

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1+616.153.857-008.61

Артериальная гипертензия и бессимптомная гиперурикемия: алгоритм диагностики и ведения больных (описательный обзор)

Н. А. Козиолова, А. И. Чернявина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия

Контактная информация:

Козиолова Наталья Андреевна,
ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад.
Е. А. Вагнера» Минздрава России,
ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь,
Россия, 614000.
Тел.: 8 (342) 217–20–20.
Факс: 8 (342) 217–20–21.
E-mail: rector@psma.ru

*Статья поступила в редакцию
03.07.22 и принята к печати 05.09.22.*

Резюме

Цель описательного обзора — определить диагностические критерии бессимптомной гиперурикемии с позиций риска развития сердечно-сосудистых событий, необходимость коррекции антигипертензивной терапии и возможности использования уратснижающей терапии у больных артериальной гипертензией (АГ); предложить алгоритм ведения данной категории пациентов. **Стратегия и методология поиска.** Поиск информации был проведен с использованием ключевых слов «бессимптомная гиперурикемия» и «артериальная гипертензия» в четырех базах данных: PubMed, Medscape, E-library, Yandex.ru. **Результаты.** В описательный обзор было включено 79 источников, из них 1 монография, 11 международных и российских рекомендаций, консенсусов, 67 обзоров, наблюдательных, нерандомизированных, рандомизированных клинических исследований, их метаанализов и дополнительных анализов, требований при выполнении анализов на содержание мочевой кислоты (МК) в крови. В описательном обзоре дано определение, представлена распространенность и рассмотрены диагностические критерии бессимптомной гиперурикемии в зависимости от метода ее определения, факторов и причин, влияющих на концентрацию МК, а также патогенетических механизмов ее увеличения. Показана линейная взаимосвязь концентрации МК с риском возникновения АГ, дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. В обзоре выделены препараты, обуславливающие развитие лекарственно-индуцированной гиперурикемии, продемонстрировано влияние различных антигипертензивных и липидснижающих препаратов на концентрацию МК в крови, рассмотрен вопрос о возможности применения уратснижающей терапии при бессимптомной гиперурикемии. **Заключение.** На основании представленных в обзоре данных предложен алгоритм ведения больных с бессимптомной гиперурикемией и АГ.

Ключевые слова: бессимптомная гиперурикемия, артериальная гипертензия, алгоритм ведения

Для цитирования: Козиолова Н. А., Чернявина А. И. Артериальная гипертензия и бессимптомная гиперурикемия: алгоритм диагностики и ведения больных (описательный обзор). Артериальная гипертензия. 2022;28(4):316–327. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-316-327

Hypertension and asymptomatic hyperuricemia: algorithm of diagnostics and management (literature review)

N. A. Koziolova, A. I. Chernyavina
Perm State Medical University named after
Academician E. A. Wagner, Perm, Russia

Corresponding author:
Natalya A. Koziolova,
Perm State Medical University named
after Academician E. A. Wagner,
26 Petropavlovskaya str., Perm,
614000 Russia.
Phone: 8 (342) 217–20–20.
Fax: 8 (342) 217–20–21.
E-mail: rector@psma.ru

*Received 03 July 2022;
accepted 05 September 2022.*

Abstract

Objective. To determine the diagnostic criteria for asymptomatic hyperuricemia as a cardiovascular risk factor, the need for antihypertensive therapy and urate-reducing therapy in patients with hypertension; to develop an algorithm for the management of hypertensive patients with asymptomatic hyperuricemia. **Search strategy and methodology.** The following key words were used for the search: “asymptomatic hyperuricemia” and “hypertension” in four databases — PubMed, Medscape, E-library Yandex.ru. **Results.** The review included 79 sources, including 1 monograph, 11 international and Russian guidelines, consensus documents, 67 reviews, observational, non-randomized, randomized clinical trials, their meta-analyses, requirements for uric acid blood tests. The review presents a definition, prevalence and diagnostic criteria for asymptomatic hyperuricemia, depending on the assessment method and factors affecting the concentration of uric acid, as well as the pathogenetic mechanisms of hyperuricemia. The linear relationship between uric acid level with the risk of hypertension, dyslipidemia, cardiovascular diseases and complications. The review discusses drug-induced hyperuricemia, the effect of various antihypertensive and lipid-lowering drugs on the blood concentration of uric acid, the indications for urate-reducing therapy in asymptomatic hyperuricemia. **Conclusions.** An algorithm for the management of patients with asymptomatic hyperuricemia and hypertension is proposed.

Key words: asymptomatic hyperuricemia, hypertension, management algorithm

For citation: Koziolova NA, Chernyavina AI. Hypertension and asymptomatic hyperuricemia: algorithm of diagnostics and management (literature review). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(4):316–327. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-316-327

Введение

Связь между повышенной мочевой кислотой (МК) и артериальной гипертензией (АГ) была доказана как у животных, так и у людей, и ее актуальность уже очевидна в детском и подростковом возрасте. Механизм, ответственный за повышение артериального давления (АД) у больных с гиперурикемией (ГУ), связан как с окислительным стрес-

сом, так и с внутриклеточной уратной активностью. Увеличение относительного риска (ОР) АГ подтверждено генетическими данными и рядом мета-анализов эпидемиологических исследований.

Тем не менее остаются дискуссионными вопросы к требованиям определения МК в крови и частоты ее контроля в зависимости от стратификации сердечно-сосудистого риска у больных АГ, диагностических

критериев бессимптомной ГУ не столько с позиций риска развития подагры, сколько с позиции взаимосвязи с возникновением сердечно-сосудистых событий, развития лекарственно-индуцированной ГУ и вклада в ее формирование антигипертензивных, липидкорректирующих препаратов, показаний для применения уратснижающей терапии при бессимптомном увеличении МК в крови.

Цель описательного обзора — определить диагностические критерии бессимптомной ГУ с позиций риска развития сердечно-сосудистых событий, необходимость коррекции антигипертензивной терапии и возможности использования уратснижающей терапии у больных АГ; предложить алгоритм ведения данной категории пациентов.

Стратегия и методология поиска

Поиск информации был проведен с использованием ключевых слов «бессимптомная гиперурикемия» и «артериальная гипертензия» в четырех базах данных: PubMed (162 источника, за период с января 1973 по август 2022 года); Medscape (1196 источников, за период с января 1980 по август 2022 года); E-library (870 источников за период с января 2000 по август 2022 года); Yandex.ru (35 источников за период с января 1998 по август 2022 года).

В описательный обзор было включено 79 источников, из них 1 монография, 11 международных и российских рекомендаций, консенсусов, 67 обзоров, наблюдательных, нерандомизированных, рандомизированных клинических исследований, их метаанализов и дополнительных анализов, требований при выполнении анализов на содержание МК в крови.

Определение бессимптомной гиперурикемии

Бессимптомная ГУ — это повышенный уровень МК в сыворотке крови без подагрического артрита, тофусов или уратных камней в почках [1, 2].

Концентрация МК в сыворотке крови, свидетельствующая о бессимптомной ГУ, вариабельна и зависит от метода ее определения (колориметрический, уриказный), особенностей пищевого режима и соблюдения требований забора крови, а также критериев ее определения.

С учетом температуры тела и pH мочи ГУ определяется при концентрации МК в плазме крови $> 6,8$ мг/дл (405 мкмоль/л) при физиологической температуре ($37,0^\circ\text{C}$) и нейтральном уровне pH. С позиций риска развития подагры или рецидива острого подагрического артрита нормальным значением концентрации МК в сыворотке крови считается концентрация $< 6,0$ мг/дл (357 мкмоль/л) [3, 4].

Ряд исследователей считают, что концентрация МК у мужчин более 7 мг/дл (416,5 мкмоль/л), а у женщин более 6 мг/дл (357 мкмоль/л) взаимосвязана с риском развития подагры и считается ГУ [5]. При этих концентрациях МК ГУ может привести к перенасыщению и оседанию кристаллов моноурата натрия. Связь между степенью ГУ и риском развития подагры была хорошо установлена в метаанализе 4 наблюдательных исследований, включающем 18 889 пациентов без проявлений подагры [6]. Кумулятивная частота клинически очевидной подагры была рассчитана в соответствии с исходными уровнями МК в сыворотке крови. Частота развития подагры (95 % доверительный интервал (ДИ)) в течение 15 лет составила 1,1 % (0,9–1,4) при концентрации МК < 6 мг/дл (357 мкмоль/л), 16,3 % (12,0–20,5) — при 8–8,9 мг/дл (476–530 мкмоль/л) и 49 % (31–67) — при уровне ≥ 10 мг/дл (595 мкмоль/л). Эти данные показывают, что концентрация МК в крови является сильным нелинейным предиктором подагры. Тем не менее только у половины пациентов с бессимптомной ГУ при концентрации МК в крови ≥ 10 мг/дл (595 мкмоль/л) появились клинические симптомы подагры в течение 15 лет, что предполагает роль других факторов в патогенезе подагры [7]. Поэтому в рекомендациях Американской коллегии ревматологии был сформулирован вывод о том, что диагноз подагры не следует устанавливать только на основании одного критерия — ГУ с уровнем и классом доказательности 2a B [8].

Бессимптомная гиперурикемия и сердечно-сосудистый риск

С позиции увеличения риска смертельных исходов A. Virdis и соавторы (2020) выдвигают положение о том, что ГУ следует считать концентрацию МК $\geq 5,1$ мг/дл (304 мкмоль/л) для женщин и $\geq 5,6$ мг/дл (333 мкмоль/л) для мужчин, особенно для больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, что взаимосвязано с увеличением ОР сердечно-сосудистой смертности более чем в 2 раза [9]. Имеются расчетные данные о том, что на каждый 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) увеличения концентрации МК в крови риск сердечно-сосудистой и общей смертности соответственно увеличиваются на 12 и 20 % [10].

Кроме этого, по данным метаанализа 32 наблюдательных исследований в Великобритании, в который было включено 1 134 073 больных, был сделан вывод о том, что по мере увеличения концентрации МК линейно увеличивается и риск сердечно-сосудистой смерти [11].

Ряд экспертов считают, что риск общей и сердечно-сосудистой смерти имеет U-образную зави-

симось от концентрации МК. Так, по данным одного из регистров, в который было включено 127 771 больных в возрасте 65 лет и старше с бессимптомной ГУ, было найдено, что риск общей и сердечно-сосудистой смерти увеличивается, как при концентрации МК в крови более 8 мг/дл (476 мкмоль/л), так и при ее снижении менее 4 мг/дл (238 мкмоль/л) [12]. Известно, что МК обладает рядом плейотропных благоприятных эффектов, связанных преимущественно с ее антиоксидантными свойствами [13]. Поэтому в рекомендациях Ассоциации ревматологов России даже для больных с подагрой не рекомендуется длительное (в течение нескольких лет) поддержание сывороточного уровня МК ниже 180 мкмоль/л [14].

Тем не менее метаанализ 17 РКИ и наблюдательных исследований показал, что у больных бессимптомной ГУ увеличивается также риск больших сердечно-сосудистых событий на 72 %, всех событий, связанных с сердечно-сосудистыми исходами, — на 35 % [15].

При концентрации МК в крови более 8 мг/дл (477 мкмоль/л) значительно увеличивается риск разрыва атеросклеротической бляшки по данным оптической когерентной томографии [16].

Бессимптомная ГУ является независимым фактором риска желудочковых аритмий и фибрилляции предсердий у больных инфарктом миокарда после первичного чрескожного коронарного вмешательства [17].

Риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ее прогноз также взаимосвязаны с бессимптомной ГУ [18]. У больных ХСН и имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами концентрация МК в крови около 6,1 мг/дл (363 мкмоль/л) является предиктором желудочковых тахикардий, требующих включения кардиовертера.

Метаанализ 13 наблюдательных исследований, в который было включено 3 256 больных с бессимптомной ГУ, показал, что на каждый 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) увеличения концентрации МК в крови риск инсульта у мужчин увеличивается на 10 %, у женщин — на 11 % [19].

С позиций первичной профилактики факторов сердечно-сосудистого риска важным результатом является вывод о том, что бессимптомная ГУ увеличивает не только риск развития ожирения [20], но и риск развития АГ на 48 %, полученный в метаанализе 25 наблюдательных исследований ($n = 97824$) [21]. Р. Bjornstad и соавторы (2019) в наблюдательном исследовании продемонстрировали, что у молодых больных с сахарным диабетом (СД) 2-го типа при исходном уровне МК 6,8 мг/дл (405 мкмоль/л) риск АГ увеличивался на 19 %, хронической болезни по-

чек (ХБП) по данным экскреции белка с мочой — на 24 % на каждый мг/дл (59,5 мкмоль/л) увеличения концентрации МК в течение 7 лет наблюдения [22]. У больных АГ бессимптомная ГУ увеличивает риск развития СД 2-го типа на 84 % по данным метаанализа 17 наблюдательных исследований [23].

Вопросу взаимосвязи концентрации МК в крови с риском развития сердечно-сосудистых событий посвящен ряд описательных обзоров российских исследователей [24, 25].

Распространенность подагры и гиперурикемии

ГУ является общей проблемой в ежедневной клинической практике, и по оценкам ряда исследователей встречается примерно от 8,9 % до 24,4 % в общей популяции [26]. Распространенность ГУ в Российской Федерации составляет 16,8–25,3 % среди мужчин и 11,3 % среди женщин в возрасте от 25 до 64 лет [27, 28].

Частота бессимптомной ГУ без клинически значимой подагры неизвестна. Предположительно, по данным регистра National Health and Nutrition Examination Survey, в котором использовались опросник для выявления подагры и определение концентрации МК в крови, у лиц 20 лет и старше распространенность подагры в популяции составила 3,9 %, ГУ, при концентрации МК более 405 мкмоль/л (6,8 мг/дл), 14,6 % [29]. Для США, экстраполируя эти данные на количество больных, распространенность подагры и бессимптомной ГУ составили 9,2 и 32,5 млн человек соответственно. Причем за 8 лет количество этих больных увеличилось соответственно на 8,3 и 9,2 млн человек. Но следует отметить, что не всегда подагра сопровождается ГУ, а ГУ — клиническими проявлениями подагры, в том числе бессимптомным отложением моноуратов натрия в синовиальной жидкости.

Факторы риска, причины и патогенетические механизмы гиперурикемии

Факторами риска развития ГУ в большом скрининговом исследовании, в котором приняли участие более 2 миллионов человек, были установлены следующие факторы: пол (преимущественно мужчины), возраст (в 60 лет и старше ГУ реже встречается у мужчин), индекс массы тела (28 кг/м² и более — увеличение риска ГУ в 3 раза), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² увеличение риска ГУ на 46 %), наличие АГ (увеличение риска ГУ на 15 %), наличие дислипидемии (увеличение риска ГУ на 19 %), наличие жировой болезни печени (увеличение риска ГУ на 55 %) [30].

Таблица 1

ПРИЧИНЫ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПОДАГРЫ И ГИПЕРУРИКЕМИИ

Механизмы	Повышенный биосинтез пуринов и/или продукции уратов	Снижение клиренса мочевой кислоты
Причины	Генетические дефекты	Клинические состояния (хроническая болезнь почек, подагрическая нефропатия, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, лактацидоз, преэклампсия, ожирение, гиперпаратиреозидизм, гипотиреоз, саркоидоз)
	Клинические состояния (миело- и лимфо-пролиферативные, рак, гемолитические нарушения, псориаз, ожирение, тканевая гипоксия, болезни накопления гликогена III, V, VII типа)	Генетические дефекты
	Лекарственно-, токсико- и диет-индуцированная гиперурикемия (алкоголь, пища, богатая пуринами, дефицит витамина B12, препараты)	Лекарственно- и диет-индуцированная гиперурикемия

Таблица 2

ПРЕПАРАТЫ, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ УРОВЕНЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ, С ДОКАЗАННЫМ И ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ВЛИЯНИЕМ

Группа препаратов	
С доказанным влиянием на уровень мочевой кислоты	С предположительным влиянием на уровень мочевой кислоты
Противотуберкулезные препараты	Ацитретин
Аспирин (низкие дозы)	Диданосин + ритонавир
Цитотоксическая химиотерапия (ингибиторы тирозинкиназы и тому подобное)	Филграстим
Диуретики	Альфа-метилдопа
Иммуносупрессивные препараты (циклоsporин, такролимус)	Омепразол
Фруктоза	Бета-1а интерферон + рибавирин
Инфузия лактата	Силденафил
Никотиновая кислота	Терипаратрид
Тестостерон	Тикагрелор
Ксилит	Топирамар

Причины и патогенетические механизмы развития подагры и ГУ представлены в таблице 1 [31, 32].

В настоящее время изучено 43 генетических дефекта, контролирующих концентрацию МК, которые вносят большой вклад в развитие ГУ [33].

Для клинической практики большое значение имеет влияние лекарственных препаратов на уровень МК, которые способны повышать его (табл. 2) [34].

Бессимптомная гиперурикемия и диуретики

Одним из дискуссионных вопросов в тактике ведения больных АГ и бессимптомной ГУ/подагрой является использование диуретиков. Более ранние наблюдательные исследования показали, что риск развития подагры связан как с АГ, ожирением, так и с использованием диуретиков, преимущественно петлевых [35, 36]. Доза гидрохлоротиазида 25 мг

увеличивала концентрацию МК в крови на 0,8 мг/дл (48 мкмоль/л). В большом наблюдательном исследовании ARIC (the Atherosclerosis Risk in Communities cohort study) было показано, что применение любых диуретиков увеличивало ОР развития подагры на 48 %, тиазидных диуретиков — на 44 %, петлевых диуретиков — в 2,31 раза в течение 9 лет наблюдения среди 5789 больных АГ, 37 % пациентов среди них принимали диуретическую терапию [37]. Однако после поправки на концентрацию МК в сыворотке крови взаимосвязь между применением мочегонных препаратов и подагрой была нулевой. Тем не менее концентрация МК в сыворотке крови у лиц, принимающих диуретики, была на 0,72 мг/дл (42,8 мкмоль/л) выше, чем у больных, которые их не использовали в терапии ($p < 0,001$). При этом комбинация тиазидных диуретиков с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА) или дигидропиридиновыми антагонистами кальция снижала концентрацию МК в крови в сравнении с монотерапией диуретиками [38]. Следует особо отметить, что при развитии бессимптомной ГУ на фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков при лечении АГ частота возникновения подагры очень низкая. Так, по данным большого наблюдательного исследования ($n = 3033$), частота новых случаев подагры за 6 лет наблюдения при использовании тиазидных диуретиков (гидрохлоротиазид, средняя доза 25 мг) составила 1,29 %, тиазидоподобных диуретиков (хлорталидон, средняя доза 25 мг) — 1,68 % без статистически значимых различий между группами ($p = 0,27$) [39].

Более того, дополнительный анализ РКИ ALLHAT (the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), в который было включено 23 964 больных АГ, среди которых клинические признаки подагры были найдены у 597 пациентов за 4,9 года лечения, показал, что ОР развития подагры при приеме лизиноприла сопоставим с ОР при использовании хлорталидона: ОР 0,85 (95 % ДИ 0,70–1,03, $p = 0,100$) [40].

Имеются также данные о том, что и калийсберегающие диуретики могут приводить к ГУ. В частности, спиронолактон в дозе 25 мг в РКИ длительностью 40 недель увеличивал концентрацию МК в сыворотке крови у больных ХБП [41].

По результатам последних наблюдательных исследований было найдено, что риск развития подагры у лиц, принимающих мочегонные препараты, связан не столько с приемом диуретика, сколько с генетическими дефектами обмена пуринов в организме. Так, по данным большой базы данных в Великобритании (UK Biobank Resource) с включением 359 876 больных было протестировано 10 однону-

клеотидных полиморфизмов генов, связанных с ГУ, для оценки риска развития подагры у лиц, принимающих мочегонные препараты [42]. Было найдено, что только петлевые диуретики связаны с риском развития подагры (ОР 2,34, 95 % ДИ 2,08–2,63), при приеме тиазидных диуретиков риск развития подагры снижался (ОР 0,60, 95 % ДИ 0,55–0,66). Исследователи также сделали вывод о том, что чем больше генетических дефектов обмена пуринов определялось, тем был выше риск подагры, как у лиц, не принимающих диуретики (ОР 2,63, 95 % ДИ 2,49–2,79), так и у больных на фоне приема петлевых диуретиков (ОР 2,04, 95 % ДИ 1,65–2,53), тиазидных (ОР 2,70, 95 % ДИ 2,26–3,23) и тиазидоподобных диуретиков (ОР 2,11, 95 % ДИ 1,37–3,25). Аддитивный эффект в отношении риска развития подагры при комбинации генетических дефектов и приема диуретиков не наблюдался.

Для больных с высоким риском развития подагрической нефропатии тиазидные диуретики могут быть полезны и с позиций профилактики формирования и рецидивов мочекаменной болезни. Так, метаанализ РКИ показал, что тиазидные и тиазидоподобные препараты обеспечивают профилактику образования камней в почках (табл. 3) [43].

Препараты, снижающие уровень мочевой кислоты в крови

С другой стороны, в настоящее время изучен целый спектр лечебных направлений, которые могут быть полезны в снижении концентрации МК у больных с бессимптомной ГУ и подагрой: снижение массы тела и физическая активность, кофе, ягоды вишни, диета с низким содержанием пуринов и жира, лактобактерии, антагонисты рецепторов к ангиотензину II типа (АРА), преимущественно лозартан, антагонисты кальция, преимущественно амлодипин, валсартан/сакубитрил, статины, фенофибрат, севеламер, метформин, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ИНГЛТ2), витамин С, фолиевая кислота [44]. Известно, что первой линией лечения гиперурикемии является низкопуриновая диета, которая может снизить концентрацию МК на 10–15 %.

Среди антигипертензивных препаратов в ряде исследований лозартан и амлодипин проявляли плейотропные эффекты в снижении концентрации МК в крови у больных подагрой [45, 46]. Урикозурический эффект этих препаратов у больных АГ с бессимптомной ГУ неясен, влияние на прогноз не оценивалось. В одном из последних наблюдательных исследований было оценено влияние на концентрацию МК ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и АРА у больных

**ВЛИЯНИЕ ТИАЗИДНЫХ И ТИАЗИДОПОДОБНЫХ ДИУРЕТИКОВ
НА РИСК РАЗВИТИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ БЕЗ УЧЕТА ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ
(РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)**

Автор, год	Препарат	Доза	Число лече- ных / плацебо	Относительный риск рецидива	Годы лечения
Brocks, 1981	Бендрофлюметиазид	2,5 мг 3 раза в день	33/29	NS	1,6
Scholz, 1982	Гидрохлоротиазид	25 мг 2 раза в день	25/26	NS	1
Mortensen, 1986	Бендрофлюметиазид + KCl	2,5 мг 3 раза в день	12/10	NS	2
Laerum, 1984	Гидрохлоротиазид	25 мг 2 раза в день	25/25	0,39	3
Wilson, 1984	Гидрохлоротиазид	100 мг ежедневно	23/21	0,48	2,8
Robertson, 1985	Бендрофлюметиазид	2,5 мг 3 раза в день	13/9	0,38	3–5
Ettinger, 1988	Хлорталидон	25/50 мг однократно в сутки	19 (25 мг), 23 (50 мг) / 31	0,23	3
Fernandes- Rodrigues, 2006	Гидрохлоротиазид	50 мг ежедневно	50/50	0,56	3

АГ с бессимптомной ГУ в течение 7 лет наблюдения [47]. Было найдено, что ИАПФ статистически значимо не снижали концентрацию МК в крови ($5,91 \pm 0,03$ против $5,86 \pm 0,03$ мг/дл, $p = 0,059$), АРА обеспечивали урикозурический эффект уже через 3 месяца терапии ($5,71 \pm 0,01$ против $5,69 \pm 0,01$ мг/дл, $p = 0,023$). При назначении ирбесартана ($n = 1530$, $6,13 \pm 0,06$ мг/дл против $5,89 \pm 0,05$ мг/дл, $p < 0,001$) и олмесартана ($n = 2719$, $5,70 \pm 0,04$ мг/дл против $5,63 \pm 0,03$ мг/дл, $p = 0,008$) снижение МК в крови через 3 месяца терапии было статистически значимым. У больных с бессимптомной ГУ и СКФ ниже 60 мл/мин/ $1,73$ м² как ИАПФ, так и АРА показали статистически значимое снижение МК в крови.

Класс антагонистов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов снижает концентрацию МК в крови на $0,38$ мг/дл (95 % ДИ $0,31$ – $0,45$), что демонстрирует более выраженное действие, чем эффект валсартана в течение 4 месяцев терапии, причем наибольший эффект проявляется у лиц с ГУ и ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [48]. Этот плеiotропный эффект сакубитрила/валсартана обеспечил снижение необходимости инициации уратснижающей терапии на 32 % ($p < 0,001$).

Одним из спорных вопросов в лечении больных с гиперлипидемией и ГУ/подагрой является рекомендация переключения с терапии статинами на фенофибрат или свободный выбор при гиперлипидемии статинов или фенофибрата [3]. Известно, что лечение аторвастатином и розувастатином в течение нескольких месяцев терапии снижает концентрацию МК на 6,5 % ($p < 0,0001$) и 3,6 % ($p = 0,03$) соответственно, питавастатин статистически значимо не влияет на уровень МК [49]. Фенофибрат в сравнении с плацебо в метаанализе 9 наблюдательных исследований показал снижение МК в крови на $1,32$ мг/дл (95 % ДИ с $-1,61$ до $-1,03$, $p < 0,001$), но при этом статистически значимое увеличение сывороточного креатинина на $0,09$ мг/дл (95 % ДИ $0,02$ – $0,15$, $p < 0,001$) [50]. Влияние на прогноз у больных подагрой продемонстрировали только статины в большом наблюдательном исследовании в Великобритании [51]. Инициация терапии статинами у больных подагрой и лечение в течение 4,6 года привели к снижению общей смертности на 16 % (95 % ДИ $0,79$ – $0,89$) в сравнении с пациентами, которые не получали статины. Более того, максимальный протективный эффект статинов у больных подагрой проявлялся в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ОР $0,65$ против $0,85$; p для взаимодей-

ствия = 0,02). Ранее позитивное влияние статинов на снижение ОР смертельных исходов было получено и у больных с системными аутоиммунными ревматическими заболеваниями [52].

По данным метаанализа 62 РКИ ($n = 34941$) ИНГЛТ2 продемонстрировали снижение концентрации МК в крови у больных с СД 2-го типа на 37,73 мкмоль/л (95 % ДИ от –40,51 до –34,95) [53]. Максимальный эффект был получен при использовании эмпаглифлозина: снижение концентрации МК в крови составило 45,83 мкмоль/л (95 % ДИ от –53,03 до –38,63). Однако у больных ХБП урикозурический эффект ИНГЛТ2 не был найден.

Бессимптомная гиперурикемия и уратснижающая терапия

Одним из нерешенных вопросов в лечении бессимптомной гиперурикемии у больных АГ является применение уратснижающей терапии. Так, в рекомендациях по лечению подагры Американской коллегии ревматологии, Европейской антиревматической лиги, по лечению АГ Международного общества гипертонии использование уратснижающей терапии не рекомендуется [3, 8, 54].

Действительно, влияние уратснижающей терапии на контроль АД у пациентов с повышенной концентрацией МК в сыворотке крови было исследовано в небольшом количестве надежных исследований с большой неоднородностью популяций пациентов и схем исследований. Тем не менее 2 больших систематических обзора показали статистически значимый эффект снижения АД при использовании уратснижающей терапии [55, 56]. В другом метаанализе 13 РКИ, в отличие от аллопуринола и бензбромарона в сравнении с плацебо или обычной клинической практикой, только прием фебуксостата обеспечил статистически значимое снижение диастолического АД [57].

Ряд исследователей предполагают, что применение уратснижающей терапии при бессимптомной ГУ у больных АГ, СД 2-го типа, ХБП может обеспечить позитивное влияние на прогноз [58–60]. Так, в метаанализе 23 РКИ было определено благоприятное влияние уратснижающей терапии на комбинированные почечные события и СКФ, но не на другие исходы. При приеме аллопуринола и фебуксостата была зарегистрирована более низкая частота почечных событий, чем при использовании плацебо (ОР 0,39, 95 % ДИ 0,23–0,66 и ОР 0,68, 95 % ДИ 0,46–0,99 соответственно). Оба препарата также приводили к значительно более высокому значению СКФ, чем плацебо (прирост СКФ 3,69 мл/мин/1,73 м², 95 % ДИ от 1,31 до 6,08 и 2,89 мл/мин/1,73 м², 95 % ДИ от 0,69 до 5,09 соответственно) [61].

В исследованиях в качестве терапии использовались преимущественно ингибиторы ксантиноксидазы — аллопуринол или фебуксостат. Однако большие проспективные РКИ, в которых бы изучалось влияние уратснижающей терапии на жесткие конечные точки у больных бессимптомной ГУ, отсутствуют. Поэтому в Консенсусе российских экспертов и ряде описательных обзоров были даны рекомендации о необходимости проведения таких больших РКИ [62, 63].

Тем не менее в некоторых странах, таких как Япония и Южная Корея, используется уратснижающая терапия при бессимптомной ГУ у больных АГ, ишемической болезнью сердца и ХБП [64–66].

В одном из систематических обзоров были получены доказательства того, что применение уратснижающей терапии у больных с бессимптомной ГУ следует рассматривать только при определенных условиях: у пациентов со стойким уровнем МК в крови выше 13 мг/дл (773,5 мкмоль/л) у мужчин или выше 10 мг/дл (595 мкмоль/л) у женщин; при выведении МК с мочой более 1100 мг в сутки ежедневно; при планировании лучевой терапии или химиотерапии [13].

Заключение

Анализ представленных выше исследований, систематических обзоров и метаанализов, ряда консенсусов и рекомендаций позволил сформулировать следующий алгоритм ведения больных с АГ и бессимптомной ГУ:

1. Измерение концентрации МК в сыворотке крови рекомендуется как часть рутинного обследования больных с АГ и/или факторами сердечно-сосудистого риска [14, 67].

2. При увеличении концентрации МК более 360 мкмоль/л, а у больных как минимум с двумя факторами сердечно-сосудистого риска (АГ, СД 2-го типа, дислипидемия, поражение органов-мишеней или предшествующие сердечно-сосудистые заболевания) более 300 мкмоль/л [68], для подтверждения наличия бессимптомной ГУ рекомендуется повторить определение МК в сыворотке крови в той же лаборатории с использованием колориметрического фосфорно-вольфрамового метода определения и строгим соблюдением требований для проведения анализа [70, 71]:

- взятие крови проводится утром натощак после 8–14 часов ночного периода голодания (воду пить можно);
- накануне исследования нужно придерживаться стандартной диеты без избыточного употребления пищи, богатой белками и пуринами;

- исключить повышенные психоэмоциональные и физические нагрузки за сутки перед проведением анализа (спортивные тренировки);

- исключить прием алкоголя за неделю;

- исключить чай, кофе, компоты, соки, мед, газированные напитки, жевательную резинку, курение за 12 часов до проведения анализа;

- перед забором крови необходим получасовой отдых;

- врач и лаборанты должны быть информированы о принимаемых пациентом лекарствах;

единицы измерения концентрации МК в сыворотке крови: мкмоль/л; альтернативные единицы измерения: мг/дл; коэффициент пересчета: $\text{мг/дл} \times 59,5 = \text{мкмоль/л}$.

3. При подтверждении бессимптомной ГУ рекомендуется консультация ревматолога с целью исключения подагры, выявления причин ее развития и рекомендаций по тактике ведения [31, 71].

4. При исключении подагры и других причин повышения уровня МК в крови, требующих консультации и лечения у других специалистов, при бессимптомной ГУ у больных АГ рекомендуется эффективное лечение АГ и коморбидных состояний с учетом выбора препаратов, снижающих концентрацию МК в крови [68]:

- в лечении АГ у больных с бессимптомной ГУ рекомендуется переключение с тиазидного диуретика — гидрохлоротиазида и петлевых диуретиков на альтернативные антигипертензивные препараты, если возможно [37, 40];

- для лечения АГ у больных с бессимптомной ГУ рекомендуются АРА (предпочтительно лозартан) и антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (предпочтительно амлодипин) [38]; переход от других АРА на лозартан не рекомендуется [48, 68];

- не рекомендуется применение или требуется отмена низких доз ацетилсалициловой кислоты у больных АГ и бессимптомной ГУ в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий [72]; отмена низких доз ацетилсалициловой кислоты во вторичной профилактике не рекомендуется [68];

- не рекомендуется у больных АГ высокого и очень высокого риска при наличии бессимптомной ГУ отменять статины или другие липидкорректирующие препараты и назначать фенофибрат [50, 51]; фибраты следует использовать по показаниям [73].

5. Всем больным с АГ и бессимптомной ГУ рекомендуется строгий контроль факторов сердечно-сосудистого риска:

- рекомендуется целевой уровень МК менее 360 мкмоль/л для всех больных АГ, а для пациентов как минимум с двумя факторами сердечно-сосудистого риска (АГ, СД 2-го типа, дислипидемия, поражение

органов-мишеней или предшествующие сердечно-сосудистые заболевания) — менее 300 мкмоль/л [44, 68];

- для достижения целевого уровня МК в крови всем больным с АГ и бессимптомной ГУ рекомендуется диета с низким содержанием пуринов: требует особого ограничения потребление красного мяса, морепродуктов, кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы, сахаросодержащих безалкогольных напитков, алкоголя [68];

- для достижения целевого уровня МК в крови всем больным с АГ, бессимптомной ГУ и ожирением рекомендуется снижение массы тела и регулярная физическая активность [74, 75];

- для снижения концентрации МК в крови всем больным с АГ и бессимптомной ГУ рекомендуется к пищевому рациону добавление кофе, молочных продуктов, вишни [76, 77] и аскорбиновой кислоты [78].

6. Уратснижающая терапия больным с АГ и бессимптомной ГУ может быть назначена при участии междисциплинарной команды при наличии доказательств преобладания пользы от лечения над риском побочных эффектов у каждого конкретного больного [13, 79].

7. У больных с АГ и бессимптомной ГУ рекомендуется мониторинг концентрации МК в крови не реже 2 раз в год, или чаще — по показаниям [8, 14].

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Мазуров В. И. Клиническая ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 696 с. [Mazurov VI. Clinical rheumatology. M.: GEOTAR-Media; 2021. 696 p. In Russian].
2. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(7):380–390. doi:10.1038/s41584-020-0441-1
3. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda J et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):31–38. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215315
4. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J 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
5. Hao Y, Li H, Cao Y, Chen Y, Lei M, Zhang T et al. Uricase and horseradish peroxidase hybrid CaHPO nanoflower integrated with transcutaneous patches for treatment of hyperuricemia. *J Biomed Nanotechnol*. 2019;15(5):951–965. doi:10.1166/jbn.2019.2752
6. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016;388(10055):2039–2052. doi:10.1016/S0140-6736(16)00346-9

7. Major TJ, Dalbeth N, Stahl EA, Merriman TR. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(6):341–353. doi:10.1038/s41584-018-0004-x
8. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744–760. doi:10.1002/acr.24180. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(8):1187. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(3):458.
9. Virdis A, Masi S, Casiglia E, Tikhonoff V, Cicero AFG, Ungar A et al. From the working group on uric acid and cardiovascular risk of the Italian Society of Hypertension. Identification of the uric acid thresholds predicting an increased total and cardiovascular mortality over 20 years. *Hypertension*. 2020;75(2):302–308. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643
10. Wang R, Song Y, Yan Y, Ding Z. Elevated serum uric acid and risk of cardiovascular or all-cause mortality in people with suspected or definite coronary artery disease: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;254:193–199. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.006
11. Rahimi-Sakak F, Maroofi M, Rahmani J, Bellissimo N, Hekmatdoost A. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):218. doi:10.1186/s12872-019-1215-z
12. Tseng WC, Chen YT, Ou SM, Shih CJ, Tarng DC; Taiwan Geriatric Kidney Disease (TGKD) Research Group. U-shaped association between serum uric acid levels with cardiovascular and all-cause mortality in the elderly: the role of malnourishment. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4):e007523. doi:10.1161/JAHA.117.007523
13. Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: a critical appraisal. *Eur J Intern Med*. 2020;74:8–17. doi:10.1016/j.ejim.2020.01.001
14. Подагра. Клинические рекомендации [Интернет]. Москва: Ассоциация ревматологов России; 2018. URL: <http://www.ma.cfuv.ru/docs/249620/KP%20Подагра.pdf>. [Gout. Clinical recommendations [Internet]. Moscow: Association of Rheumatologists of Russia; 2018. URL: <http://www.ma.cfuv.ru/docs/249620/KP%20Подагра.pdf>. In Russian].
15. Zhao L, Cao L, Zhao TY, Yang X, Zhu XX, Zou HJ et al. Cardiovascular events in hyperuricemia population and a cardiovascular benefit-risk assessment of urate-lowering therapies: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(8):982–993. doi:10.1097/CM9.0000000000000682
16. Kobayashi N, Asai K, Tsurumi M, Shibata Y, Okazaki H, Shirakabe A et al. Impact of accumulated serum uric acid on coronary culprit lesion morphology determined by optical coherence tomography and cardiac outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology*. 2018;141(4):190–198. doi:10.1159/000496053
17. Hu X, Fu S, Wang S. Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of ventricular tachycardia and fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):199. doi:10.1186/s12872-022-02635-4
18. Pavlusova M, Jarkovsky J, Benesova K, Vitovec J, Linhart A, Widimsky P et al. Hyperuricemia treatment in acute heart failure patients does not improve their long-term prognosis: a propensity score matched analysis from the AHEAD registry. *Clin Cardiol*. 2019;42(8):720–727. doi:10.1002/clc.23197
19. Zhong C, Zhong X, Xu T, Xu T, Zhang Y. Sex-specific relationship between serum uric acid and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(4):e005042. doi:10.1161/JAHA.116.005042
20. Hong C, Zhang Q, Chen Y, Lu Y, Chen L, He Y et al. Elevated uric acid mediates the effect of obesity on hypertension development: a causal mediation analysis in a prospective longitudinal study. *Clin Epidemiol*. 2022;14:463–73. doi:10.2147/CLEP.S363429
21. Wang J, Qin T, Chen J, Li Y, Wang L, Huang H et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(12):e114259. doi:10.1371/journal.pone.0114259
22. Bjornstad P, Laffel L, Lynch J, El Ghormli L, Weinstock RS, Tollefsen SE et al.; TODAY Study Group. Elevated serum uric acid is associated with greater risk for hypertension and diabetic kidney diseases in obese adolescents with type 2 diabetes: an observational analysis from the treatment options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) Study. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1120–1128. doi:10.2337/dc18-2147
23. Qin T, Zhou X, Wang J, Wu X, Li Y, Wang L et al. Hyperuricemia and the prognosis of hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(12):1268–1278. doi:10.1111/jch.12855
24. Фомин В.В., Морозова Т.Е., Цурко В.В. Гиперурикемия, подагра и высокий кардиоваскулярный риск — как ими управлять в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):75–83. doi:10.26442/00403660.2019.12.000173 [Fomin VV, Morosova TE, Tsurko VV. Hyperuricemia, gout and high cardiovascular risk — how to manage them in clinical practice. *Ther Arch*. 2019;91(12):75–83. doi:10.26442/00403660.2019.12.000173. In Russian].
25. Куницкая Н.А., Арьев А.Л., Немировский В.С. Роль мочевой кислоты в развитии сердечно-сосудистых заболеваний: от молекулярных механизмов до клинических проявлений. *Врач*. 2022;(6):5–12. doi:10.29296/25877305-2022-06-01 [Kunitskaya NA, Arieval AL, Nemirovsky VS. The role of uric acid in the development of cardiovascular diseases: from molecular mechanisms to clinical manifestations. *Doctor*. 2022;(6):5–12. doi:10.29296/25877305-2022-06-01. In Russian].
26. Skoczyńska M, Chowaniec M, Szymczak A, Langner-Hetmańczyk A, Maciążek-Chyra B, Wiland P. Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance — a narrative review. *Reumatologia*. 2020;58(5):312–323. doi:10.5114/reum.2020.100140
27. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(2):153–159. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159 [Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, Duplyakov DV, Efanov AY, Zhernakova YuV et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rat Pharmacother Cardiol*. 2014;10(2):153–159. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159. In Russian].
28. Елисеев М.С., Новикова А.М. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):120–128. doi:10.26442/00403660.2019.05.000232 [Eliseev MS, Novikova AM. Comorbidity in gout and hyperuricemia: prevalence, causes, prospects of urate lowering therapy. *Ther Arch*. 2019;91(5):120–128. doi:10.26442/00403660.2019.05.000232. In Russian].
29. Singh G, Lingala B, Mithal A. Gout and hyperuricaemia in the USA: prevalence and trends. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(12):2177–2180. doi:10.1093/rheumatology/kez196
30. Choi HK, McCormick N, Lu N, Rai SK, Yokose C, Zhang Y. Population impact attributable to modifiable risk factors for hyperuricemia. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):157–165. doi:10.1002/art.41067
31. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P; EULAR Standing Committee for International

Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):131–1324. doi:10.1136/ard.2006.055269

32. 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):679–687.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2011.09.033

33. Boocock J, Leask M, Okada Y, Matsuo H, Kawamura Y, Shi Y et al.; Asian Genetic Epidemiology Network (AGEN) Consortium. Genomic dissection of 43 serum urate-associated loci provides multiple insights into molecular mechanisms of urate control. *Hum Mol Genet*. 2020;29(6):923–943. doi:10.1093/hmg/ddaa013

34. Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, Hmouda H. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(5):679–688. doi:10.1093/rheumatology/kew293

35. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med*. 2005;165(7):742–728. doi:10.1001/archinte.165.7.742

36. Hunter DJ, York M, Chaisson CE, Woods R, Niu J, Zhang Y. Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study. *J Rheumatol*. 2006;33(7):1341–1345. Erratum in: *J Rheumatol*. 2006;33(8):1714.

37. McAdams DeMarco MA, Maynard JW, Baer AN, Gelber AC, Young JH, Alonso A et al. Diuretic use, increased serum urate levels, and risk of incident gout in a population-based study of adults with hypertension: the atherosclerosis risk in communities cohort study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(1):121–129. doi:10.1002/art.33315

38. Bruderer S, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(1):185–196. doi:10.1002/art.38203. Erratum in: *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):427.

39. Wilson L, Nair KV, Saseen JJ. Comparison of new-onset gout in adults prescribed chlorthalidone vs. hydrochlorothiazide for hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(12):864–868. doi:10.1111/jch.12413

40. Juraschek SP, Simpson LM, Davis BR, Shmerling RH, Beach JL, Ishak A et al. The effects of antihypertensive class on gout in older adults: secondary analysis of the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *J Hypertens*. 2020;38(5):954–960. doi:10.1097/HJH.0000000000002359

41. Cabrera SE, Edwards NC, Steeds RP, Townend JN, Ferro CJ. Spironolactone increases serum uric acid levels in patients with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens*. 2014;28(3):210–211. doi:10.1038/jhh.2013.66

42. Narang RK, Gamble G, Phipps-Green AJ, Topless R, Cadzow M, Stamp LK et al. Do serum urate-associated genetic variants influence gout risk in people taking diuretics? Analysis of the UK Biobank. *J Rheumatol*. 2020;47(11):1704–1711. doi:10.3899/jrheum.191005

43. Cunha TDS, Gomes SA, Heilberg IP. Thiazide and thiazide-like diuretics in nephrolithiasis. *J Bras Nefrol*. 2021;43(1):103–109. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2019-0148

44. Petreski T, Ekart R, Hojs R, Bevc S. Hyperuricemia, the heart, and the kidneys — to treat or not to treat? *Ren Fail*. 2020;42(1):978–986. doi:10.1080/0886022X.2020.1822185

45. Eleftheriadis T, Golfinopoulos S, Pissas G, Stefanidis I. Asymptomatic hyperuricemia and chronic kidney disease: Narrative review of a treatment controversial. *J Adv Res*. 2017;8(5):555–560. doi:10.1016/j.jare.2017.05.001

46. Nieradko-Iwanicka B. What is the role of angiotensin receptor blockers in treatment of hyperuricemia coexisting with arterial hypertension? *Reumatologia*. 2018;56(2):106–110. doi:10.5114/reum.2018.75522

47. Kim HS, Kim H, Lee SH, Kim JH. Comparative analysis of the efficacy of angiotensin II receptor blockers for uric acid level change in asymptomatic hyperuricaemia. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(6):1264–1270. doi:10.1111/jcpt.13202

48. Selvaraj S, Claggett BL, Pfeffer MA, Desai AS, Mc Causland FR, McGrath MM et al. Serum uric acid, influence of sacubitril-valsartan, and cardiovascular outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: PARAGON-HF. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):2093–2101. doi:10.1002/ehf.1984

49. Ogata N, Fujimori S, Oka Y, Kaneko K. Effects of three strong statins (atorvastatin, pitavastatin, and rosuvastatin) on serum uric acid levels in dyslipidemic patients. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2010;29(4–6):321–324. doi:10.1080/15257771003741323

50. Zhang J, Ji X, Dong Z, Lu J, Zhao Y, Li R et al. Impact of fenofibrate therapy on serum uric acid concentrations: a review and meta-analysis. *Endocr J*. 2021;68(7):829–837. doi:10.1507/endocrj.EJ20-0808

51. Keller SF, Rai SK, Lu N, Oza A, Jorge AM, Zhang Y et al. Statin use and mortality in gout: a general population-based cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(3):449–455. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.03.007

52. Jorge AM, Lu N, Keller SF, Rai SK, Zhang Y, Choi HK. The effect of statin use on mortality in systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2018;45(12):1689–1695. doi:10.3899/jrheum.171389

53. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):458–462. doi:10.1111/dom.13101

54. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–57. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026

55. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens*. 2013;15(6):435–442. doi:10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x

56. Borghi C, Agnoletti D, Cicero AFG, Lurbe E, Virdis A. Uric acid and hypertension: a review of evidence and future perspectives for the management of cardiovascular risk. *Hypertension*. 2022;79(9):1927–1936. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17956

57. Tien YY, Shih MC, Tien CP, Huang HK, Tu YK. To treat or not to treat? Effect of urate-lowering therapy on renal function, blood pressure and safety in patients with ssymptomatic hyperuricemia: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Board Fam Med*. 2022;35(1):140–151. doi:10.3122/jabfm.2022.01.210273

58. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, Verde E, Macias N, Santos A et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kid Dis*. 2015;65(4):543–549. doi:10.1053/ajkd.2014.11.016

59. Liu P, Chen Y, Wang B, Zhang F, Wang D, Wang Y. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol*. 2015;83(4):475–482. doi:10.1111/cen.12673

60. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S et al. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial. *Am J Kid Dis*. 2018;72(6):798–810. doi:10.1053/ajkd.2018.06.028

61. Sapankaew T, Thadanipon K, Ruenroengbun N, Chaiyakittisopon K, Ingsathit A, Numthavaj P et al. Efficacy and safety of urate-lowering agents in asymptomatic hyperuricemia: systematic review and network meta-analysis of randomized

controlled trials. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):223. doi:10.1186/s12882-022-02850-3

62. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Кисляк О. А., Недогода С. В., Подзолков В. И., Ощепкова Е. В. 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 [Chazova IE, Zhernakova YuV, Kislyak OA, Nedogoda SV, Podzolgov VI, Oshchepkova EV et al. Consensus on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Syst Hypertens.* 2019;16(4):8–21. doi:10.26442/2075082X.2019.4.190686. In Russian].

63. Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А. Бессимптомная гиперурикемия: подходы к лечению в аспекте риска развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. *Кардиология.* 2020;60(12):104–109. doi.org/10.18087/cardio.2020.12.n1158 [Kobalava ZD, Troitskaya EA. Asymptomatic hyperuricemia: treatment approaches according to the risk of cardiovascular and renal events. *Kardiologiya = Cardiology.* 2020;60(12):104–109. doi:10.18087/cardio.2020.12.n1158. In Russian].

64. Hakoda M, Kasagi F. Increasing trend of asymptomatic hyperuricemia under treatment with urate-lowering drugs in Japan. *Mod Rheumatol.* 2019;29(5):880–884. doi:10.1080/14397595.2018.1519149

65. Zhang YF, He F, Ding HH, Dai W, Zhang Q, Luan H et al. Effect of uric-acid-lowering therapy on progression of chronic kidney disease: a meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2014;34(4):476–481. doi:10.1007/s11596-014-1302-4

66. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, Nakagawa T, Roncal-Jimenez CA, Andres-Hernando A et al. Asymptomatic hyperuricemia without comorbidities predicts cardiometabolic diseases: Five-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension.* 2017;69(6):1036–1044. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08998

67. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M 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 and the European Society of Hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953–2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940

68. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ, DomienikKarłowicz J, Kostka-Jeziorny K et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiology Journal.* 2018;25(5):545–563. doi:10.5603/CJ.2018.0116

69. [Электронный источник]. URL: <https://yandex.ru/health/turbo/articles?id=7735>

70. [Электронный источник]. URL: <https://www.invitro.ru/library/labdiagnostika/27184>

71. 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):679–687.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2011.09.033

72. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10152):1036–1046. doi:10.1016/S0140-6736(18)31924-X

73. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020;41(44):4255.

74. Richette P, Poitou C, Manivet P, Denis J, Bouillot JL, Clément K et al. Weight loss, xanthine oxidase, and serum urate levels: A Prospective Longitudinal Study of obese patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(7):1036–1042. doi:10.1002/acr.22798

75. Chen JH, Wen CP, Wu SB, Lan JL, Tsai MK, Tai YP et al. Attenuating the mortality risk of high serum uric acid: the role of physical activity underused. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(11):2034–2042. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205312

76. Matsumura K, Arima H, Tominaga M, Ohtsubo T, Sasaguri T, Fujii K et al. Effect of losartan on serum uric acid in hypertension treated with a diuretic: the COMFORT study. *Clin Exp Hypertens.* 2015;37(3):192–196. doi:10.3109/10641963.2014.933968

77. Jacob RA, Spinozzi GM, Simon VA, Kelley DS, Prior RL, Hess-Pierce B et al. Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women. *J Nutr.* 2003;133(6):1826–1829. doi:10.1093/jn/133.6.1826

78. Schlesinger N. Dietary factors and hyperuricaemia. *Curr Pharm Des.* 2005;11(32):4133–4138. doi:10.2174/138161205774913273

79. Borghi C, Agnoletti D, Cicero AFG, Lurbe E, Virdis A. Uric acid and hypertension: a review of evidence and future perspectives for the management of cardiovascular risk. *Hypertension.* 2022; 101161HYPERTENSIONAHA12217956. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17956

Информация об авторах

Козиолова Наталья Андреевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–7003–5186, e-mail: nakoziolova@mail.ru;

Чернявина Анна Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–0051–6694, e-mail: anna_chernyavina@list.ru.

Author information

Natalya A. Koziołova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, ORCID: 0000–0001–7003–5186, e-mail: nakoziolova@mail.ru;

Anna I. Chernyavina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, ORCID: 0000–0002–0051–6694, e-mail: anna_chernyavina@list.ru.