозировки аллопуринола. По данным метаанализа 16 публикаций, включающих лечение фебуксостатом, 70,3% пациентов, леченных данным препаратом, достигли целевого уровня МК в сыворотке крови (6 мг/дл), снижение уровня МК в сыворотке крови составило 45,3% [139]. В первых исследованиях фебуксостат (в дозе 120 мг в день и менее) превосходил аллопуринол (в дозе 300 мг в день и менее) в отношении вероятности достижения рекомендуемого целевого уровня МК в сыворотке крови (ОШ 2,64, 95% ДИ 1,74–4,01) и процента снижения урикемии (средняя разница 13,08, 95% ДИ 7,6–18,55). Кроме того, фебуксостат показал лучшие, чем аллопуринол, результаты у пациентов с ХБП (ОШ 0,85, 95% ДИ 0,75–0,97) [139, 176].

Неожиданно в 2017 г. FDA оповестило общественность о том, что предварительные результаты клинического исследования безопасности указывают на повышение риска смертности по причине сердечно-сосудистой патологии при применении фебуксостата в сравнении с аллопуринолом. Первые сообщения давали основание предполагать более высокую частоту сердечно-сосудистых нежелательных явлений при применении фебуксостата [177]. Вследствие этого был разработан план крупного рандомизированного контролируемого клинического исследования CARES по изучению эффективности и безопасности фебуксостата в отношении тяжелых сердечно-сосудистых нежелательных явлений у пациентов с подагрой и высоким сердечно-сосудистым риском [178].

В то же самое время метаанализ 35 исследований не выявил значимой разницы между фебуксостатом и аллопуринолом в отношении нежелательных сердечно-сосудистых явлений (ОР 1,69, 95% ДИ 0,54–5,34; $p=0,37$) [179]. Кроме того, уратснижающая терапия с помощью фебуксостата улучшала почечную функцию у лиц с подагрой [180]. В ходе многоцентрового исследования FEATHER, в котором пациенты (n=467) были рандомизированы в группы, получавшие фебуксостат или плацебо в течение 108 нед, фебуксостат не улучшал функцию почек у пациентов с ХБП III стадии и бессимптомной ХСН [181].

Нельзя не отметить, что во время проводившихся в 2018 г. научных совещаний Европейского общества кардиологов представлен анонс результатов исследования FREED, в ходе которого 1 тыс. пожилых пациентов с гиперурикемией (МК в сыворотке крови от более 7 мг/дл до 9,0 мг/дл) и одним или несколькими факторами риска цереброваскулярных, сердечно-сосудистых или почечных заболеваний получали лечение фебуксостатом (в дозе до 40 мг в день) или не фебуксостатом (отсутствие лечения или низкая доза аллопуринола – 100 мг в день). Фебуксостат снижал уровень МК в сыворотке в среднем до 4,5±1,5 мг/дл, тогда как в группе контроля достигнутый уровень составил 6,76±1,45 мг/дл. Через 3 года в группе фебуксостата отмечалось снижение ОР комбинированной конечной точки, включавшей смерть от всех причин, нарушение мозгового кровообращения, нефатальную ИБС, сердечную недостаточность, потребовавшую госпитализации, атеросклеротическое поражение, потребовавшее лечения, почечную недостаточность и мерцательную аритмию на 25% по сравнению с контрольной группой. Кроме того, в этом исследовании фебуксостат предотвращал развитие и прогрессирование ХБП, составляя 16,2% в группе фебуксостата против 20,5% в контрольной группе (ОР 0,745, 95% ДИ 0,562–0,987). В отношении клинических исходов ССЗ изучаемых отдельно различий между группами не выявлено. При этом необходимо отметить, что в группе контроля только 27% пациентов получали аллопуринол, для подтверждения этих результатов необходимо проведение большего числа исследований.

Остается вопрос, обусловлены ли касающиеся смертности результаты исследования CARES благоприятными эффектами аллопуринола или нежелательным действием фебуксостата. В последнем отчете с данными последующего наблюдения продолжительностью 32 мес (n=6190) исследователи CARES подтвердили, что показатели сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин выше в группе фебуксостата, чем в группе аллопуринола (ОР 1,34, 95% ДИ 1,03–1,73 и ОР 1,22, 95% ДИ 1,01–1,47 соответственно). Таким образом, после опубликованного в 2018 г. отчета об исследовании CARES появились убедительные доказательства того, что серьезный сердечно-сосудистый риск при применении фебуксостата превышает любую заявленную клиническую пользу [178], в связи с чем терапия фебуксостатом не может быть рекомендована, особенно пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском [182].

5.4. Урикозурические препараты

Снижение выведения почками МК является причиной как минимум 85–90% случаев как первичной, так и вторичной гиперурикемии. Пациенты с относительно сниженной экс-

крецией МК являются потенциальными кандидатами для подобной терапии. Больным с мочекаменной болезнью не рекомендована подобная тактика лечения. Пробенцид, сульфипиразон неэффективны у больных с тяжелой ХБП. Достоверных данных о преимуществах в отношении сердечно-сосудистого риска по сравнению с аллопуринолом не получено. Бензбромарон может быть использован у больных с легкой и умеренной степенью снижения СКФ (клиренс креатинина 30–59 мл/мин).

5.4.1. Препараты уриказы

Препараты рекомендованы европейскими и американскими экспертами для снижения уровня МК у больных с рефрактерной подагрой, не достигших целевых уровней при применении ингибиторов ксантиноксидазы. Расщепляют ураты до аллантаина, обладающего большей растворимостью. Продолжают проводиться исследования, посвященные применению пеглотиказы у пациентов с рефрактерной подагрой в США [183]. Данные об использовании расбуриказы ограничены, препарат пока не одобрен FDA для использования при подагре [184].

5.5. Подагра и препараты, снижающие уровень воспаления

Предположение о том, что воспаление увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, заставляет рассматривать острое и хроническое воспаление при подагре как один из важнейших факторов риска. Как известно, широко используемые для купирования обострений нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикостероиды увеличивают сердечно-сосудистый риск, но эти эффекты не обусловлены противовоспалительной эффективностью препаратов. Ряд исследований, посвященных применению колхицина, продемонстрировали снижение частоты ИМ (возможно, вследствие снижения высокочувствительного С-реактивного белка) [185]. Поскольку установлено, что ИЛ-1 β играет центральную роль в развитии воспаления у пациентов с подагрой, обсуждается роль препаратов анти-ИЛ-1 β (канакинумаб, анакинра) в профилактике и терапии заболевания [186, 187].

5.6. Алгоритм ведения пациентов с гиперурикемией

Значительное количество эпидемиологических исследований продемонстрировало, что гиперурикемия в высокой степени связана с риском развития ССЗ, ХБП и СД, в связи с чем необходимо повышенное внимание к мониторингу уровня МК в сыворотке у пациентов не только с ревматологической точки зрения, но также и в отношении снижения сердечно-сосудистого и почечного риска, включая измерение расчетной СКФ [39, 188]. Необходимость активного скрининга сердечно-сосудистых факторов риска настоятельно рекомендуется и Американской коллегией ревматологов и Европейской лигой по борьбе с ревматизмом (EULAR) [129, 189, 190]. В табл. 4 представлен алгоритм ведения пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском.

5.7. Аспекты, требующие дополнительных исследований

Прооксидантный и антиоксидантный эффекты делают комплексную роль МК в сыворотке. Кроме того, остается неясным, является ли уровень МК в сыворотке независимым фактором риска жестких конечных точек, что еще больше осложняется, учитывая зависимость уровня МК от функции

Таблица 4. Алгоритм ведения пациентов с гиперурикемией
Table 4. Algorithm of patients with hyperuricemia management

Шаг 1	Оценить уровень МК в сыворотке крови, считать высоким уровень МК >6 мг/дл (360 мкмоль/л)
Шаг 2	Оценить наличие сопутствующих заболеваний, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском целевым считать уровень МК в сыворотке крови ниже 5 мг/дл (300 мкмоль/л)
Шаг 3	Информировать пациента о фармакологических и эпидемиологических факторах, влияющих на гиперурикемию, сопутствующих заболеваниях и сердечно-сосудистых факторах риска. Рекомендовать изменения образа жизни, диеты и снижение массы тела, а также строгую приверженность рекомендуемому лечению. Отменить по возможности препараты, влияющие на уровень МК в сыворотке крови
Шаг 4	Начать терапию аллопуринолом в дозировке 100 мг с последующей титрацией до 300–600 мг/сут до достижения целевого уровня МК
Шаг 5	Контролировать уровень МК в сыворотке крови не реже 2 раз в год. У пациентов с АГ, ИБС, инсультом в анамнезе, СД и ХБП, не достигших целевого уровня МК, рассмотреть возможность комбинированной терапии (аллопуринол + урокозурик)

почек. Таким образом, не установлены оптимальный уровень МК в сыворотке и его влияние на сердечно-сосудистую систему. Превосходство ингибиторов ксантиноксидазы над средствами, способствующими выведению МК, обусловлено потенциальным ингибированием выработки активных форм кислорода и их антиоксидантным эффектом. Может понадобиться пересмотр целевых уровней МК, в частности потому, что данные исследования РАМЕЛА идентифицировали более низкий клинически значимый пороговый уровень МК в сыворотке, а именно ниже 5 мг/дл у мужчин и еще ниже у женщин. Вплоть до настоящего времени при алгоритме оценки общего сердечно-сосудистого риска пациентов не учитывался уровень МК в сыворотке крови. Наконец, нет данных в поддержку лечения бессимптомной гиперурикемии, несмотря на то что большая доказательная база указывает на благоприятное воздействие уратснижающей терапии на сердечно-сосудистые исходы. В этом свете, когда гиперурикемии сопутствуют другие ССЗ и факторы риска, следует по крайней мере рассмотреть возможность терапии ингибиторами ксантиноксидазы.

Исследователи рассматривают возможность использования новых методов визуализации для контроля за растворением кристаллов моноурата натрия на фоне проводимого лечения. Вопрос влияния различных препаратов на функцию почек остается открытым. Также неясен отдаленный прогноз очень низких уровней МК на фоне терапии (менее 3 мг/дл). И, конечно же, важной вехой станет подробное исследование (включая фармакоэкономический анализ) влияния ингибиторов ксантиноксидазы и снижения уровня МК на прогноз у больных с ССЗ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Su P, Hong L, Zhao Y et al. Relationship Between Hyperuricemia and Cardiovascular Disease Risk Factors in a Chinese Population: A Cross-Sectional Study. *Med Sci Monit* 2015; 21: 2707–17.
- Di Stolfo G, Mastroianno S, Potenza DR et al. Serum uric acid as a prognostic marker in the setting of advanced vascular disease: a prospective study in the elderly. *J Geriatr Cardiol* 2015; 12 (5): 515–20.
- Wu AH, Gladden JD, Ahmed M et al. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2016; 213: 4–7.
- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
[Chazova I.E., Zernakova Ju.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (in Russian).]

6. Haig A. On uric acid and arterial tension. *Br Med J* 1889; 1 (1467): 288–91. DOI: 10.1136/bmj.1.1467.288
7. Huchard H. Arteriolosclerosis: including its cardiac form. *JAMA* 1909; 53: 1129.
8. Kuo CF, Grainger MJ, Zhang W et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11 (11): 649–62. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.91, indexed in PubMed: 26150127.
9. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med* 2012; 125 (7): 679–87. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033, indexed in PubMed: 22626509.
10. Zhu Y, Bhavik J, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the US General Population. The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (10): 3136–41.
11. 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. *Arthritis Rheum* 2019; 71 (6): 991–9. DOI: 10.1002/art.40807
12. Desideri G, Puig JG, Richette P. The management of hyperuricemia with urate deposition. *Curr Med Res Opin* 2015; 31 (Suppl. 2): 27–32.
13. Meneses-Leon J, Denova-Gutiérrez E, Castañón-Robles S et al. Sweetened beverage consumption and the risk of hyperuricemia in Mexican adults: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2014; 14: 445.
14. Liu B, Wang T, Zhao HN et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. *BMC Public Health* 2011; 11: 832.
15. Qiu L, Cheng X, Wu J et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces. *BMC Public Health* 2013; 13: 664.
16. 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: 10.1016/j.escr.2014.02.002
17. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health* 2004; 4: 9. DOI: 10.1186/1471-2458-4-9, indexed in PubMed: 15043756.
18. Feig DL, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359 (17): 1811–21. DOI: 10.1056/NEJMra0800885, indexed in PubMed: 18946066.
19. Johnson RJ, Tittle S, Cade JR et al. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol* 2005; 25 (1): 3–8, indexed in PubMed: 15660328.
20. Hou L, Zhang M, Han W et al. Influence of Salt Intake on Association of Blood Uric Acid with Hypertension and Related Cardiovascular Risk. *PLoS One* 2016; 11 (4): e0150451.
21. Leiba A, Vinker S, Dinour D et al. Uric acid levels within the normal range predict increased risk of hypertension: a cohort study. *J Am Soc Hypertens* 2015; 9 (8): 600–9.
22. Ando K, Takahashi H, Watanabe T et al. Impact of Serum Uric Acid Levels on Coronary Plaque Stability Evaluated Using Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound in Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23 (8): 932–9.
23. Dai XM, Wei L, Ma LL et al. Serum uric acid and its relationship with cardiovascular risk profile in Chinese patients with early-onset coronary artery disease. *Clin Rheumatol* 2015; 34 (9): 1605–11.
24. De Oliveira EP, Burini RC. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr* 2012; 4: 12. DOI: 10.1186/1758-5996-4-12, indexed in PubMed: 22475652.
25. Leyva F, Anker S, Swan JW et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18 (5): 858–65.
26. Staub M. Uric acid as a scavenger in oxidative stress. *Orv Hetil* 1999; 140 (6): 275–9.
27. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6858–62.
28. Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H et al. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *J Epidemiol* 2000; 10 (6): 403–9.
29. Agudelo CA, Wise CM. Gout: diagnosis, pathogenesis, and clinical manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13 (3): 234–9.
30. 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: 1546.
31. Mazzali M, Kanellis J, Han L et al. Hyperuricemia induces primary arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol* 2002; 282: F991–F997.
32. Choi H, Kim HC, Song BM et al. Serum uric acid concentration and metabolic syndrome among elderly Koreans: The Korean Urban Rural Elderly (KURE) study. *Arch Gerontol Geriatr* 2016; 64: 51–8.
33. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijaoan JI et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum* 2002; 47 (4): 356–60. DOI: 10.1002/art.10511, indexed in PubMed: 12209479.
34. McCarty DJ. A historical note: Leeuwenhoek's description of crystals from a gouty tophus. *Arthritis Rheum* 1970; 13 (4): 414–8, indexed in PubMed: 4914047.
35. Lin KC, Lin HY, Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J Rheumatol* 2000; 27 (6): 1501–5.
36. Hall AP, Barry PE, Dawber TR et al. Epidemiology of gout and hyperuricemia. A long-term population study. *Am J Med* 1967; 42 (1): 27–37, indexed in PubMed: 6016478.
37. Schlesinger N, Norquist JM, Watson DJ. Serum urate during acute gout. *J Rheumatol* 2009; 36 (6): 1287–9. DOI: 10.3899/jrheum.080938, indexed in PubMed: 19369457.
38. Logan JA, Morrison E, McGill PE. Serum uric acid in acute gout. *Ann Rheum Dis* 1997; 56 (11): 696–7, indexed in PubMed: 9462177.
39. Borghi C, Rosei EA, Bardin T et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens* 2015; 33 (9): 1729–41. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000701, indexed in PubMed: 26136207.
40. Sivera F, Andrés M, Carmona L et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: Integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (2): 328–35. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203325
41. Neogi T, Jansen TLTA, Dalbeth N et al. ACR/EULAR Classification Criteria for Gout. *Arthritis Rheum* 2015; 67 (10): 2557–68. DOI: 10.1002/art.39254
42. Prasad M, Matteson EL, Herrmann J et al. Uric acid is associated with inflammation, coronary microvascular dysfunction, and adverse outcomes in postmenopausal women. *Hypertension* 2017; 69 (2): 236–42. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08436, indexed in PubMed: 27993955.
43. Farquharson CA et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106 (2): 221–6.
44. Watanabe S, Kang DH, Feng L et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002; 40 (3): 355–60, indexed in PubMed: 12215479.
45. Lin C, Zhang Pu, Xue Y et al. Link of renal microcirculatory dysfunction to increased coronary microcirculatory resist-ance in hypertensive patients. *Cardiol J* 2017; 24 (6): 623–32. DOI: 10.5603/CJ.a2017.0074, indexed in PubMed: 28655312.
46. Mazzali M, Hughes J, Kim YG et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38 (5): 1101–6, indexed in PubMed: 11711505.
47. Kang DH, Park SK, Lee IK et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (12): 3553–62. DOI: 10.1681/ASN.2005050572, indexed in PubMed: 16251237.
48. Corry DB, Esлами P, Yamamoto K et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2008; 26 (2): 269–75. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f240bf, indexed in PubMed: 18192841.
49. Kang DH, Han L, Ouyang X et al. Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol* 2005; 25 (5): 425–33. DOI: 10.1159/000087713, indexed in PubMed: 16113518.
50. Feig DL, Nakagawa T, Karumanchi SA et al. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int* 2004; 66 (1): 281–7. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00729.x, indexed in PubMed: 15200435.
51. Lee JE, Kim YG, Choi YH et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension* 2006; 47 (5): 962–7. DOI: 10.1161/01.HYP.0000210550.97398.c2, indexed in PubMed: 16520402.
52. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M et al. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001; 24 (6): 691–7, indexed in PubMed: 11768729.
53. Rosolovsky ET, Ficociello LH, Maselli NJ et al. High-normal serum uric acid is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (3): 706–13. DOI: 10.2215/CJN.04271007, indexed in PubMed: 18272826.
54. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114 (12): 1752–61. DOI: 10.1172/JCI21625, indexed in PubMed: 15599400.
55. Fabbrini E, Serafini M, Baric IC et al. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes* 2014; 63 (3): 976–81. DOI: 10.2337/db13-1396
56. Grassi D, Desideri G, Di Giacomantonio A et al. Hyperuricemia and cardiovascular risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2014; 21 (4): 235–42. DOI: 10.1007/s40292-014-0046-3
57. Blagojevic-Bucknall M, Mallen C, Muller S et al. The Risk of Gout Among Patients With Sleep Apnea: A Matched Cohort Study. *Arthritis Rheum* 2019; 71 (1): 154–60. DOI: 10.1002/art.40662
58. Evans PL, Prior JA, Belcher J et al. Obesity, hypertension and diuretic use as risk factors for incident gout: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Arthritis Res Ther* 2018; 20 (1): 1–15. DOI: 10.1186/s13075-018-1612-1
59. Reginato AM, Mount DB, Yang L et al. The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8 (10): 610–21. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.144, indexed in PubMed: 22945592.
60. Kalousdian S, Fabsitz R, Havlik R et al. Heritability of clinical chemistries in an older twin cohort: the NHLBI Twin Study. *Genet Epidemiol* 1987; 4 (1): 1–11. DOI: 10.1002/gepi.1370040102, indexed in PubMed: 3569874.
61. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki HH et al. Molecular Physiology of Urate Transport Physiology 2005; 20: 125–33.
62. Major TJ, Dalbeth N, Stahl EA et al. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14 (6): 341–53. DOI: 10.1038/s41584-018-0004-x, indexed in PubMed: 29740155.
63. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE et al. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med* 1966; 275 (9): 457–64. DOI: 10.1056/NEJM196609012750902, indexed in PubMed: 5917940.
64. Ford ES, Li C, Cook S et al. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007; 115 (19): 2526–32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.657627, indexed in PubMed: 17470699.
65. Puig JG, Martínez MA. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20 (2): 187–91. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3282824b1ed, indexed in PubMed: 18349749.
66. Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001; 87 (12): 1411–4, indexed in PubMed: 11397367.
67. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJG et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31 (2): 361–2. DOI: 10.2337/dc07-1276, indexed in PubMed: 17977935.
68. Schretlen DJ, Inscore AB, Vannorsdall TD et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology* 2007; 69 (14): 1418–23. DOI: 10.1212/01.wnl.0000277468.10236.f1, indexed in PubMed: 17909154.
69. Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998; 29 (3): 635–9, indexed in PubMed: 9506605.
70. Yu KH, Kuo CF, Luo SF et al. Risk of end-stage renal disease associated with gout: a nationwide population study. *Arthritis Res Ther* 2012; 14 (2): R83. DOI: 10.1186/ar3806, indexed in PubMed: 22513212.
71. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB et al. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1988; 41 (3): 237–42, indexed in PubMed: 3339376.
72. De Vera MA, Rahman MM, Bhole V et al. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (6): 1162–4. DOI: 10.1136/ard.2009.122770, indexed in PubMed: 20124358.
73. Martillo MA, Nazzari L, Crittenden DB. The crystallization of monosodium urate. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16 (2): 400. DOI: 10.1007/s11926-013-0400-9, indexed in PubMed: 24357445.
74. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med* 2005; 143 (7): 499–516, indexed in PubMed: 16204163.
75. Feig DL, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003; 42 (3): 247–52. DOI: 10.1161/01.HYP.0000085858.66548.59, indexed in PubMed: 12900431.
76. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA et al. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1 (2): 80–6. DOI: 10.1038/ncpneph0019, indexed in PubMed: 16932373.
77. 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, indexed in PubMed: 15277287.
78. Yan D, Wang J, Jiang F et al. A causal relationship between uric acid and diabetic macrovascular disease in Chinese type 2 diabetes patients: A Mendelian randomization analysis. *Int J Cardiol* 2016; 214: 194–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.206, indexed in PubMed: 27064641.
79. Kuwabara M, Borghi C, Cicero AFG et al. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: A five-year cohort study in Japan. *Int J Cardiol* 2018; 261: 183–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.045, indexed in PubMed: 29551256.
80. Borghi C, Desideri G. Urate-Lowering drugs and prevention of cardiovascular disease: the emerging role of xanthine oxidase inhibition. *Hypertension* 2016; 67 (3): 496–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06531, indexed in PubMed: 26865197.

-
81. Bove M, Cicero AF, Veronesi M et al. An evidence-based review on urate-lowering treatments: implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia. *Vasc Health Risk Manag* 2017; 13: 23–8.
 82. Lurbe E, Torro MI, 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. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001814, indexed in PubMed: 29916994.
 83. Jalal DI, Chonchol M, Chen W et al. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013; 61 (1): 134–46. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.07.021, indexed in PubMed: 23058478.
 84. Shadick NA, Kim R, Weiss S et al. Effect of low level lead exposure on hyperuricemia and gout among middle aged and elderly men: the normative aging study. *J Rheumatol* 2000; 27 (7): 1708–12, indexed in PubMed: 10914856.
 85. Yu TF, Berger L, Dorph DJ et al. Renal function in gout. V. Factors influencing the renal hemodynamics. *Am J Med* 1979; 67 (5): 766–71, indexed in PubMed: 507087.
 86. Tykarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate secretion. *Nephron* 1991; 59 (3): 364–8. DOI: 10.1159/000186593, indexed in PubMed: 1758523.
 87. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR et al. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980; 93 (6): 817–21, indexed in PubMed: 7447188.
 88. Alper AB, Chen W, Yau L et al. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005; 45 (1): 34–8. DOI: 10.1161/01.HYP.0000150783.79172.bb, indexed in PubMed: 15569853.
 89. Dyer AR, Liu K, Walsh M et al. Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *J Hum Hypertens* 1999; 13 (1): 13–21, indexed in PubMed: 9928747.
 90. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (1): 287–92. DOI: 10.1681/ASN.2006080865, indexed in PubMed: 17167112.
 91. Hunt SC, Stephenson SH, Hopkins PN et al. Predictors of an increased risk of future hypertension in Utah. A screening analysis. *Hypertension* 1991; 17 (6 pt_2): 969–76. DOI: 10.1161/01.hyp.17.6.969
 92. Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M et al. Hyperinsulinemia for the development of hypertension: data from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima Study. *Hypertens Res* 2001; 24 (5): 531–6, indexed in PubMed: 11675947.
 93. Jossa F, Farinero E, Panico S et al. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study. *J Hum Hypertens* 1994; 8 (9): 677–81, indexed in PubMed: 7807497.
 94. Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007; 49 (2): 298–303. DOI: 10.1161/01.HYP.0000254480.64564.b6, indexed in PubMed: 17190877.
 95. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H et al. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003; 42 (4): 474–80. DOI: 10.1161/01.HYP.0000091371.53502.D3, indexed in PubMed: 12953019.
 96. Mellen P, Bleyer A, Erlinger T et al. Serum Uric Acid Predicts Incident Hypertension in a Biethnic Cohort. *Hypertension* 2006; 48 (6): 1037–42. DOI: 10.1161/01.hyp.0000249768.26560.66
 97. Nagahama K, Inoue T, Iseki K et al. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertension Res* 2004; 27 (11): 835–41. DOI: 10.1291/hypres.27.835
 98. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K et al. Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. *J Hypertens* 2001; 19 (7): 1209–15, indexed in PubMed: 11446710.
 99. Kang DH, Nakagawa T, Feng L et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (12): 2888–97, indexed in PubMed: 12444207.
 100. Syamala S, Li J, Shankar A. Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. *J Hypertens* 2007; 25 (8): 1583–9. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32813aeb6c, indexed in PubMed: 17620953.
 101. Grayson PC, Kim SY, LaValley M et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63 (1): 102–10. DOI: 10.1002/acr.20344, indexed in PubMed: 20824805.
 102. 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): 1237–44. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000161, indexed in PubMed: 24675682.
 103. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension* 2006; 48 (6): 1031–6. DOI: 10.1161/01.HYP.0000248752.08807.4c, indexed in PubMed: 17060508.
 104. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension. *Arch Intern Med* 2009; 169 (2): 155–62. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.521, indexed in PubMed: 19171812.
 105. Zhang W, Sun K, Yang Y et al. Plasma uric acid and hypertension in a Chinese community: prospective study and metaanalysis. *Clin Chem* 2009; 55 (11): 2026–34. DOI: 10.1373/clinchem.2009.124891, indexed in PubMed: 19729471.
 106. Shankar A, Klein R, Klein BEK et al. The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension: Population-based cohort study. *J Hum Hypertens* 2006; 20 (12): 937–45. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002095, indexed in PubMed: 17024135.
 107. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005; 45 (1): 28–33. DOI: 10.1161/01
 108. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER 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. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2012.09.009, indexed in PubMed: 23312548.
 109. Jing J, Kielstein JT, Schultheiss UT 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): 613–21. DOI: 10.1093/ndt/gfu352, indexed in PubMed: 25395390.
 110. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 (9): 2221–8. DOI: 10.1093/ndt/gft029, indexed in PubMed: 23543594.
 111. Hsu Cy, Iribarren C, McCulloch CE et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med* 2009; 169 (4): 342–50. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.605, indexed in PubMed: 19237717.
 112. Myllymäki J, Honkanen T, Syrjänen J et al. Uric acid correlates with the severity of histopathological parameters in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (1): 89–95. DOI: 10.1093/ndt/gfh584, indexed in PubMed: 15572382.
 113. Liu P, Chen Y, Wang B et al. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83 (4): 475–82. DOI: 10.1111/cen.12673, indexed in PubMed: 25400252.
 114. Hart A, Jackson S, Kasiske BL et al. Uric acid and allograft loss from interstitial fibrosis/tubular atrophy: post hoc analysis from the angiotensin II blockade in chronic allograft nephropathy trial. *Transplantation* 2014; 97 (10): 1066–71. DOI: 10.1097/01.TP.0000440952.29757.66, indexed in PubMed: 24503762.
-

115. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C et al. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis* 2010; 56 (2): 264–72. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.01.019, indexed in PubMed: 20385436.
116. Obermayr RP, Temml C, Knechtelsdorfer M et al. Predictors of new-onset decline in kidney function in a general middle-europe-an population. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (4): 1265–73. DOI: 10.1093/ndt/gfm790, indexed in PubMed: 18039642.
117. 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, indexed in PubMed: 22251426.
118. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke* 2006; 37 (6): 1503–7. DOI: 10.1161/01.STR.0000221716.55088.d4, indexed in PubMed: 16675740.
119. Tscharre 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, indexed in PubMed: 29432935.
120. Andrés M, Quintanilla MA, Sivera F et al. Silent monosodium urate crystal deposits are associated with severe coronary calcification in asymptomatic hyperuricemia: an exploratory study. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (6): 1531–9. DOI: 10.1002/art.39581, indexed in PubMed: 26748935.
121. Holme I, Aastveit AH, Hammar N et al. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality Risk study (AMORIS). *J Intern Med* 2009; 266 (6): 558–70. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x, indexed in PubMed: 19563390.
122. Crosta F, Occhuzzi U, Passalacqua G et al. Association Between the Serum Uric Acid Levels and Lacunar Infarcts in the Elderly. *J Mol Neurosci* 2018; 65 (3): 385–90. DOI: 10.1007/s12031-018-1096-0, indexed in PubMed: 29974380.
123. Stack AG, Hanley A, Casserly LF et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricemia with total and cardiovascular mortality. *QJM* 2013; 106 (7): 647–58. DOI: 10.1093/qjmed/hct083, indexed in PubMed: 23564632.
124. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM et al. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (2): 623–30. DOI: 10.1002/art.23121, indexed in PubMed: 18240236.
125. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation* 2007; 116 (8): 894–900. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703389, indexed in PubMed: 17698728.
126. Kuo CF, See LC, Yu KH et al. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52 (1): 127–34. DOI: 10.1093/rheumatology/kes223, indexed in PubMed: 22923756.
127. Tamariz L, Harzand A, Palacio A et al. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. *Congest Heart Fail* 2011; 17 (1): 25–30. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2011.00200.x, indexed in PubMed: 21272224.
128. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H et al. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med* 2010; 170 (15): 1358–64. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.198, indexed in PubMed: 20696962.
129. 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. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707, indexed in PubMed: 27457514.
130. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64 (10): 1431–46. DOI: 10.1002/acr.21772, indexed in PubMed: 23024028.
131. Hui M, Carr A, Cameron S et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology* 2017; 56 (7): 1246. DOI: 10.1093/rheumatology/kex250
132. Fotherby MD, Potter JF. Metabolic and orthostatic blood pressure responses to a low-sodium diet in elderly hypertensives. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (6): 361–6, indexed in PubMed: 9249230.
133. Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23 (2): 192–202. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283438e13, indexed in PubMed: 21285714.
134. Matsumura K, Arima H, Tomimaga 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): 192–6. DOI: 10.3109/10641963.2014.933968, indexed in PubMed: 25051056.
135. Jacob RA, Spinuzzi GM, Simon VA et al. Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women. *J Nutr* 2003; 133 (6): 1826–9. DOI: 10.1093/jn/133.6.1826, indexed in PubMed: 12771324.
136. Schlesinger N. Dietary factors and hyperuricemia. *Curr Pharm Des* 2005; 11 (32): 4133–8, indexed in PubMed: 16375734.
137. 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): 1036–42. DOI: 10.1002/acr.22798, indexed in PubMed: 26844534.
138. Chen JH, Wen CP, Wu SB et al. Attenuating the mortality risk of high serum uric acid: the role of physical activity underused. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (11): 2034–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205312, indexed in PubMed: 25053714.
139. Borghi C, Perez-Ruiz F. Urate lowering therapies in the treatment of gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20 (5): 983–92, indexed in PubMed: 27010159.
140. Neogi T et al. Renal dosing of allopurinol results in suboptimal gout care. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (1): e1.
141. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (2): 412–21. DOI: 10.1002/art.30119, indexed in PubMed: 21279998.
142. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (6): 826–30. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201676, indexed in PubMed: 22679303.
143. Ramasamy S, Korb-Wells C, Kannagara D et al. Allopurinol Hypersensitivity: A Systematic Review of All Published Cases, 1950–2012. *Drug Safety* 2013; 36 (10): 953–80. DOI: 10.1007/s40264-013-0084-0
144. Hersfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93 (2): 153–8. DOI: 10.1038/clpt.2012.209, indexed in PubMed: 23323549.
145. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 1984; 76 (1): 47–56.
146. Beattie CJ, Fulton RL, Higgins P et al. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension. *Hypertension* 2014; 64 (5): 1102–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03953, indexed in PubMed: 25135183.
147. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300 (8): 924–32. DOI: 10.1001/jama.300.8.924, indexed in PubMed: 18728266.
148. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15 (6): 435–42. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x, indexed in PubMed: 23730993.
149. Kostka-Jeziorny K, Uruski P, Tykarski A. Effect of allopurinol on blood pressure and aortic compliance in hypertensive patients. *Blood Press* 2011; 20 (2): 104–10. DOI: 10.3109/08037051.2010.532323, indexed in PubMed: 21405957.
150. Khan F, George J, Wong K et al. Allopurinol treatment reduces arterial wave reflection in stroke survivors. *Cardiovasc Ther* 2008; 26 (4): 247–52. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2008.00057.x, indexed in PubMed: 19035875.
151. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension* 2012; 60 (5): 1148–56. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196980, indexed in PubMed: 23006736.
152. Borghi C, Omboni S, Reggiano G et al. Effects of the concomitant administration of xanthine oxidase inhibitors with zofenopril or other ACE-inhibitors in post-myocardial infarction patients: a meta-analysis of individual data of four randomized, double-blind, prospective studies. *BMC Cardiovasc Dis* 2018; 18 (1): 112. DOI: 10.1186/s12872-018-0800-x, indexed in PubMed: 29866077.
153. Luk AJ, Levin GP, Moore EE et al. Allopurinol and mortality in hyperuricemic patients. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48 (7): 804–6. DOI: 10.1093/rheumatology/kep069, indexed in PubMed: 19447769.
154. MacIsaac RL, Salatzki J, Higgins P et al. Allopurinol and cardiovascular outcomes in adults with hypertension. *Hypertension* 2016; 67 (3): 535–40. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06344, indexed in PubMed: 26865199.
155. Wei Li, Mackenzie IS, Chen Y et al. Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71 (4): 600–7. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03887.x, indexed in PubMed: 21395653.
156. Noman A, Ang DSC, Ogston S et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010; 375 (9732): 2161–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60391-1, indexed in PubMed: 20542554.
157. Rekhraj S, Gandy SJ, Swzjekowski BR et al. High-dose allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61 (9): 926–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.066, indexed in PubMed: 23449426.
158. Higgins P, Dawson J, Lees KR et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther* 2012; 30 (4): 217–26. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2011.00277.x, indexed in PubMed: 22099531.
159. George J, Carr E, Davies J et al. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006; 114 (23): 2508–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.651117, indexed in PubMed: 17130343.
160. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM et al. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. *Circulation* 2015; 131 (20): 1763–71. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536, indexed in PubMed: 25986447.
161. Cleland JGF, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America meeting: FIX-CHF-4, selective cardiac myosin activator and OPT-CHF. *Eur J Heart Fail* 2006; 8 (7): 764–6. DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.10.001, indexed in PubMed: 17049305.
162. Freudenberger RS, Schwarz RP, Brown J et al. Rationale, design and organisation of an efficacy and safety study of oxypurinol added to standard therapy in patients with NYHA class III–IV congestive heart failure. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13 (11): 1509–16. DOI: 10.1517/13543784.13.11.1509, indexed in PubMed: 15500398.
163. George J, Struthers A. The OPT-CHF (Oxypurinol Therapy for Congestive Heart Failure) trial: a question of dose. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (25): 2405. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.076, indexed in PubMed: 19539154.
164. Hare JM, Mangal B, Brown J et al. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (24): 2301–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.01.068, indexed in PubMed: 18549913.
165. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (8): 1388–93. DOI: 10.22215/CJN.01580210, indexed in PubMed: 20538833.
166. Su X, Xu B, Yan B et al. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12 (11): e0187550. DOI: 10.1371/journal.pone.0187550, indexed in PubMed: 29095953.
167. Siu YP, Leung KT, Tong MKH et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (1): 51–9. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.10.006, indexed in PubMed: 16377385.
168. Sampson AL, Singer RF, Walters GD. Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD009460. DOI: 10.1002/14651858.CD009460.pub2, indexed in PubMed: 29084343.
169. Levy GD, Rashid N, Niu F et al. Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia. *J Rheumatol* 2014; 41 (5): 955–62. DOI: 10.3899/jrheum.131159, indexed in PubMed: 24692523.
170. Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10 (11): 654–61. DOI: 10.1038/nr-rheum.2014.124, indexed in PubMed: 25136785.
171. Okafor ON, Farrington K, Gorog DA. Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther* 2017; 172: 139–50. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.12.004, indexed in PubMed: 27916655.
172. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabo C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev* 2006; 58 (1): 87–114. DOI: 10.1124/pr.58.1.6, indexed in PubMed: 16507884.
173. Wei Li, Mackenzie IS, Chen Y et al. Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71 (4): 600–7. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03887.x, indexed in PubMed: 21395653.
174. Wei L, Fahey T, Struthers AD et al. Association between allopurinol and mortality in heart failure patients: a long-term follow-up study. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (9): 1327–33. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02118.x, indexed in PubMed: 19691616.
175. Dubreuil M, Zhu Y, Zhang Y et al. Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (7): 1368–72. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205269, indexed in PubMed: 24665118.
176. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010; 12 (2): R63. DOI: 10.1186/ar2978, indexed in PubMed: 20370912.

177. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005; 353 (23): 2450–61. DOI: 10.1056/NEJMoa050373, indexed in PubMed: 16339094.
178. White WB, Saag KG, Becker MA et al. CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018; 378 (13): 1200–10. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895, indexed in PubMed: 29527974.
179. Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56 (7): 1144–53. DOI: 10.1093/rheumatology/kex065, indexed in PubMed: 28379501.
180. Whelton A, MacDonald PA, Chefo S et al. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study. *Postgrad Med* 2013; 125 (1): 106–14. DOI: 10.3810/pgm.2013.01.2626, indexed in PubMed: 23391676.
181. Kimura K, Hosoya T, Uchida S et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis* 2018 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.06.028, indexed in PubMed: 30177485.
182. Jansen TLTA, Janssen M. Gout lessons from 2018: CARES, a direct comparison of febuxostat vs allopurinol, and CANTOS, IL1 blocker for cardiovascular risk minimisation. *Clin Rheumatol* 2019; 38 (1): 263–5. DOI: 10.1007/s10067-018-4396-4
183. Pillinger MH, Fields T, Yeo AE, Lipsky PE. Dissociation Between Clinical Benefit and Persistent Urate Lowering in Patients with Chronic Refractory Gout Treated with Pegloticase. *J Rheumatol* 2019. DOI: 10.3899/jrheum.190161
184. Richette P, Brière C, Hoenen-Clavert V et al. Rasburicase for tophaceous gout not treatable with allopurinol: an exploratory study. *J Rheumatol* 2007; 34 (10): 2093. LP – 2098. <http://www.jrheum.org/content/34/10/2093.abstract>
185. Solomon DH, Liu C-C, Kuo I-H et al. The Effects of Colchicine on Risk of Cardiovascular Events and Mortality Among Patients with Gout: A Cohort Study Using Electronic Medical Records Linked with Medicare Claims. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (9): 1674–9. DOI: 110.1016/j.bbi.2017.04.008
186. Solomon DH, Glynn RJ, MacFadyen JG et al. Relationship of Interleukin-1b Blockade With Incident Gout and Serum Uric Acid Levels: Exploratory Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2018; 169 (8): 535–42. DOI: 10.7326/M18-1167
187. Tran AP, Edelman J. Interleukin-1 inhibition by anakinra in refractory chronic tophaceous gout. *Int J Rheum Dis* 2011; 14 (3): 33–7. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2011.01629.x
188. Ruoff G, Edwards NL. Overview of serum uric acid treatment targets in gout: why less than 6 mg/dL? *Postgrad Med* 2016; 128 (7): 706–15. DOI: 10.1080/00325481.2016.1221732, indexed in PubMed: 27558643.
189. Fitzgerald JD, Mikuls TR, Neogi T et al. Development of the American College of Rheumatology Electronic Clinical Quality Measures for Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70 (5): 659–71. DOI: 10.1002/acr.23500, indexed in PubMed: 29649348.
190. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64 (10): 1431–46. DOI: 10.1002/acr.21772, indexed in PubMed: 23024028.

Информация об авторах / Information about the authors

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9822-4357>

Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, научный секретарь Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7895-9068>

Кисляк Оксана Андреевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: nedogodasv@rambler.ru

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0758-5609>

Щепкова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: arthyplab@list.ru

Медведева Ирина Васильевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор ФГБОУ ВО ТГМУ

Миронова Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии N1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: olgav39@yandex.ru

Блинова Наталия Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. гипертонии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: nat-cardio1@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5215-4894>

Irina E. Chazova – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9822-4357>

Juliya V. Zhernakova – D. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7895-9068>

Oksana A. Kisliak – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University

Sergei V. Nedogoda – D. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: nedogodasv@rambler.ru

Valery I. Podzolkov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0758-5609>

Elena V. Oshchepkova – D. Sci. (Med.), Prof., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: arthyplab@list.ru

Irina V. Medvedeva – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Tyumen State Medical University

Olga Iu. Mironova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: olgav39@yandex.ru

Nataliia V. Blinova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: nat-cardio1@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5215-4894>

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.12.2019