

Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике

Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И., Насонов Е.Л., Сайганов С.А.,
Лила А.М., Башкинов Р.А., Бобкова И.Н., Баймухамедов Ч.Т., Гайдукова И.З.,
Гусейнов Н.И., Дупляков Д.В., Елисеев М.С., Мамасаидов А.Т., Мартусевич Н.А.,
Мирахмедова Х.Т., Муркамилов И.Т., Набиева Д.А., Невзорова В.А.,
Остроумова О.Д., Салухов В.В., Тогизбаев Г.А., Трофимов Е.А., Халимов Ю.Ш.,
Чесникова А.И., Якушин С.С.

Ключевые слова: гиперурикемия, сердечно-сосудистый риск, сердечно-сосудистые заболевания, хронические неинфекционные заболевания, остеоартрит, хроническая болезнь почек, ревматоидный артрит, уратснижающая терапия, профилактика.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/11-2023

Принята к публикации 28/12-2023



Для цитирования: Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И., Насонов Е.Л., Сайганов С.А., Лила А.М., Башкинов Р.А., Бобкова И.Н., Баймухамедов Ч.Т., Гайдукова И.З., Гусейнов Н.И., Дупляков Д.В., Елисеев М.С., Мамасаидов А.Т., Мартусевич Н.А., Мирахмедова Х.Т., Муркамилов И.Т., Набиева Д.А., Невзорова В.А., Остроумова О.Д., Салухов В.В., Тогизбаев Г.А., Трофимов Е.А., Халимов Ю.Ш., Чесникова А.И., Якушин С.С. Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(1):3737. doi:10.15829/1728-8800-2024-3737. EDN WXXMIG

Consensus statement on the management of patients with asymptomatic hyperuricemia in general medical practice

Drapkina O. M., Mazurov V. I., Martynov A. I., Nasonov E. L., Saiganov S. A., Lila A. M., Bashkinov R. A., Bobkova I. N., Baimukhamedov Ch. T., Gaidukova I. Z., Guseinov N. I., Duplyakov D. V., Eliseev M. S., Mamasaidov A. T., Martusevich N. A., Mirakhmedova Kh. T., Murkamilov I. T., Nabieva D. A., Nevzorova V. A., Ostroumova O. D., Salukhov V. V., Togizbaev G. A., Trofimov E. A., Khalimov Yu. Sh., Chesnikova A. I., Yakushin S. S.

Keywords: hyperuricemia, cardiovascular risk, cardiovascular diseases, noncommunicable diseases, osteoarthritis, chronic kidney disease, rheumatoid arthritis, urate-lowering therapy, prevention.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Mazurov V. I.* ORCID: 0000-0002-0797-2051, Martynov A. I. ORCID: 0000-0002-0783-488X, Nasonov E. L. ORCID: 0000-0002-1598-8360, Saiganov S. A. ORCID: 0000-0001-8325-1937, Lila A. M. ORCID: 0000-0002-6068-3080, Bashkinov R. A. ORCID: 0000-0001-9344-1304, Bobkova I. N. ORCID: 0000-0002-8007-5680, Baimukhamedov Ch. T. ORCID: 0000-0003-3261-1036, Gaidukova I. Z. ORCID: 0000-0003-3500-7256, Guseinov N. I. ORCID: 0000-0002-6052-1727, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Eliseev M. S. ORCID: 0000-0003-1191-5831, Mamasaidov A. T. ORCID: 0000-0003-2285-5598, Martusevich N. A. ORCID: none, Mirakhmedova Kh. T. ORCID: 0000-0003-1025-8825, Murkamilov I. T. ORCID: 0000-0001-8513-9279, Nabieva D. A. ORCID: 0000-0002-7879-1522, Nevzorova V. A. ORCID: 0000-0002-0117-0349, Ostroumova O. D. ORCID: 0000-0002-0795-8225, Salukhov V. V. ORCID: 0000-0003-1851-0941, Togizbaev G. A. ORCID: 0000-0002-7842-

1871, Trofimov E. A. ORCID: 0000-0003-3236-4485, Khalimov Yu. Sh. ORCID: 0000-0002-7755-7275, Chesnikova A. I. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0002-1394-3791.

*Corresponding author:
evgeniy.trofimov@szgmu.ru

Received: 28/11-2023

Accepted: 28/12-2023

For citation: Drapkina O. M., Mazurov V. I., Martynov A. I., Nasonov E. L., Saiganov S. A., Lila A. M., Bashkinov R. A., Bobkova I. N., Baimukhamedov Ch. T., Gaidukova I. Z., Guseinov N. I., Duplyakov D. V., Eliseev M. S., Mamasaidov A. T., Martusevich N. A., Mirakhmedova Kh. T., Murkamilov I. T., Nabieva D. A., Nevzorova V. A., Ostroumova O. D., Salukhov V. V., Togizbaev G. A., Trofimov E. A., Khalimov Yu. Sh., Chesnikova A. I., Yakushin S. S. Consensus statement on the management of patients with asymptomatic hyperuricemia in general medical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(1):3737. doi:10.15829/1728-8800-2024-3737. EDN WXXMIG

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: evgeniy.trofimov@szgmu.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БГУ — бессимптомная гиперурикемия, ГУ — гиперурикемия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, МК — мочевая кислота, ОА — остеоартрит, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ПСА — простатический артрит, РА — ревматоидный артрит, РС — разница средних, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, УСТ — уратснижающая терапия, ФР — фактор(-ы) риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, RR — relative risk (относительный риск).

Эксперты

Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, президент "Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний" (РОПНИЗ) (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-4453-8430;

Мазуров В. И.* — д.м.н., профессор, академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, главный научный консультант, директор НИИ ревматологии и заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова" Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0797-2051;

Мартьянов А. И. — д.м.н., профессор, академик РАН, президент "Российского научного медицинского общества терапевтов" (РНМОТ), профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова" Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-0783-488X;

Насонов Е. Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой", президент "Ассоциации ревматологов России" (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-1598-8360;

Сайганов С. А. — д.м.н., профессор, ректор и заведующий кафедрой госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова" Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8325-1937;

Лила А. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава России, директор ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой" (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-6068-3080;

Башинов Р. А. — ассистент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова" Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9344-1304;

Бобкова И. Н. — д.м.н., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО "Первого МГМУ имени И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет), президент "Научного общества нефрологов России" (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-8007-5680;

Баймухамедов Ч. Т. — д.м.н., профессор, директор "Медицинского центра болезней суставов", вице-президент РОО "Казахская коллегия ревматологии" (Шымкент, Казахстан), ORCID: 0000-0003-3261-1036;

Гайдукова И. З. — д.м.н., профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова" Минздрава России, заместитель директора НИИ ревматологии (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3500-7256;

Гусейнов Н. И. — д.м.н., профессор кафедры физиотерапии и спортивной медицины "Азербайджанского медицинского университета", главный врач ревматологического центра "АЯН" Минздрава Республики Азербайджан, главный внештатный ревматолог Республики Азербайджан (Баку, Азербайджан), ORCID: 0000-0002-6052-1727;

- Дупляков Д. В.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтической терапии ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ "Самарский областной клинический кардиологический диспансер" (Самара, Россия), ORCID: 0000-0002-6453-2976;
- Елисеев М. С.** — к.м.н., заведующий лабораторией микрокристаллических артритов ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой" (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-1191-5831;
- Мамасаидов А. Т.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 "Ошского государственного университета", президент ассоциации ревматологов Кыргызстана (Ош, Кыргызстан), ORCID: 0000-0003-2285-5598;
- Мартусевич Н. А.** — к.м.н., профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней "Белорусский государственный медицинский университет", главный внештатный ревматолог Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Минск, Республика Беларусь), ORCID: нет;
- Мирахмедова Х. Т.** — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 1 "Ташкентская медицинская академия" (Ташкент, Республика Узбекистан), ORCID: 0000-0003-1025-8825;
- Муркамилов И. Т.** — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии "КГМА им. И. К. Ахунбаева", председатель правления "Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана" (Бишкек, Кыргызстан), ORCID: 0000-0001-8513-9279;
- Набиева Дилдора Абдумаликовна** — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной терапии № 1 "Ташкентская медицинская академия" (Ташкент, Республика Узбекистан), ORCID: 0000-0002-7879-1522;
- Невзорова В. А.** — д.м.н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО "Тихоокеанский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный терапевт Минздрава России в ДВФО (Владивосток, Россия), ORCID: 0000-0002-0117-0349;
- Остроумова О. Д.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и полиморбидной патологии, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-0795-8225;
- Салухов В. В.** — д.м.н., профессор, начальник первой кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н. С. Молчанова ФГБВО ВО "Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова" Министерства обороны РФ (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1851-0941;
- Тогизбаев Г. А.** — д.м.н., профессор, главный внештатный ревматолог МЗ Республики Казахстан, президент РОО "Казахская коллегия ревматологии" (Алматы, Казахстан), ORCID: 0000-0002-7842-1871;
- Трофимов Е. А.** — д.м.н., профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда, ученый секретарь ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова" Минздрава России, заместитель директора НИИ ревматологии (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3236-4485;
- Халимов Ю. Ш.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, проректор по лечебной работе ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова" Минздрава России, главный эндокринолог комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, главный эндокринолог Министерства обороны РФ (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7755-7275;
- Чесникова А. И.** — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии Минздрава России в ЮФО (Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0002-9323-592X;

Якушин С. С. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО "РязГМУ" Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, полномочный представитель РНМОТ по ЦФО (Рязань, Россия), ORCID: 0000-0002-1394-3791.

Мочевая кислота (МК) является конечным продуктом метаболизма пуриновых оснований, входящих в состав нуклеотидов и нуклеопротеидов, играющих ключевую роль в энергообеспечении внутриклеточного метаболизма и функционирования цитоплазматических органелл. До недавнего времени в Российской Федерации (РФ) нормальным показателем МК в сыворотке крови считался уровень <360 мкмоль/л (6 мг/дл) для женщин и <420 мкмоль/л (7 мг/дл) для мужчин [1], "Американская коллегия ревматологов" (ACR) [2, 3] и сообщество "NICE" (National Institute for Health and Care Excellence) [4] рекомендовали считать нормой уровень <360 мкмоль/л (6 мг/дл), "Британское общество ревматологов" <300 мкмоль/л (5 мг/дл) [5]. Вместе с тем, согласно резолюции совета российских экспертов, опубликованной в 2023г, принято считать, что нормальный уровень МК в крови не должен превышать 360 мкмоль/л (6 мг/дл) вне зависимости от пола [6]. При этом бессимптомной (БГУ) гиперурикемией (ГУ) было рекомендовано считать повышение МК в сыворотке крови >360 мкмоль/л (6 мг/дл) при отсутствии признаков подагры [7].

Решением совета экспертов с участием ведущих терапевтов, кардиологов, нефрологов, ревматологов и эндокринологов РФ в 2022-2023гг были разработаны алгоритмы ведения пациентов с ГУ, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск (ССР) [6, 8]. Вместе с тем, за 2023г появилось большое число российских и международных данных, уточняющих роль ГУ при ранее обсуждавшихся нозологических формах и состояниях — сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек (ХБП), сахарный диабет (СД) 2 типа, и при ряде других заболеваний, роль ГУ при которых ранее широко не обсуждалась — остеоартрит (ОА), ревматоидный артрит (РА). Все это определило необходимость дополнительного экспертного обсуждения и обновления ранее сформированных подходов к наблюдению за пациентами с ГУ.

Эпидемиология гиперурикемии. ГУ (повышение уровня МК в сыворотке крови) широко распространена среди взрослого населения РФ (16,8% у лиц >25 лет) [1] и за рубежом (20,1% в США) [2], чаще выявляется у мужчин и возрастает по мере старения [1]. ГУ в 1,9 раза чаще встречается у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) $25-30$ кг/м² и в 4,2 раза чаще у лиц с ИМТ >40 кг/м² по сравнению с лицами с ИМТ <25 кг/м² [1]. В отдельных социальных группах распространенность ГУ может быть высокой и в молодом возрасте. Из 2148 профессиональных спортсменов РФ, средний возраст которых составил $24,9 \pm 6,8$ лет, ГУ выявлялась у 20% мужчин и 6% женщин (в среднем, в 14,2% случаев) [9]. У лиц с ГУ в сравнении со спортсменами, имевшими нормальные уровни МК, регистри-

ровались более высокие уровни в сыворотке крови креатинина, триглицеридов, печеночных ферментов, креатинфосфокиназы, миоглобина, а также значения ИМТ и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [9].

В крупных эпидемиологических исследованиях было показано, что, помимо подагры, ГУ представляет собой модифицируемый фактор риска (ФР) развития и прогрессирования основных хронических неинфекционных заболеваний, таких как АГ (в т.ч. преэклампсия) [10], ССЗ [11], хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [12], СД 2 типа [13], ХБП, метаболический синдром [14], синдром обструктивного апноэ во сне [15]. Данные многочисленных эпидемиологических исследований позволяют утверждать, что БГУ выступает независимым и модифицируемым сердечно-сосудистым ФР. В связи с этим возникла необходимость разработать алгоритм инициации уратснижающей терапии (УСТ) у пациентов в зависимости от ССР и наличия социально значимых неинфекционных заболеваний из группы эндокринных и ревматических болезней.

Основные причины повышения уровня МК в сыворотке крови. Механизмы развития ГУ можно разделить на 5 групп [16-18].

1) Нарушения экскреции МК через почки: генетические дефекты переносчиков МК в канальцах, снижение почечного кровотока;

2) Внепочечные варианты гипоекскреции (дисфункция ABCG2 — мембранного белка, АТФ-связывающего кассетного транспортёра — в кишечнике, заболевания кишечника и т.д.);

3) Повышенное поступление пуринов с пищей: избыточное потребление мяса и продуктов, богатых фруктозой; прием лекарств, повышающих уровень МК (диуретики, тикагрелор, β -адреноблокаторы, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты и др.);

4) Повышенный синтез пуринов: чрезмерная активность фосфорибозилпирофосфат синтетазы — фермента, приводящего к многократному увеличению синтеза пуринов;

5) Нарушение ресинтеза пуринов: при нарушении активности гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы нарушается ресинтез пуринов из гипоксантина и гуанина, которые окисляются до МК.

Основные причины повышения уровня МК в сыворотке крови представлены в таблице 1 [19].

Влияние ГУ на развитие и прогрессирование ССЗ. О наличии взаимосвязи сывороточной концентрации МК и ССЗ, как указано выше, известно в течение длительного времени, однако на данный момент нет однозначного мнения, является ли уровень МК просто маркером риска или причинным фактором развития ССЗ, либо, что наиболее веро-

ятно, эта связь двусторонняя; а также влияет ли лечение, направленное на снижение уровня МК, на выживаемость пациентов с ССЗ [20].

На клеточно-молекулярном уровне ГУ провоцирует воспалительный процесс, усиливает окислительный стресс, снижает выработку оксида азота, что приводит к эндотелиальной дисфункции и снижению способности к вазодилатации [21]. Эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, влечет за собой повышение артериального давления (АД), ишемию миокарда и другие патологические эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы [22]. Неблагоприятное воздействие ГУ приводит к стимуляции синтеза ренина, интерстициальному воспалению, микрососудистому разрежению, афферентной артериолопатии, интерстициальному фиброзу и клубочковой гипертензии [16, 22]. Наконец, важную роль в развитии повреждения сосудов и почек может вносить микрокристаллическое воспаление, связанное с отложением кристаллов моноурата натрия в стенках артерий и мозговом веществе почек [23]. При этом известно, что кристаллы уратов могут обнаруживаться в стенках сосудов не только при подагре, но и в случае БГУ [24].

Уровень МК тесно взаимосвязан с такими состояниями, как АГ, дислипидемия, ожирение, СД 2 типа, которые в значительной степени ухудшают течение ССЗ [25]. Результаты популяционного исследования NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) продемонстрировали, что развитию и более тяжелому течению ССЗ способствует не только подагра, но и БГУ [26]. Согласно данным целого ряда исследований, риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий может повышаться при уровне МК >300 мкмоль/л (5 мг/дл) [27-30].

Результаты многочисленных исследований показали, что БГУ служит независимым ФР АГ [28-31], ишемической болезни сердца (ИБС) [32] и ХСН. Данное положение было закреплено в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии 2018г [33].

Согласно консенсусу по АГ у взрослых 2020г Российского кардиологического общества, всем пациентам с АГ рекомендуется исследование уровня МК в крови в связи с тем, что ее повышенный уровень является значимым фактором неблагоприятного течения АГ, а также имеет прямую связь с повышением риска сердечно-сосудистой смерти [34]. В Европейские рекомендации по профилактике ССЗ в последние годы внесена оценка уровня МК в сыворотке крови у пациентов, имеющих высокий ССР [35].

Особое внимание эксперты обратили на взаимосвязь между БГУ и развитием АГ. Метаанализ, включавший данные 55 607 пациентов, продемон-

стрировал прямую связь между повышенным уровнем МК в сыворотке крови и АГ, при этом нарастание уровня МК на 1 мг/дл сопровождалось увеличением риска возникновения АГ на 13% [36]. Обращает на себя внимание тот факт, что у 89% подростков с эссенциальной АГ повышению АД предшествовала ГУ [28]. Согласно исследованию Brisighella Heart Study, повышенный риск развития АГ отмечался преимущественно у лиц 3 и 4 квартиля распределения по уровню МК в сравнении с самым низким квартилем [37].

Согласно решению экспертного совета 2022г, целевой уровень МК у пациентов с АГ и высоким ССР должен составлять <300 мкмоль/л (5 мг/дл), а у пациентов с АГ и низким/умеренным ССР <360 мкмоль/л (6 мг/дл). Эксперты сошлись во мнении, что у всех пациентов с АГ за высокий уровень необходимо принимать концентрацию МК >360 мкмоль/л (6 мг/дл) независимо от пола пациента.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании CARES (Gout and Cardiovascular Morbidities) изучалась сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата и аллопуринола у пациентов с подагрой и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. По сравнению с группой фебуксостата, в группе аллопуринола статистически значимо были ниже риск смерти от любых причин на 22% и риск сердечно-сосудистой смерти на 34% [38, 39]. В работе MacIsaac RL, et al. (2016) также было показано, что при АГ и ГУ аллопуринол в дозе 300 мг значимо снижал риск развития острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда по сравнению с группой пациентов, которым УСТ не проводилась [40].

Обширный метаанализ 16 проспективных исследований с участием 164542 пациентов показал, что среди пациентов с ГУ отмечается более высокая частота возникновения ИБС по сравнению с контрольной группой (отношение шансов (ОШ)=1,13; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,07-1,20) [29]. Другой метаанализ 6 исследований с участием 5686 пациентов с инфарктом миокарда показал, что пациенты с ГУ были более подвержены развитию серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий (отношение рисков (ОР)=3,44; 95% ДИ: 2,33-5,08) и летальному исходу (ОР=2,10; 95% ДИ: 1,03-4,26) [30]. В клиническом исследовании с участием 1017 пациентов с ИБС было установлено, что при уровне МК >433 мкмоль/л риск смерти по сравнению с группой больных ИБС с содержанием в крови МК <303 мкмоль/л возрастал с 3,4 до 17% (в 5 раз). Можно полагать, что высокий уровень МК выступает в качестве независимого предиктора преждевременной смерти у пациентов с подтвержденной ИБС [41].

Эксперты также обсудили результаты исследования ALL-HEART (Allopurinol and cardiovascular

Таблица 1

Основные причины повышения уровня МК в сыворотке крови (адаптировано из [19])

Употребление алкоголя
Повышенное потребление фруктозы, морепродуктов и жирного мяса
Прием петлевых и тиазидных диуретиков
Генетический полиморфизм уратного переносчика 1 (URAT1) и/или переносчика глюкозы типа 9 (GLUT9)
Инсулинорезистентность
Ожирение
Хронические заболевания почек
Хронические заболевания тонкого кишечника
Ускорение клеточного катаболизма и усиленный распад белка

Примечание: МК — мочевая кислота.

outcomes in patients with ischaemic heart disease), где изучалась эффективность терапии аллопурином у пациентов с ИБС. Следует отметить, что аллопурином назначался вне зависимости от исходного уровня МК, при этом большинство включенных в исследование пациентов имели нормоурикемию, что не являлось показанием для назначения УСТ. Основной вывод авторов заключался в том, что длительное применение высоких доз аллопуринола (600 мг) не сопровождается значимыми нежелательными явлениями, но при этом он не снижает риски сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС и нормоурикемией [42, 43]. В данном исследовании уровень МК у пациентов снижался до ≤ 180 мкмоль/л. Известно, что при столь низких показателях МК кривая смертности приобретают вид "U-образной" или "J-образной" кривой, что следует расценивать как нежелательный прогностический феномен [44].

ГУ представляет собой все более значимую проблему у пациентов с застойной ХСН. У данной категории пациентов повышение уровня МК в сыворотке крови регистрируется в 43-57% случаев [45]. В ряде опубликованных работ было показано, что ГУ приводила к повышению функционального класса ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA — New-York Heart Association), уменьшению толерантности к физической нагрузке и прогрессирующему снижению функции миокарда [31, 46]. В ходе метаанализа с участием 1456 пациентов с ХСН было показано, что при повышении уровня МК в сыворотке крови $>6,5$ мг/дл наблюдается рост риска смерти от всех причин: RR (Relative Risk, относительный риск) = 2,13; 95% ДИ: 1,78-2,55) [32].

Важно отметить, что ГУ влияет не только на увеличение частоты летальных исходов, но и на частоту повторных госпитализаций у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. Частота случаев смерти от всех причин была значительно выше в группе пациентов с уровнем МК в сыворотке крови $>8,3$ мг/дл (ОР=1,73;

95% ДИ: 1,19-2,25; $p=0,004$) [47]. При этом было показано, что УСТ благотворно повлияла на снижение частоты смертельных исходов в группе пациентов, достигавших целевых уровней МК [47].

Согласно данным, которые представили эксперты, УСТ аллопурином у пациентов с ГУ позволяет достигнуть лучшего контроля АД [48], снижает риск общей и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ССЗ [49], улучшает функциональные показатели сердца при ХСН [46], а также повышает общую выживаемость пациентов с АГ [40] и ХСН [50].

Влияние ГУ на ХБП. Метаанализ 13 наблюдательных когортных исследований с участием 190 718 пациентов, проведенный Li L, et al. (2014), показал, что повышенный уровень МК связан с развитием ХБП (отношение шансов (ОШ)=2,35; 95% ДИ: 1,59-3,46) [51]. Десятилетнее исследование пациентов с ХБП 3-4 стадии позволило установить, что ГУ является независимым ФР смерти от любой из причин, но не от прогрессирования ХБП [52]. Данное положение объясняется тем, что пациенты с ХБП значительно чаще умирают от ССЗ, чем от терминальной почечной недостаточности [53, 54].

В 5-летнем проспективном исследовании среди мужчин, не имевших в анамнезе заболеваний почек, но относящихся к наивысшему терцилю по уровню МК (7,1 мг/дл) отношение рисков (ОР) развития микроальбуминурии был в $>2,27$ раза (95% ДИ: 1,30-3,98) [55]. В ретроспективном исследовании с участием 803 пациентов с ХБП при повышенном уровне МК в сыворотке крови наблюдался риск прогрессирования заболевания до терминальной стадии. Авторы показали, что снижение уровня МК в сыворотке крови до 6,5 мг/дл может снизить риск формирования терминальной стадии ХБП [56]. ГУ ассоциировалась с более быстрым ухудшением функции почек — снижением расчетной СКФ (рСКФ) ≥ 3 мл/мин/1,73 м² в год (ОШ=1,38; 95% ДИ: 1,20-1,59; $p<0,00001$), альбуминурии (ОШ/ОР=1,94; 95% ДИ: 1,34-2,79; $p=0,0004$), впервые возникшей ХБП 3 стадии (ОШ/ОР=2,13; 95% ДИ: 1,74-2,61; $p<0,00001$)

и прогрессированием до терминальной стадии ХБП (ОР=1,53; 95% ДИ: 1,18-1,99; $p=0,001$). Проведение УСТ у пациентов с ХБП в течение ≥ 1 года ассоциировалось со значительным улучшением показателя рСКФ ($p=0,02$), снижением креатинина в сыворотке крови ($p<0,00001$) и протеинурии ($p=0,0005$) по сравнению с контрольной группой лиц. Однако различий в формировании терминальной стадии ХБП получено не было (RR=0,61; 95% ДИ: 0,34-1,12; $p=0,11$) [57]. В проспективном исследовании, проведенном в ФГБНУ "НИИР им В.А. Насоновой", было показано, что у пациентов с подагрой приём аллопуринола в дозах, необходимых для достижения целевого уровня МК (<300 мкмоль/л у пациентов с тофусной подагрой и <360 мкмоль/л у остальных) сопровождался снижением уровня креатинина сыворотки, в т.ч. у пациентов, принимавших максимально высокие дозы препарата (700-900 мг/сут.) [58].

Вместе с тем, приведенные исследования имели ряд ограничений, в частности, они отличались большой гетерогенностью, включали как пациентов с нормальной функцией почек, так и пациентов с выраженными стадиями ХБП. Указанные ограничения не позволяли дать окончательный ответ на поставленный вопрос о необходимости коррекции ГУ при 2-3 стадиях ХБП и о пользе УСТ при отсутствии ХБП. С целью решения этих вопросов, а также обобщения и объективизации имеющихся данных, под руководством академика РАН В.И. Мазурова в 2023г был выполнен метаанализ с включением международных и российских данных 217682 пациентов из 7 рандомизированных контролируемых исследований [59] и 23 обсервационных исследований [60], в котором была установлена прямая взаимосвязь между увеличением уровня МК в сыворотке крови и снижением СКФ как у пациентов с наличием ХБП, так и у лиц с нормальной рСКФ. Общее количество участников в рандомизированных контролируемых исследованиях выполненного метаанализа составило 1203 человека, среднее количество участников одного исследования — 172 человека. Минимальная выборка включала в себя 40 пациентов (Shi Y, et al., 2011 [61]), в то время как максимальная (Kimura K, et al., 2018 [62]) — 441 пациента. Возраст участников варьировал от 39,7 до 72,1 лет (средневзвешенный возраст 60,0 лет). В обсервационных исследованиях общее количество участников составило 216479 человек, при среднем количестве в одном исследовании — 9412. Минимальное количество участников — 407 пациентов (Nagano S, et al., 2017 [63]), максимальное (Wang S, et al., 2011 [64]) — 94372 человека. Возраст субъектов варьировался от 39,4 до 74,0 лет (со средневзвешенным возрастом в 56,9 лет). Пациенты с любыми формами вторичной ГУ в метаанализ не включались.

Результаты проведенного метаанализа показали, что выраженность негативного влияния ГУ на рСКФ увеличивалась по мере нарастания стадии ХБП. Так, увеличение уровня МК в сыворотке крови на 1 мг/дл приводит к снижению СКФ на 1,18 (95% ДИ: от -1,12 до -1,24) мл/мин/1,73 м² в когорте пациентов с исходно нормальной функцией почек и на 1,87 (95% ДИ: от -1,83 до -1,90) мл/мин/1,73 м² в смешанной популяции по наличию ХБП. Влияние МК на СКФ нарастает на фоне увеличения длительности воздействия ГУ. За период <6 лет на фоне ГУ СКФ снижается в среднем на 4,4 (95% ДИ: от -1,2 до -7,7) мл/мин/1,73 м², за период ≥ 6 лет на 6,2 (95% ДИ: от -4,3 до -8,1) мл/мин/1,73 м² [60]. Полученные результаты исследования определили значимость своевременной коррекции ГУ — до формирования ХБП или на ранних стадиях снижения клубочковой фильтрации.

Отдельного внимания экспертов привлек факт влияния ГУ на функцию почек при наиболее значимых неинфекционных эндокринологических и ревматических заболеваниях — СД 2 типа, РА и ОА [65-67].

При анализе результатов обследования пациентов с РА встречаемость ХБП 2-4 стадий при наличии ГУ составила 50 vs 35,5% при отсутствии ГУ ($p<0,001$). При этом при ГУ преобладали 3-4 стадии ХБП, тогда как при нормоурикемии преобладала 2 стадия ХБП [65, 68].

Для определения роли ГУ в развитии патологии почек среди больных с ОА были проанализированы данные 1026 пациентов (530 из них с наличием БГУ и 496 с нормальным уровнем МК в сыворотке крови) [67]. В ходе исследования было выявлено, что у больных ОА с БГУ достоверно чаще регистрировались ХБП (54,0 vs 25,8%, $p<0,001$) и мочекаменная болезнь (19,6 vs 8,7%; $p<0,001$). Более того, у пациентов со стойким повышением МК в сыворотке крови отмечалось более тяжелое течение ХБП: 1 стадия (СКФ >90 мл/мин/1,73 м²) — 17,1 vs 34,4% у больных ОА с нормоурикемией ($p=0,001$); 3А стадия (СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м²) — 30,8 vs 7,8% у больных ОА с нормоурикемией ($p<0,001$). В группе больных ОА с ГУ при достижении целевого уровня МК вероятность прогрессирования стадии ХБП через 6-12 мес. проводимой терапии была значимо ниже (ОШ=0,087; 95% ДИ: 0,011-0,701; $p=0,006$), чем в группе пациентов с ОА, у которых сохранялась ГУ [67].

Эксперты обсудили влияние УСТ на функцию почек у пациентов с ХБП. В рекомендациях некоторых профессиональных сообществ по ведению пациентов с подагрой (Япония, Тайвань, Китай и Португалия) высказывается мнение, что ГУ подлечивается медикаментозному лечению при неэффективности нефармакологических методов терапии, высоком уровне МК в крови и наличии сопутству-

ющей патологии сердечно-сосудистой системы, почек и метаболических нарушений [69-71]. Согласно японским национальным рекомендациям, при уровне МК не <9 мг/дл (540 мкмоль/л) медикаментозную терапию следует рассматривать независимо от модификации образа жизни. Применение УСТ возможно в тех случаях, когда уровень МК в сыворотке достигает ≥ 8 мг/дл (480 мкмоль/л), если у пациента имеются сопутствующие заболевания, в особенности патология почек (ХБП, мочекаменная болезнь) [70]. В "Руководстве по диагностике и лечению ГУ и подагры в Китае" предлагается рассмотреть применение уратснижающих препаратов пациентам с БГУ при уровне МК в сыворотке крови >540 мкмоль/л или >480 мкмоль/л при условии наличия одного из следующих сопутствующих заболеваний: АГ, дислипидемии, СД 2 типа, ожирения, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ИБС, ХСН, уратной нефропатии или нарушения функции почек (≥ 2 стадия ХБП) [71].

Метаанализ 14 клинических исследований с участием 1096 человек продемонстрировал, что УСТ сопровождалась снижением риска прогрессирования ХБП до терминальной стадии (RR=0,42; 95% ДИ: 0,22-0,80). При наблюдении >3 мес., на фоне УСТ отмечалось увеличение СКФ ($+6,82$ мл/мин/ $1,73$ м²; 95% ДИ: 3,50-10,15). В группе пациентов, получавших аллопуринол, нарастания протеинурии не наблюдалось [72]. Эти данные согласуются с другим метаанализом 16 клинических исследований с участием 1211 человек, где также было показано, что УСТ снижала риск прогрессирования ХБП до терминальной стадии (RR=0,45; 95% ДИ: 0,31-0,64; $p<0,001$). Кроме того, УСТ уменьшала риск сердечно-сосудистых событий на 60% (RR=0,40; 95% ДИ: 0,17-0,62; $p<0,001$). УСТ обладает нефропротективным действием по сравнению с контролем (снижение рСКФ на $4,10$ мл/мин/ $1,73$ м² в год медленнее; 95% ДИ: 1,86-6,35), а также способствует снижению протеинурии/альбуминурии [73].

Таким образом, ГУ ассоциирована с ухудшением СКФ, альбуминурией, развитием ХБП и прогрессированием ХБП до терминальной стадии.

Эксперты обратили особое внимание на результаты проведенного метаанализа (В. И. Мазуров и др., 2023 [59]) 7 РКИ (1203 пациента), которые показали, что УСТ обладает нефропротективным эффектом. Так, на фоне лечения ингибиторами ксантиноксидазы у пациентов с ХБП и ГУ отмечаются более высокие показатели СКФ по сравнению с пациентами, не получавшим медикаментозную УСТ ($+3,0$ мл/мин/ $1,73$ м²; 95% ДИ: 0,4-5,6; $p=0,022$). Применение УСТ (аллопуринол или фебуксостат) снижает в среднем на $3,3$ мг/дл (95% ДИ: от $-2,8$ до $-3,8$; $p<0,001$) уровень МК в сыворотке крови за период 3-15 мес. по сравнению с лицами, не получавшими медикаментозную УСТ [59].

Выявленные закономерности сохранялись и при лечении ХБП у больных СД 2 типа, РА и ОА.

Согласно данным метаанализа 10 клинических исследований с участием 866 пациентов с СД 2 типа было установлено, что аллопуринол был более эффективен в снижении уровня МК у пациентов по сравнению с не получавшими УСТ ($p=0,0001$), а также группой плацебо ($p<0,00001$). Кроме того, в группе лиц, получавших аллопуринол, уровень белка в суточной моче и сывороточного креатинина (разница средних (РС) $-0,41$; 95% ДИ: от $-0,77$ до $-0,04$; $p=0,03$) были значительно ниже, чем в группе контроля. Значимых нежелательных явлений у пациентов, получавших УСТ, не наблюдалось [74].

Получены данные и о положительном влиянии нормоурикемии на рСКФ при РА и ОА [65-67]. Проведение как немедикаментозной, так и медикаментозной УСТ при ревматических заболеваниях и ГУ приводило к снижению уровня МК в сыворотке крови. При этом в группе больных ОА с БГУ, получавших аллопуринол или фебуксостат, отмечалась более значимая положительная динамика во временных интервалах 6-12, 9-15 и 12-24 мес. При применении медикаментозной УСТ в течение 6-12 и 9-15 мес. по сравнению с пациентами, которым проводилась немедикаментозная терапия, наблюдалось значимое увеличение рСКФ [67].

У пациентов с ОА и ГУ, которым проводилась медикаментозная УСТ, в отличие от пациентов, получавших немедикаментозное лечение, вероятность прогрессирования стадии ХБП через 6-12 мес. (ОШ=0,252; 95% ДИ: 0,078-0,815; $p=0,031$) и 9-15 мес. (ОШ=0,216; 95% ДИ: 0,057-0,822; $p=0,024$) проводимой терапии была достоверно ниже [67].

Влияние ГУ на течение, прогрессирование и коморбидность РА и ОА. РА является распространенным иммуновоспалительным ревматическим заболеванием, ассоциирующимся с высоким уровнем общей и сердечно-сосудистой смертности, а также выраженной инвалидизацией пациентов [75]. ГУ может быть одним из ФР сохранения высокой активности и рентгенологического прогрессирования РА и коморбидной патологии, что подтверждено данными ряда экспериментальных работ [65, 68, 76]. Предположение о возможном негативном влиянии ГУ на течение РА послужило поводом к формированию в рамках "Санкт-Петербургского городского регистра пациентов с подагрой и БГУ" выборки пациентов с РА и ГУ ($n=967$). По результатам ретроспективного анализа данных 5-летнего наблюдения ($n=967$) установили, что ГУ встречается при РА с частотой (23,99%), что превышает популяционные показатели (16,8%). ГУ при РА чаще наблюдается у лиц ≥ 45 лет. При наличии ГУ при РА показано увеличение встречаемости сердечно-сосудистых, метаболических и почечных коморбидных состояний (АГ — 85,56%, ожирение — 27%, СД 2 типа — 23,91%,

неалкогольная жировая болезнь печени — 48,88%, ХБП — 68,89%) по сравнению с общей популяцией и РА без ГУ ($p < 0,01$ для всех) [65].

Повышение МК ассоциируется с быстрым прогрессированием рентгенологических изменений суставов при РА и более редким достижением ремиссии или низкой активности заболевания по индексу DAS-28 (Disease Activity Score) по сравнению с сопоставимыми по демографическим показателям, исходной активности и лечению пациентами РА без ГУ. В то же время достижение целевых уровней МК при РА на фоне УСТ значительно увеличивает вероятность уменьшения клинической и лабораторной активности РА и ассоциируется с увеличением рСКФ [68].

Важной представляется ассоциация между ГУ и развитием ССЗ при РА, выявленная Panoulas VF, et al. [77]. В более позднем исследовании Chiou A, et al. на основании 12-летнего наблюдения за 1999 пациентами с РА, было сделано заключение о влиянии ГУ на сердечно-сосудистую смертность даже в случае умеренного повышения уровня МК в сыворотке крови (МК $> 6,8$ мг/дл до 8 мг/дл) — ОР=1,56; 95% ДИ: 1,11-2,21), несмотря на отсутствие связи между ГУ и тяжестью РА [78].

Другим социально значимым ревматическим заболеванием является ОА, являющийся самым распространенным заболеванием суставов среди населения РФ (13% лиц > 18 лет) [79].

В ходе анализа данных 1038 больных ОА, включенных в "Санкт-Петербургский городской регистр пациентов с подагрой и БГУ", было выявлено, что у пациентов с ОА и ГУ имеются такие особенности течения ОА как поражение кистей с формированием деформаций, а также узлов в области проксимальных (Бушара) и/или дистальных (Гебердена) межфаланговых суставов (9,1%), частое выявление остеонекроза (5,2%) и наличие данных об эндопротезировании суставов (2,6%) достоверно чаще регистрировавшихся у пациентов с повышенным уровнем МК в сыворотке крови по сравнению с больными ОА без ГУ ($p < 0,05$).

При оценке распространенности сопутствующих заболеваний было выявлено, что у больных ОА с ГУ, по сравнению с лицами, страдающими ОА и имеющим нормальный уровень МК в сыворотке крови, достоверно чаще встречаются АГ (80,5 vs 55,5%; $p < 0,001$), фибрилляция предсердий (5,4 vs 1,8%; $p = 0,002$), ХСН (17,5 vs 6,6%; $p < 0,001$), СД 2 типа (29,2 vs 13,4%; $p < 0,001$), ожирение (49,3 vs 16,6%; $p < 0,001$), гиперхолестеринемия (68,8 vs 62,9%; $p = 0,047$) [Мазуров В. И., Башкинов Р. А. и соавт., собственные неопубликованные данные]. МК как в виде кристаллов, так и в растворенной форме активирует повреждение и потенцирует гибель хондроцитов путем высвобождения активных молекул кислорода, активации пути некроптоза, формирования нейтрофильных ловушек, синтеза

провоспалительных цитокинов и других возможных патогенетических механизмов, опосредующих локальное воспаление [80]. При этом вероятность выявления признаков депонирования кристаллов уратов в области коленных суставов у пациентов с БГУ превышает 20% и всего в 1,8 меньше, чем у пациентов с подагрой [81].

Интересными являются исследования по оценке взаимосвязи между ГУ и псориатическим артритом (ПсА). Результаты некоторых из них демонстрируют более высокие уровни МК в сыворотке крови у пациентов с ПсА, а также значимое влияние ГУ на тяжесть клинических проявлений и степень воспаления у данной категории пациентов [82]. В ходе получения результатов исследований, подтверждающих наличие патологических взаимосвязей для сопутствующего течения двух патологий, иностранными учеными был предложен термин "PSOUT" [83]. В литературе имеется ограниченное количество данных, демонстрирующих влияние УСТ на течение ПсА с ГУ.

Влияние ГУ на развитие инсулинорезистентности, предиабета, СД 2 типа и его осложнений. По результатам наблюдения за 5012 пациентами с ГУ было показано, что ОР развития СД 2 типа в течение 15 лет составило 1,87 (95% ДИ: 1,33-2,62), предиабета — 1,25 (95% ДИ: 1,04-1,52), а инсулинорезистентности — 1,36 (95% ДИ: 1,23-1,51) [84]. Согласно данным проспективного 10-летнего исследования, включавшего 3200 пациентов, было установлено, что повышенный уровень МК приводит к увеличению риска развития предиабета (нарушенной гликемии натощак) ($RR = 1,26$; 95% ДИ: 1,06-1,5; $p = 0,01$). У лиц этой же популяции, имевших более высокий уровень МК, отмечался повышенный риск развития новых случаев СД 2 типа и метаболического синдрома [85].

Два обширных метаанализа, направленных на изучение заболеваемости СД 2 типа, связанной с уровнем МК в сыворотке крови, показали аналогичные результаты, свидетельствующие о том, что риск возникновения СД 2 типа возрастает на 6-11% при каждом увеличении уровня МК в сыворотке крови на 1 мг/дл [86, 87].

Метаанализ с участием 20891 пациента с СД 2 типа показал, что каждое повышение уровня МК в сыворотке крови на 1,68 мг/дл приводит к увеличению частоты сердечно-сосудистых осложнений на 28%, а смертности на 9% [88].

Наряду с этим, метаанализ, включавший > 6 тыс. пациентов с СД 2 типа, показал, что ГУ достоверно связана с повышенным риском развития диабетической полинейропатии ($RR = 1,95$; 95% ДИ: 1,23-3,11; $p = 0,005$), а уровень МК у пациентов СД 2 типа, осложненного полинейропатией, значительно превышал таковой у больных СД 2 типа без полинейропатии [89]. В ряде исследований удалось установить, что

повышенная концентрация МК связана с ухудшением течения диабетической ретинопатии [90, 91].

Помимо этого, в 5-летнем проспективном исследовании было выявлено, что более высокие уровни МК в сыворотке крови прямо коррелируют с увеличенным риском новых случаев диабетической нефропатии у лиц с СД 2 типа (ОШ=2,10; 95% ДИ: 1,16-3,76; $p<0,01$), что соответствует увеличению риска развития диабетической нефропатии на 21% при каждом увеличении МК на 81 мкмоль/л [92].

В другом исследовании с участием 2367 пациентов с СД 2 типа, которые наблюдались в среднем в течение 4,6 лет, было отмечено, что уровень МК $>6,3$ мг/дл является сильным предиктором прогрессирования диабетической нефропатии (ОР=1,54; 95% ДИ: 1,42-1,68) [93].

В результате ряда проведенных клинических исследований было выявлено, что препараты из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, помимо доказанных преимуществ в отношении сердечно-сосудистых исходов течения патологии почек у пациентов с СД 2 типа, ХСН и ХБП, имеют значимый плейотропный уратснижающий эффект [94], который составляет от -31,48 мкмоль/л (95% ДИ: от -37,35 до -25,60) при СД 2 типа до -91,38 мкмоль/л (95% ДИ: от -126,53 до -56,24) у пациентов без СД [95].

Наконец, по данным крупного проспективного 6-летнего исследования, проведенного на >400 пациентов с подагрой без СД 2 типа, оказалось, что помимо "традиционных" ФР с развитием СД 2 типа ассоциируется ГУ, а также показатели, отражающие тяжелое течение подагры (наличие тофусов, частые приступы артритов), тогда как уровень МК <300 мкмоль/л, достижение которого было следствием лекарственной терапии, напротив отождествлялся с достоверным снижением риска СД 2 типа [96, 97].

Таким образом, наличие ГУ является ФР прогрессирования многих социально значимых инфекционных заболеваний терапевтического профиля (АГ, ССЗ, СД 2 типа, ХБП, РА, ОА).

Основываясь на полученных данных, эксперты пришли к выводу, что длительная УСТ может способствовать улучшению функции почек как в популяции пациентов без ХБП, так и у больных с ХБП, в т.ч. при наличии эндокринных и ревматических заболеваний (рисунок 1).

Заключение

Важность контроля над ГУ на фоне АГ и других ССЗ, ХБП была подтверждена экспертами "Европейского общества по АГ", российскими и иностранными консенсусами [6, 8, 21, 33, 34, 98, 99]. Согласно опубликованным зарубежным и отечественным экспертным консенсусам по ведению пациентов с ГУ и высоким ССР, 5-ступенчатая схема лечения ГУ выглядит следующим образом [6, 8, 21, 98, 99]:

1) Оценить уровень МК в сыворотке крови; считать целевым уровнем 5 мг/дл (300 мкмоль/л) при высоком ССР, наличии ХБП, РА и ОА;

2) Оценить наличие сопутствующих заболеваний и проводимую терапию; по возможности, прекратить прием препаратов, влияющих на уровень МК в сыворотке крови;

3) Информировать пациентов о заболевании, образе жизни и физической активности, чтобы обеспечить соблюдение долгосрочного лечения;

4) Рассмотреть стартовую терапию ингибиторами ксантиоксидазы при высоком ССР, наличии ХБП, РА или ОА. Аллопуринол является препаратом первой линии УСТ. В случае недостижения целевого уровня МК при назначении терапевтических доз аллопуринола или его непереносимости может быть назначен фебуксостат;

5) Проводить контроль безопасности лечения уратснижающих препаратов и титровать дозу до достижения целевого уровня МК в сыворотке крови;

6) После достижения цели лечения продолжать контролировать уровень МК в сыворотке крови 2 раза в год, в особых случаях рассмотреть комбинированную терапию.

В рамках настоящего экспертного совета достигнут консенсус, в котором обсуждались целевые уровни МК при АГ, высоком риске ССЗ, ХБП, предиабете и СД 2 типа, РА и ОА, принципы немедикаментозного лечения, коррекция текущей медикаментозной терапии, а также особенности УСТ у данной категории больных. Экспертная группа рассмотрела вопросы по инициации и титрации УСТ у пациентов с АГ, высоким риске ССЗ, ХБП, СД 2 типа, РА и ОА, а также мониторингу эффективности лечения. Эксперты сошлись во мнении о необходимости разработки алгоритма ведения и маршрутизации пациентов с АГ и ГУ, высоким риском ССЗ, ХБП, СД 2 типа, РА и ОА для врачей первичного звена здравоохранения.

По итогам заседания эксперты пришли к следующим выводам:

1. Целевой уровень МК у пациентов с АГ, СД 2 типа, РА или ОА с низким или умеренным ССР составляет <360 мкмоль/л, а у лиц высокого или очень высокого ССР и ХБП 2-4 стадий <300 мкмоль/л. Снижение уровня МК в сыворотке крови <180 мкмоль/л нежелательно.

2. Немедикаментозная терапия ГУ включает в себя снижение массы тела при ожирении, диету с ограничением пуринов животного происхождения, отказ от подслащенных сахаром напитков и алкоголя. Диета рекомендована всем пациентам с ГУ на долгосрочную перспективу.

3. Пациентам с ССЗ и ГУ при возможности рекомендуется отменить прием низких доз ацетилсалициловой кислоты (рассмотреть возмож-

Предлагаемая схема ведения пациентов с ГУ

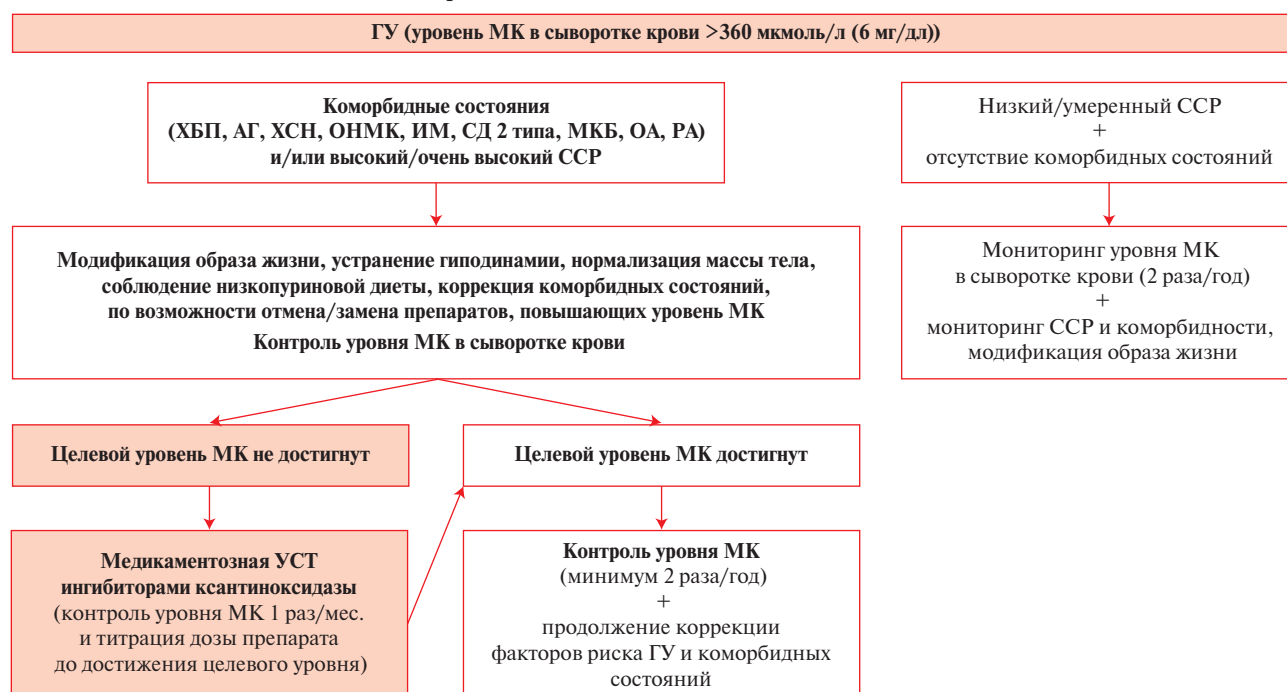


Рис. 1 Предлагаемая схема ведения пациентов с ГУ.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ГУ — гиперурикемия, МК — мочевая кислота, ИМ — инфаркт миокарда, ОА — остеоартрит, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РА — ревматоидный артрит, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек, МКБ — мочекаменная болезнь, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, УСТ — урат-снижающая терапия.

ность применения клопидогрела) и диуретиков (в особенности, тиазидных и тиазидоподобных). В связи с положительным действием на пуриновый обмен, при наличии прямых показаний, следует рассмотреть возможность включения в схему лечения препаратов с плейотропным уратснижающим эффектом — блокатора рецептора ангиотензина II лозартана, фибратов (фенофибрат), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин и др.) и ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктазы (аторвастатин, розувастатин).

4. Пациентам с СД 2 типа, ХСН и ХБП при наличии прямых показаний к назначению следует рассмотреть возможность включения в схему лечения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин и др.), как препаратов, имеющих значимый плейотропный уратснижающий эффект.

5. При недостаточной эффективности немедикаментозной терапии и препаратов с плейотропным уратснижающим эффектом, пациентам с АГ, ХБП, РА, ОА и ГУ рекомендуется назначить медикаментозную УСТ.

6. К препаратам первой линии терапии БГУ относится аллопуринол. Начальная доза аллопуринола

при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² составляет 100 мг/сут. При недостижении целевых уровней МК в сыворотке крови рекомендуется последующее постепенное увеличение дозы препарата до достижения целевого уровня МК под контролем содержания в крови МК 1 раз/мес. У пациентов с 3 стадией ХБП начальная доза аллопуринола составляет 50 мг/сут. с титрованием при необходимости по 50 мг до 300 мг/сут. максимально. У пациентов с 4-5 стадиями ХБП, не получающих заместительную почечную терапию, от применения ингибиторов ксантиноксидазы следует воздержаться. В случае непереносимости аллопуринола возможно назначение фебуксостата в дозе 40-80 мг/сут. При недостаточной их эффективности возможно применение препаратов из группы урикозуриков, как в режиме монотерапии (при выявлении сниженной суточной экскреции МК с мочой), так и в комбинации: аллопуринол + урикозурик (бензбромарон, пробенецид, этамид). После достижения целевого уровня МК рекомендуется продолжать терапию в минимально эффективной дозе в течение длительного времени с контролем уровня МК не реже двух раз в год.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):153-9. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в Российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(2):153-9. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159.
- 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 Rheumatol*. 2019;71(6):991-9. doi:10.1002/art.40807.
- FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744-60. doi:10.1002/acr.24180.
- Neilson J, Bonnon A, Dickson A, Roddy E; Guideline Committee. Gout: diagnosis and management-summary of NICE guidance. *BMJ*. 2022;378:o1754. doi:10.1136/bmj.o1754.
- Hui M, Carr A, Cameron S, et al.; British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(7):1246. doi:10.1093/rheumatology/kex250.
- Drapkina OM, Mazurov VI, Martynov AI, et al. "Focus on hyperuricemia". The resolution of the Expert Council. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3564. (In Russ.) Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И. и др. "В фокусе гиперурикемия". Резолюция Совета экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4):3564. doi:10.15829/1728-8800-2024-3564.
- Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, et al. Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions of disease states of gout. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1592-600. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215933.
- Chazova IE, Zhernakova YuV, Kislyak OA, et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment: 2022. *Systemic Hypertension*. 2022;19(1):5-22. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: 2022. *Системные гипертензии*. 2022;19(1):5-22. doi:10.38109/2075-082X-2022-1-5-22.
- Eliseev MS, Vykhodets IT, Kruglova IV, et al. Prevalence of hyperuricemia in professional athletes and its role in the genesis of various pathological conditions and metabolic disturbances. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):82-8. (In Russ.) Елисеев М.С., Выходец И.Т., Круглова И.В. и др. Распространенность гиперурикемии у профессиональных спортсменов и ее роль в генезе различных патологических состояний и обменных нарушений. *Современная ревматология*. 2018;12(3):82-8. doi:10.14412/1996-7012-2018-3-82-88.
- Bainbridge SA, Roberts JM. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta*. 2008;29 Suppl A (Suppl A):S67-72. doi:10.1016/j.placenta.2007.11.001.
- Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1811-21. doi:10.1056/NEJMr0800885.
- Larina VN, Larin VG. Hyperuricemia and chronic heart failure: risk factors and prognostic parallels. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):62-6. (In Russ.) Ларина В.Н., Ларин В.Г. Гиперурикемия и хроническая сердечная недостаточность: факторы риска и прогностические параллели. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):62-6. doi:10.26442/20751753.2020.5.200158.
- Bhole V, Choi JW, Kim SW, de Vera M, Choi H. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study. *Am J Med*. 2010;123(10):957-61. doi:10.1016/j.amjmed.2010.03.027.
- Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(2):225-34. doi:10.1016/s0272-6386(99)70295-7.
- Hirotsu C, Tufik S, Guindalini C, et al. Association between uric acid levels and obstructive sleep apnea syndrome in a large epidemiological sample. *PLoS One*. 2013;8(6):e66891. doi:10.1371/journal.pone.0066891.
- Benn CL, Dua P, Gurrell R, et al. Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering Treatments. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:160. doi:10.3389/fmed.2018.00160.
- Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB, et al. Gout. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):69. doi:10.1038/s41572-019-0115-y.
- Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun*. 2012;3:764. doi:10.1038/ncomms1756.
- De Becker B, Borghi C, Burnier M, et al. Uric acid and hypertension: a focused review and practical recommendations. *J Hypertens*. 2019;37(5):878-83. doi:10.1097/HJH.0000000000001980.
- Molchanova OV, Britov AN, Platonova EV. Importance of elevated uric acid levels in the development and prevention of chronic non-communicable diseases. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(2):102-8. (In Russ.) Молчанова О.В., Бритов А.Н., Платонова Е.В. Значение повышенного уровня мочевой кислоты в развитии и профилактике хронических неинфекционных заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2020;23(2):102-8. doi:10.17116/profmed202023021102.
- Borghi C, Domienik-Karłowicz J, Tykarski A, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update. *Cardiol J*. 2021;28(1):1-14. doi:10.5603/CJ.a2021.0001.
- Viridis A, Masi S, Casiglia E, 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):302-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643.
- Kim YG, Huang XR, Suga S, et al. Involvement of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in experimental uric acid nephropathy. *Mol Med*. 2000;6(10):837-48.
- Barazani SH, Chi WW, Pyzik R, et al. Quantification of uric acid in vasculature of patients with gout using dual-energy computed tomography. *World J Radiol*. 2020;12(8):184-94. doi:10.4329/wjr.v12.i8.184.
- Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J*. 2006;27(10):1174-81. doi:10.1093/eurheartj/ehi879.
- 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.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2011.09.033.
- Maloberti A, Biolcati M, Ruzzenenti G, et al. The Role of Uric Acid in Acute and Chronic Coronary Syndromes. *J Clin Med*. 2021;10(20):4750. doi:10.3390/jcm10204750.
- Feig DI, Madero M, Jalal DI, et al. Uric acid and the origins of hypertension. *J Pediatr*. 2013;162(5):896-902. doi:10.1016/j.jpeds.2012.12.078.

29. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, et al. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med.* 2005;2(3):e76. doi:10.1371/journal.pmed.0020076.
30. Yan L, Liu Z, Zhang C. Uric acid as a predictor of in-hospital mortality in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Cell Biochem Biophys.* 2014;70(3):1597-601. doi:10.1007/s12013-014-0101-7.
31. 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. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015352.
32. 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.
33. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
34. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
35. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
36. 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.
37. Cicero AF, Salvi P, D'Addato S, et al.; Brisighella Heart Study group. Association between serum uric acid, hypertension, vascular stiffness and subclinical atherosclerosis: data from the Brisighella Heart Study. *J Hypertens.* 2014;32(1):57-64. doi:10.1097/HJH.0b013e328365b916.
38. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1200-10. doi:10.1056/NEJMoa1710895.
39. Choi H, Neogi T, Stamp L, et al. New Perspectives in Rheumatology: Implications of the Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities Trial and the Associated Food and Drug Administration Public Safety Alert. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(11):1702-9. doi:10.1002/art.40583.
40. 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.
41. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2002;89(1):12-7. doi:10.1016/s0002-9149(01)02155-5.
42. Mackenzie IS, Ford I, Walker A, et al.; ALL-HEART study group. Multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded end point trial of the efficacy of allopurinol therapy in improving cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease: protocol of the ALL-HEART study. *BMJ Open.* 2016;6(9):e013774. doi:10.1136/bmjopen-2016-013774.
43. Mackenzie IS, Hawkey CJ, Ford I, et al. Allopurinol versus usual care in UK patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet.* 2022;400(10359):1195-205. doi:10.1016/S0140-6736(22)01657-9.
44. Perez-Gomez MV, Bartsch LA, Castillo-Rodriguez E, et al. Potential Dangers of Serum Urate-Lowering Therapy. *Am J Med.* 2019;132(4):457-67. doi:10.1016/j.amjmed.2018.12.010.
45. Palazzuoli A, Ruocco G, De Vivo O, et al. Prevalence of Hyperuricemia in Patients With Acute Heart Failure With Either Reduced or Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2017;120(7):1146-50. doi:10.1016/j.amjcard.2017.06.057.
46. Doehner W, Rauchhaus M, Florea VG, et al. Uric acid in cachectic and noncachectic patients with chronic heart failure: relationship to leg vascular resistance. *Am Heart J.* 2001;141(5):792-9. doi:10.1067/mhj.2001.114367.
47. Nishino M, Egami Y, Kawanami S, et al.; Osaka CardioVascular Conference (OCVC)-Heart Failure Investigators. Lowering Uric Acid May Improve Prognosis in Patients with Hyperuricemia and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(19):e026301. doi:10.1161/JAHA.122.026301.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Li L, Yang C, Zhao Y, et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol.* 2014;15:122. doi:10.1186/1471-2369-15-122.
52. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(5):796-803. doi:10.1053/j.ajkd.2008.12.021.
53. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int Suppl.* 2003;(87):S24-31. doi:10.1046/j.1523-1755.64.s875.x.
54. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-305. doi:10.1056/NEJMoa041031.
55. Oh CM, Park SK, Ryoo JH. Serum uric acid level is associated with the development of microalbuminuria in Korean men. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(1):4-12. doi:10.1111/eci.12180.
56. Uchida S, Chang WX, Ota T, et al. Targeting Uric Acid and the Inhibition of Progression to End-Stage Renal Disease—A Propensity Score Analysis. *PLoS One.* 2015;10(12):e0145506. doi:10.1371/journal.pone.0145506.
57. Sharma G, Dubey A, Nolkha N, et al. Hyperuricemia, urate-lowering therapy, and kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X211016661. doi:10.1177/1759720X211016661.
58. Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. Open 6-month study on the efficacy of dose titration of allopurinol in patients with gout as part of the "treat to target" strategy. *RMJ.* 2022;(6):17-22. (In Russ.) Елисеев М.С., Чикина М.Н., Желябина О.В. Открытое 6-месячное исследование эффективности титрования дозы аллопуринола у пациентов с подагрой в рамках стратегии "лечение до цели". *РМЖ.* 2022;(6):17-22.
59. Mazurov VI, Sayganov SA, Martynov AI, et al. Impact of urate-lowering therapy on the course of chronic kidney disease in patients with asymptomatic hyperuricemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *I.I. Mechnikov Herald of North-*

- Western State Medical University. 2023;15(4):5-18. (In Russ.) Мазуров В.И., Сайганов С.А., Мартынов А.И. и др. Влияние уратснижающей терапии на течение хронической болезни почек у пациентов с бессимптомной гиперурикемией: мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2023;15(4):5-18. doi:10.17816/mechnikov604850.
60. Mazurov VI, Drapkina OM, Martynov AI, et al. Meta-analysis of observational cohort studies on the relationships of asymptomatic hyperuricemia with chronic kidney disease. Therapy. 2023;9(10):21-39. (In Russ.) Мазуров В.И., Драпкина О.М., Мартынов А.И. и др. Метаанализ наблюдательных когортных исследований о взаимосвязях бессимптомной гиперурикемии с хронической болезнью почек. Терапия. 2023;9(10):21-39. doi:10.18565/therapy.2023.10.21-39.
61. Shi Y, Chen W, Jalal D, et al. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial. Kidney Blood Press Res. 2012;35(3):153-60. doi:10.1159/000331453.
62. 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;72(6):798-810. doi:10.1053/j.ajkd.2018.06.028.
63. Nagano S, Takahashi M, Miyai N, et al. Association of serum uric acid with subsequent arterial stiffness and renal function in normotensive subjects. Hypertens Res. 2017;40(6):620-4. doi:10.1038/hr.2017.10.
64. Wang S, Shu Z, Tao Q, et al. Uric acid and incident chronic kidney disease in a large health check-up population in Taiwan. Nephrology (Carlton). 2011;16(8):767-76. doi:10.1111/j.1440-1797.2011.01513.
65. Mazurov VI, Gaydukova IZ, Cinzerling AY, et al. Effect of asymptomatic hyperuricemia on the incidence and pattern of comorbid pathology in rheumatoid arthritis. Therapy. 2022;8(6):27-33. (In Russ.) Мазуров В.И., Гайдуклова И.З., Цинзерлинг А.Ю. и др. Влияние бессимптомной гиперурикемии на частоту и структуру коморбидной патологии при ревматоидном артрите. Терапия. 2022;8(6):27-33. doi:10.18565/therapy.2022.6.27-33.
66. Mazurov VI, Gaidukova IZ, Bashkinov RA, et al. Asymptomatic hyperuricemia impact on the comorbid pathology course in patients with osteoarthritis and the possibility of its correction. RMJ. 2021;6(6):56-62. (In Russ.) Мазуров В.И., Гайдуклова И.З., Башкинов Р.А. и др. Влияние бессимптомной гиперурикемии на течение коморбидной патологии у пациентов с остеоартритом и возможности ее коррекции. РМЖ. 2021;6(6):56-62.
67. Mazurov VI, Sayganov SA, Bashkinov RA, et al. Effect of urate-lowering therapy on the progression of chronic kidney disease in patients with osteoarthritis and asymptomatic hyperuricemia. Therapy 2023;9(7):56-71. (In Russ.) Мазуров В.И., Сайганов С.А., Башкинов Р.А. и др. Влияние уратснижающей терапии на течение хронической болезни почек у пациентов с остеоартритом и бессимптомной гиперурикемией. Терапия. 2023;9(7):56-71. doi:10.18565/therapy.2023.7.56-71.
68. Tsinslerling AY, Mazurov VI, Gaydukova IZ, et al. Asymptomatic hyperuricemia and radiographic progression of rheumatoid arthritis. Russian Medical Inquiry. 2022;6(8):470-9. (In Russ.) Цинзерлинг А.Ю., Мазуров В.И., Гайдуклова И.З. и др. Бессимптомная гиперурикемия и рентгенологическое прогрессирование ревматоидного артрита. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(8):470-9. doi:10.32364/2587-6821-2022-6-8-470-479.
69. Li Q, Li X, Wang J, et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. BMJ Open. 2019;9(8):e026677. doi:10.1136/bmjopen-2018-026677.
70. Hisatome I, Kimiyoshi I, Mineo I, et al. Japanese Society of Gout and Uric & Nucleic Acids 2019 Guidelines for Management of Hyperuricemia and Gout 3rd edition. Gout and Uric & Nucleic Acids. 2020;44:sp-1-sp-40. doi:10.14867/gnamtsunyo.44. Supplement_sp-1.
71. Chinese Society of Endocrinology (2020). Guideline for the Diagnosis and Management of Hyperuricemia and Gout in China (2019). Chin J Endocrinol Metab. 2020;36(1):1-13. doi:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2020.01.001.
72. Pisano A, Cernaro V, Gembillo G, et al. Xanthine Oxidase Inhibitors for Improving Renal Function in Chronic Kidney Disease Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Mol Sci. 2017;18(11):2283. doi:10.3390/ijms18112283. PMID: 29088122.
73. 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.
74. Luo Q, Cai Y, Zhao Q, et al. Effects of allopurinol on renal function in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ren Fail. 2022;44(1):806-14. doi:10.1080/0886022X.2022.2068443.
75. Mazurov VI, Trofimov EA, Samigullina RR. Rheumatoid arthritis. In book. Clinical rheumatology. 3rd edition, revised and enlarged. A guide for doctors. ed. V.I. Mazurov. M.E-noto. 2021:72-105. (In Russ.) Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Самигуллина Р.Р. Ревматоидный артрит. В кн. Клиническая ревматология. 3-е издание, переработанное и дополненное. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. М. Е-нот, 2021:72-105. ISBN: 978-5-906023-26-1.
76. Mazurov VI, Gaydukova IZ, Fonturenko AY, et al. Coexistent rheumatoid arthritis and hyperuricemia: clinical and immunological features. Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2021;13(3):43-52. (In Russ.) Мазуров В.И., Гайдуклова И.З., Фонтуренко А.Ю. и др. Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения ревматоидного артрита и гиперурикемии. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2021;13(3):43-52. doi:10.17816/mechnikov80731.
77. Panoulas VF, Milionis HJ, Douglas KM, et al. Association of serum uric acid with cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2007;46(9):1466-70. doi:10.1093/rheumatology/kem159.
78. Chiou A, England BR, Sayles H, et al. Coexistent Hyperuricemia and Gout in Rheumatoid Arthritis: Associations with Comorbidities, Disease Activity, and Mortality. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020;72(7):950-8. doi:10.1002/acr.23926.
79. Lila AM, Raimuev KV. Osteoarthritis. In book. Clinical rheumatology. 3rd edition, revised and enlarged. A guide for doctors / ed. V.I. Mazurov. M.E-noto, 2021:105-26. (In Russ.) Лиля А.М., Раймуев К.В. Остеоартрит. В кн. Клиническая ревматология. 3-е издание, переработанное и дополненное. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. М. Е-нот. 2021:105-26. ISBN: 978-5-906023-26-1.
80. Cheremushkina EV, Eliseev MS. Hyperuricemia and gout: effects on bone and articular cartilage (literature review). Obesity and metabolism. 2022;19(3):348-57. (In Russ.) Черёмушкина Е.В., Елисеев М.С. Гиперурикемия и подагра: влияние на костный метаболизм и суставной хрящ (обзор литературы). Ожирение и метаболизм. 2022;19(3):348-57. doi:10.14341/omet12894.

81. Cheremushkina EV, Eliseev MS, Severinova MV, Zhelyabina OV. Sonography as method for diagnosing gout at preclinical stage (preliminary data from pilot study). Medical alphabet. 2023;(9):30-4. (In Russ.) Черемушкина Е.В., Елисеев М.С., Северинова М.В., Желябина О.В. Сонография как метод диагностики подагры на преклинической стадии (предварительные данные пилотного исследования). Медицинский алфавит. 2023;(9):30-4. doi:10.33667/2078-5631-2023-9-30-34.
82. Tripolino C, Ciaffi J, Ruscitti P, et al. Hyperuricemia in Psoriatic Arthritis: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Implications. Front Med (Lausanne). 2021;8:737573. doi:10.3389/fmed.2021.737573.
83. Felten R, Duret PM, Gottenberg JE, Spielmann L, Messer L. At the crossroads of gout and psoriatic arthritis: "psout". Clin Rheumatol. 2020;39(5):1405-13. doi:10.1007/s10067-020-04981-0.
84. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, et al. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study. Am J Epidemiol. 2012;176(2):108-16. doi:10.1093/aje/kws002.
85. Bombelli M, Quarti-Trevano F, Tadic M, et al. Uric acid and risk of new-onset metabolic syndrome, impaired fasting glucose and diabetes mellitus in a general Italian population: data from the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni study. J Hypertens. 2018;36(7):1492-8. doi:10.1097/HJH.0000000000001721.
86. Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009;32(9):1737-42. doi:10.2337/dc09-0288.
87. Lv Q, Meng XF, He FF, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. PLoS One. 2013;8(2):e56864. doi:10.1371/journal.pone.0056864.
88. Xu Y, Zhu J, Gao L, et al. Hyperuricemia as an independent predictor of vascular complications and mortality in type 2 diabetes patients: a meta-analysis. PLoS One. 2013;8(10):e78206. doi:10.1371/journal.pone.0078206.
89. Yu S, Chen Y, Hou X, et al. Serum uric acid levels and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Molecular Neurobiology. 2016;53(2):1045-51. doi:10.1007/s12035-014-9075-0.
90. Guo Y, Liu S, Xu H. Uric Acid and Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Public Health. 2022;10:906760. doi:10.3389/fpubh.2022.906760.
91. Lee JJ, Yang IH, Kuo HK, et al. Serum uric acid concentration is associated with worsening in severity of diabetic retinopathy among type 2 diabetic patients in Taiwan — a 3-year prospective study. Diabetes Res Clin Pract. 2014;106(2):366-72.
92. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, et al. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. Diabetes Care. 2012;35(1):99-104. doi:10.2337/dc11-1346.
93. Chang YH, Lei CC, Lin KC, et al. Serum uric acid level as an indicator for CKD regression and progression in patients with type 2 diabetes mellitus—a 4.6-year cohort study. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32(6):557-64. doi:10.1002/dmrr.2768.
94. Panevin TS, Salukhov VV, Reut DM. Rational choice of therapy in patients with diabetes mellitus type 2 with concomitant gout. Medical Council. 2023;17(9):96-103. (In Russ.) Паневин Т.С., Салухов В.В., Реут Д.М. Рациональный выбор терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа при сопутствующей подагре. Медицинский Совет. 2023;17(9):96-103. doi:10.21518/ms2023-153.
95. Yip ASY, Leong S, Teo YH, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on serum urate levels in patients with and without diabetes: a systematic review and meta-regression of 43 randomized controlled trials. Ther Adv Chronic Dis. 2022;13:20406223221083509. doi:10.1177/20406223221083509.
96. Zhelyabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, Nasonov EL. Contributing factors of diabetes mellitus among patients with gout (results of the long-term prospective study). Rheumatology Science and Practice. 2022;60(3):374-80. (In Russ.) Желябина О.В., Елисеев М.С., Глухова С.И., Насонов Е.Л. Факторы, влияющие на развитие сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой (результаты многолетнего проспективного исследования). Научно-практическая ревматология. 2022;60(3):374-80. doi:10.47360/1995-4484-2022-374-380.
97. Zhelyabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, et al. Risk factors for type 2 diabetes mellitus in patients with gout: results from a prospective study. Modern Rheumatology Journal. 2022;16(1):52-9. (In Russ.) Желябина О.В., Елисеев М.С., Глухова С.И. и др. Факторы риска развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой: результаты проспективного исследования. Современная ревматология. 2022;16(1):52-9. doi:10.14412/1996-7012-2022-1-52-59.
98. Chazova IE, Zhernakova JuV, Kisliak OA, et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. Systemic Hypertension. 2019;16(4):8-21. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019;16(4):8-21. doi:10.26442/2075082X.2019.4.190686.
99. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. Cardiol J. 2018;25(5):545-63. doi:10.5603/CJ.2018.0116.