



Мацкевич С.А.¹✉, Романова И.С.¹, Кожанова И.Н.¹, Чак Т.А.¹, Пархомец М.И.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Смолевичская центральная районная больница, Смолевичи, Беларусь

Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Мацкевич С.А. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста статьи; Романова И.С. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование статьи; Кожанова И.Н. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование статьи; Чак Т.А. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, оформление списка литературы; Пархомец М.И. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста статьи.

Подана: 14.06.2024

Принята: 16.08.2024

Контакты: s-matskevitch@mail.ru

Резюме

В статье представлен обзор литературы, освещающей роль гиперурикемии как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и одного из факторов прогрессирования существующего заболевания сердечно-сосудистой системы. Приведены эпидемиологические сведения о взаимосвязи гиперурикемии и поражения сердца. Представлены механизмы повреждающего действия мочевой кислоты на сердечно-сосудистую систему, полученные в эксперименте и клинических условиях.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, бессимптомная гиперурикемия, сердечно-сосудистые заболевания

Matskevich S.¹, Romanova I.¹, Kozhanova I.¹, Chak T.¹, Parkhomets M.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Smolevichi Central Regional Hospital, Smolevichi, Belarus

Hyperuricemia and Cardiovascular Diseases

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Matskevich S. – concept and design of the study, collection of material, writing the text of the article; Romanova I. – concept and design of the study, collection of material, article editing; Kozhanova I. – concept and design of the study, collection of material, article editing; Chak T. – concept and design of the study, collection of material, preparation of a list of references; Parkhomets M. – concept and design of the study, collection of material, writing the text of the article.

Submitted: 14.06.2024

Accepted: 16.08.2024

Contacts: s-matskevitch@mail.ru

Abstract

The article provides a review of the literature highlighting the role of hyperuricemia as a risk factor for the development of cardiovascular diseases and one of the factors in the progression of existing cardiovascular disease. Epidemiological information on the

relationship between hyperuricemia and heart damage is provided. The mechanisms of the damaging effect of uric acid on the cardiovascular system, obtained in experiments and clinical conditions, are considered.

Keywords: uric acid, hyperuricemia, asymptomatic hyperuricemia, cardiovascular diseases

Повышение уровня мочевой кислоты (МК), или гиперурикемия (ГУ), по-прежнему, несмотря на большое количество исследований, остается в центре внимания кардиологов. Многочисленные исследования указывают на то, что повышение уровня МК тесно связано с развитием хронической болезни почек (ХБП), патологии сердечно-сосудистой системы, в том числе с метаболическими нарушениями.

Закономерно возникают вопросы: что такое МК, почему так важно определять уровень МК у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы?

Известно, что МК образуется в результате метаболизма пуриносодержащих соединений, являющихся компонентом нуклеиновых кислот и макроэргических соединений, которые образуются при распаде клеточных структур, небольшая их часть поступает извне. Пурины метаболизируются ксантиндегидрогеназой или ксантиноксидазой с образованием МК. Ксантиноксидаза участвует в превращении гипоксантина в ксантин, а затем ксантина в МК [1]. При превышении пороговой концентрации МК происходит осаждение ее ионов и формирование кристаллов (уратов) [2]. Наиболее распространенной формой кристаллизованного урата в организме является моноурат натрия (МУН), в котором молекула урата соединена с одной молекулой натрия и одной молекулой воды [2]. Процессу кристаллизации способствует понижение температуры: снижение температуры с 37 до 35 °С является достаточным для падения точки растворимости уратов – с 6,8 до 6,0 мг/дл. К другим факторам можно отнести умеренное повышение pH (в пределах 7–9), наличие некоторых структурных компонентов тканей и электролитный состав тканей [2]. Большая часть МК, циркулирующей в организме, в неизмененном виде экскретируется почками, оставшаяся часть МК под воздействием кишечных бактерий метаболизируется в кишечнике [1]. В нормальном состоянии процессы синтеза и выделения МК сбалансированы, но нарушения в обмене МК могут приводить к повышению уровня МК в крови, что способствует развитию ГУ, которая может привести к развитию подагры, ХБП, заболеваниям сердечно-сосудистой системы.

С точки зрения физиологии МК имеет двойной эффект, поскольку на внеклеточном уровне действует как антиоксидант, а внутриклеточно – как прооксидант [3, 4]. Антиоксидантная роль МК установлена относительно недавно. Имеются основания полагать, что повышенный уровень МК в плазме крови может давать антиоксидантный эффект, поскольку в утилизации свободных радикалов, помимо других неферментных антиоксидантов (ретиноидов, токоферолов, аскорбиновой кислоты, глутатиона, цистеина и др.), участвует и МК [5].

Причинами ГУ могут быть избыточное поступление пуринов с пищей (при употреблении красного мяса, морепродуктов, спиртных напитков, бобовых, др.), нарушение выведения уратов при заболеваниях мочевыделительной или пищеварительной систем, применение некоторых групп лекарственных препаратов, расстройство

обмена веществ или гибель клеток в большом количестве с ускоренным высвобождением уратов (онкологические заболевания, хронический алкоголизм и др.).

Нормальным уровнем МК в сыворотке крови в Российской Федерации и в Республике Беларусь считается уровень МК менее 360 мкмоль/л (6 мг/дл) для женщин и менее 420 мкмоль/л (7 мг/дл) для мужчин [6]. Однако норма уровня МК может варьировать в зависимости от реагента, на котором работает клинико-диагностическая лаборатория. Американская коллегия ревматологов рекомендует считать нормой уровень МК ниже 360 мкмоль/л (6 мг/дл) [7, 8], а Британское общество ревматологов – уровень МК менее 300 мкмоль/л (5 мг/дл) независимо от пола [9]. Считается также, что если уровень МК в сыворотке крови превышает 400 мкмоль/л, то она откладывается в тканях в виде кристаллов, что становится предпосылкой к развитию подагры.

Имеются гендерные различия в частоте встречаемости ГУ. Так, распространенность ГУ увеличивается после 30 лет у мужчин и после 50 лет у женщин. Считается, что в норме концентрация МК у мужчин составляет: в детском возрасте около 208 мкмоль/л, в период пубертата повышается до уровня взрослых и остается в этих пределах до 30 лет. После 30 лет уровень МК продолжает увеличиваться. У женщин репродуктивного возраста более низкий уровень МК можно объяснить влиянием эстрогенов на канальцевую экскрецию уратов, повышение их почечного клиренса, поскольку имеются доказательства урикозурического действия эстрогенов. У женщин до наступления менопаузы уровень МК стабилен, после – начинает повышаться [10]. С началом менопаузы уровень урикемии приближается или равен таковому у мужчин соответствующего возраста. Причем общая распространенность ГУ у мужчин выше, чем у женщин, примерно в 2 раза [11, 12].

У женщин также отмечается более низкий уровень МК при проведении им заместительной гормональной терапии [13].

Помимо эндокринного механизма, гендерные различия в отношении ГУ обусловлены генетическими, а также внешними факторами (например, меньшим количеством потребляемого алкоголя женщинами). Алкоголь и/или нарушение почечной функции также ассоциируются с более высоким уровнем МК. Ожирение также способствует повышению уровня МК в крови, поскольку лишний вес зачастую сопряжен с резистентностью к инсулину, увеличением выработки лептина, который препятствует выводу продуктов пуринового обмена из организма [11, 12]. Интересен тот факт, что у жителей сельской местности ГУ встречается реже, чем у горожан. Кроме того, существует связь между развитием ГУ и характером питания [14].

Распространенность ГУ в разных странах различна. Вот несколько цифр из различных источников: на острове Ява гиперурикемия встречается у 24,3% населения сельской местности [15], в США – у 21,2% среди мужчин и 21,6% среди женщин [16], в Непале – у 21,42% взрослого населения [17], в Российской Федерации – у 16,8% взрослого населения (25,3% среди мужчин и 11,3% среди женщин) [18], в Турции – у 12,1% взрослого населения городов (19,0% мужчин и 5,8% женщин) [19], у жителей Сейшельских островов – у 10,6% взрослого населения (18,4% мужчин и 7,8% женщин) [20]. В Саудовской Аравии и в Китае ГУ встречается значительно реже: в 8,84% случаев [21] и в 6,4% случаев (7,9% среди мужчин и 4,9% среди женщин) соответственно [22].

По данным других исследователей, ГУ наблюдается у 2% взрослого населения США, у 17% населения Франции, у 7% жителей Испании, у 19,3% населения России [10].

Считается, что риск развития ГУ зависит также от этнической и расовой принадлежности. Например, в Новой Зеландии среди представителей маори ГУ встречается чаще, чем среди европейцев, проживающих на этой территории: 27,1% мужчин и 26,6% женщин против 9,4 и 10,5% лиц мужского и женского пола соответственно [23]. Среди коренной народности Тайваня аяталов распространенность ГУ составляет 49,4%, среди неаборигенов значительно меньше – 27,4% [24]. В метаанализе, опубликованном В. Liu и соавт., сообщалось, что общая распространенность гиперурикемии в 59 исследованиях, проведенных в Китае за последние годы и отобранных для метаанализа, составила 21,6% для мужчин и 8,6% для женщин [25].

Существует понятие «бессимптомная гиперурикемия» (БГУ). Принято считать, что, если клинические симптомы подагры отсутствуют, ГУ можно охарактеризовать как асимптоматическую (бессимптомную). В свою очередь ее подразделяют на ГУ с и без кристаллов МУН [9]. Это обусловлено тем, что кристаллы могут быть обнаружены и в отсутствие приступов подагры [26]. Зачастую БГУ рассматривается как непатологическое состояние, поскольку еще до недавнего времени растворимая форма МК считалась инертной и не вызывающей воспалительной реакции. Однако в литературе появились данные о том, что и растворимая форма МК может активировать NLRP3 инфламмасому за счет продукции митохондриальных активных форм кислорода (АФК), что приводит к высвобождению провоспалительного цитокина, интерлейкина-1 β и способствует поддержанию длительного хронического воспаления [12].

БГУ определяется как повышение уровня МК в сыворотке крови более 6,8 мг/дл без клинических проявлений. Распространенность БГУ среди взрослого населения составляет: 16,9% в США и 16,8% в России и имеет явную тенденцию к росту за последние несколько десятилетий [6, 7, 14]. В разных странах, по данным других источников, распространенность БГУ колеблется от 2,6 до 36%, увеличиваясь с возрастом. Например, в США БГУ встречается у 21,2% мужчин и у 21,6% женщин, в Японии – в 25,8% случаев в целом (34,5% у мужчин и 11,6% у женщин), в материковом Китае – у 13,3% населения (19,4% у мужчин и 7,9% у женщин) [27, 28].

Повышение уровня МК в сыворотке крови привлекает внимание исследователей не только в случае развития у пациентов подагрического артрита или уратной нефропатии, где ее роль уже давно изучена, но и у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, где связь между повышенным уровнем МК и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) достаточно противоречива. Подтверждением такого интереса к ГУ является включение ее в ряд факторов риска ССЗ наряду с возрастом, наследственностью, ожирением, гиперхолестеринемией и курением [29–31].

Первые публикации с указанием на то, что ГУ может быть связана с ССЗ, появились в Британском медицинском журнале еще в 1886 г., а к концу века многие клиницисты уже знали, что у пациентов, страдающих подагрой, значительно чаще встречаются ССЗ. Считается также, что ГУ связана с риском развития ССЗ, поскольку коррекция ГУ приводит к улучшению состояния при ССЗ и даже снижению смертности [32]. Согласно опубликованным данным в Public Library of Science БГУ выявляется у 6–8% здоровых взрослых, а также у каждого третьего взрослого с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) или несколькими факторами риска ССЗ [33].

В некоторых эпидемиологических исследованиях БГУ ассоциировалась с повышением уровня маркеров воспаления, включая С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), которые были независимо

связаны как с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), так и с ишемической болезнью сердца (ИБС) [14]. Эти ассоциации были подтверждены на экспериментальных моделях: при введении уратов мышам увеличивалась выработка ФНО- α [18]. При ХСН ФНО- α способствует апоптозу кардиомиоцитов и участвует в патологическом ремоделировании миокарда желудочков путем активации матриксных металлопротеиназ [23]. А при ИБС ФНО- α и ИЛ-6 связаны с выраженностью коронарных окклюзий [24]. Отмечено, что у пациентов с БГУ с бессимптомным отложением кристаллов МУН и хроническим воспалением степень тяжести ИБС была более значительной, чем при БГУ без отложений кристаллов МУН [34]. Тем не менее некоторые исследователи утверждают, что активность опосредующего выработку уратов фермента ксантиноксидазы в большей степени, чем уровень МК, связывает ГУ и ССЗ.

Метаанализ, включающий 16 проспективных исследований ($n=164\,542$ пациента), выявил, что частота возникновения ИБС повышена у лиц с ГУ по сравнению с контрольной группой. Однако после исключения восьми исследований из-за неадекватной мультивариантной оценки это повышение стало незначительным [35]. Тем не менее некоторые эксперты настаивают, что потеря значимости может быть следствием чрезмерной корректировки, поскольку скорректированные коморбидности сами по себе могут быть обусловлены ГУ. Тем более что при наличии ИБС БГУ является предиктором более тяжелого исхода заболевания. Метаанализ шести исследований ($n=5686$ пациентов с острым инфарктом миокарда) показал, что пациенты с ГУ имели большую вероятность тяжелых неблагоприятных кардиальных событий и внутрибольничной смерти [36].

В крупных эпидемиологических исследованиях было показано, что ГУ представляет собой модифицируемый фактор риска развития и прогрессирования хронических неинфекционных заболеваний, таких как АГ, в том числе преэклампсия у беременных [26, 37], ССЗ, ХСН, сахарный диабет (СД) 2-го типа, ХБП, метаболический синдром [11, 38].

Впервые в рекомендациях по лечению пациентов с АГ упоминание о необходимости определения уровня МК появилось в третьей версии доклада экспертов центра независимой оценки квалификаций (НОК) в 1984 г. [39]. Основанием для определения уровня МК в крови послужили данные о нежелательных эффектах диуретиков в отношении МК. По мнению экспертов, в основе связи ГУ с ССЗ лежит проокислительный эффект МК. Усиление активности фермента ксантиноксидазы, сопровождающееся образованием активных форм кислорода в виде побочных продуктов, может быть триггером эндотелиальной дисфункции артерий (например, посредством уменьшения выработки NO эндотелием), в том числе коронарных артерий [40].

В некоторых исследованиях показано, что ГУ ассоциирована с повышенным риском развития АГ, не зависящим от традиционных факторов риска [41, 42]. Роль ГУ в качестве предиктора АГ доказана достаточно давно [40, 43]. МК ингибирует синтез вазодилатора оксида азота, индуцирует пролиферацию гладкомышечных клеток, стимулирует синтез тромбоцитарного фактора роста, вызывающего артериальную вазоконстрикцию, ведет к дисфункции эндотелия и усилению окислительного стресса [14, 17, 22]. Повышенные уровни МК в сыворотке крови нарушают окислительный метаболизм, стимулируя ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), и ингибируют высвобождение эндотелиального оксида азота (NO). Это способствует почечной вазоконстрикции, повреждению афферентных артериол клубочков почек

и развитию перманентной натрий-чувствительной АГ [43]. Увеличение концентрации МК также сопровождается повышением уровня СРБ [17]. Кроме того, она становится причиной увеличения жесткости сосудистой стенки [4, 16, 17]. В одном из исследований показано, что ГУ предшествовала развитию АГ почти у 90% вновь выявленных подростков с наличием повышенного АД [20].

Считается, что ГУ является независимым фактором риска развития АГ, особенно в молодой и женской популяциях [14]. Метаанализ ($n = 55\ 607$ пациентов) продемонстрировал дозозависимую связь между уровнем МК и АГ. Так, при увеличении концентрации МК на 1 мг/дл относительный риск возникновения АГ увеличивался на 1,13 после коррекции возможных искажающих факторов. D.I. Feig и соавт. [20] сообщили, что у 89% подростков с эссенциальной АГ повышенный уровень уратов в сыворотке крови предшествовал повышению АД. Согласно исследованию Brisighella Heart Study, воздействие МК на АГ имеет пороговое значение: только при концентрации МК в 3-м и 4-м квинтиле от базового уровня отмечался повышенный риск развития АГ [21].

Большие эпидемиологические исследования подтвердили положительную связь между повышением уровня МК и риском коронарных заболеваний как в общей популяции [10, 44], так и среди пациентов с АГ. Так, A.L. Gaffo и соавт. у 25-летних представителей обоего пола обнаружили значительную связь между повышением уровня МК в сыворотке крови и развитием АГ. Она прослеживалась даже при умеренной ГУ – уровне МК менее 6,8 мг/дл (404 мкмоль/л) [29]. Кроме того, у пациентов с подагрой доказана роль МК в ремоделировании клеток миокарда и развитии фибрилляции предсердий [13, 31]. Ассоциация ГУ с ожирением при метаболическом синдроме обусловлена влиянием МК на развитие резистентности к инсулину и хронического субклинического воспаления в жировой ткани [45].

Частота ГУ у пациентов с ХСН высокая и составляет 43–57% [46]. ГУ также ассоциируется с тяжестью ХСН, плохой переносимостью физических нагрузок и ухудшением сократительной способности миокарда [47]. Известно, что ГУ оказывает влияние не только на выраженность ХСН, но и на риск смерти от ССЗ [30, 48]. По данным некоторых эпидемиологических исследований и регистров, распространенность ГУ при ХСН может достигать 60% и является независимым предиктором смертности пациентов с ХСН, сопоставимым по значимости с возрастом, почечной дисфункцией, фракцией выброса левого желудочка и уровнем BNP [45].

Однако в настоящее время достаточной доказательной базы, позволяющей рекомендовать лечение БГУ у пациентов с ХСН с целью улучшения течения и прогноза ХСН, пока нет. Назначение противоподагрического средства – ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола разрешено для профилактики подагры у пациентов с ХСН, однако отсутствуют данные о безопасности препарата при длительном его применении [45].

Использование диуретиков также способствует повышению распространенности ГУ у лиц среднего и пожилого возраста [1, 35]. Еще в 1988 г. J. Takala и соавт. установили, что среднее значение сывороточной концентрации МК у пациентов, регулярно принимавших диуретики, было достоверно выше [32]. Выдвинутое исследователями предположение о влиянии диуретиков на риск развития подагры получило подтверждение в последующих работах. Было доказано, что воздействие диуретиков на уровень МК обусловлено повышением реабсорбции и уменьшением секреции

в почечных канальцах [27, 28]. Нередко развитие ГУ связывают также и с приемом низких доз аспирина (75–100 мг). Известно, что такая терапия нарушает выведение МК [33]. Также ГУ может приводить к протеинурии и снижению функции почек [49].

В исследовании (n = 170 000 пациентов), описанном Ю.В. Жернаковой (2020 г.), была показана связь между повышением уровня МК и риском развития терминальной почечной недостаточности [5]. Так, у пациентов с наиболее высокими значениями МК в сыворотке крови (6,0–14,9 мг/дл) риск достижения терминальной стадии хронической почечной недостаточности оказался в два раза выше, чем у пациентов с наименьшим уровнем МК (0,10–4,17 мг/дл).

Таким образом, результаты многих работ указывают, что ГУ может повышать риск развития ССЗ, хотя в некоторых исследованиях такой ассоциации не наблюдалось [49].

Результаты первых работ, посвященных влиянию ГУ на риск смерти, оказались противоречивыми. Благодаря последующим исследованиям удалось получить более точные данные. Так, в метаанализе, проведенном Т. Зуо и соавт., статистически значимое увеличение риска общей смерти и развития ССЗ ассоциировалось с ГУ [29]. Доказано также, что повышение уровня МК на каждый 1 мг/дл приводит к возрастанию риска общей смерти (смерти от всех причин) на 9%, а риска развития ССЗ – на 20% [50]. S.P. Juraschek и соавт., проанализировав 3980 случаев смертей за 23 года, пришли к выводу, что высокий уровень МК ассоциируется с более ранней смертью. В качестве основной причины смерти при наивысших значениях МК указана ХБП [51]. Длительно неконтролируемая ГУ в силу связанных с ней сердечно-сосудистых, ренальных и метаболических расстройств признана одной из ведущих причин высокой смертности среди пациентов с подагрой [52].

В настоящее время ГУ – нередкая находка в клинической практике, которая рассматривается не только как основной фактор развития подагры и нефролитиаза, но и как фактор, играющий роль в развитии метаболических и гемодинамических нарушений, фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений [29, 53]. ГУ способствует развитию ХБП, которая в свою очередь усугубляет течение не только самой ГУ, но других сопутствующих ССЗ [48, 54]. В связи с этим всем пациентам с ССЗ необходимо не только определять уровень МК, но и рассчитывать скорость клубочковой фильтрации. Сочетание ХБП с ГУ должно повышать настороженность врача в связи с ухудшением прогноза жизни пациентов с ССЗ.

В большом обзоре описаны два крупных исследования, проведенных в Азии. Авторы обнаружили значимую взаимосвязь между уровнем МК, заболеваемостью и смертностью от ИБС [55]. В когортном исследовании, проведенном в Австрии (n = 28 613 пожилых женщин, период наблюдения 15,2 года), показано, что уровень МК является независимым фактором риска смерти от любых ССЗ, включая острые, подострые и хронические формы ИБС, сердечной недостаточности и инсульта [56]. В ходе крупного японского исследования (n = 285 882 пациента) продемонстрирована значимая независимая взаимосвязь уровня МК и риска фибрилляции предсердий [57].

Результаты нескольких эпидемиологических исследований продемонстрировали наличие положительной взаимосвязи между уровнем МК в сыворотке крови и ожирением [4]. Так, в результате 10-летнего наблюдательного исследования выявлено значительное увеличение индекса массы тела на фоне повышения уровня МК во всех группах участников вне зависимости от пола и этнической принадлежности [38, 58]. Причем в исследовании определена и обратная взаимосвязь.

И все же вопрос о том, является ли МК самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, продолжает оставаться в центре внимания исследователей. До настоящего времени остается неизвестным, является ли концентрация МК самостоятельным фактором риска развития или маркером развития ССЗ, а также влияет ли лечение, направленное на снижение уровня МК, на выживаемость пациентов с такими заболеваниями.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Molchanova O.V., Britov A.N., Platonova E.V. The significance of increased levels of uric acid in the development and prevention of chronic non-infectious diseases. *Preventive medicine*. 2020;23(2):102–108. DOI.org/10.17116/profmed202023021102. (in Russian)
2. Eliseev M.S., Eliseeva M.E. Modern aspects of the pathogenesis and correction of hyperuricemia, as well as conditions associated with it. *Effective pharmacotherapy*. 2019;15(8):32–40. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-8-32-40. (in Russian)
3. Hou L., Zhang M., Han W., et al. Influence of Salt Intake on Association of Blood Uric Acid with Hypertension and Related Cardiovascular Risk. *PLoS One*. 2016 Apr 4; 11 (4): e0150451. DOI: 10.5867/medwave.2016.10.6606
4. Ando K., Takahashi H., Watanabe T., et al. Impact of Serum Uric Acid Levels on Coronary Plaque Stability Evaluated Using Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound in Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2016 Aug 1;23(8):932–939. DOI: 10.5551/jat.33951
5. Zhernakova Yu.V. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular diseases – what's new? *Medical alphabet*. 2020;13:5–11. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-13-5-11 (in Russian)
6. Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonov G.V. et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of the epidemiological study ESSE-RF). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):153–9. (in Russian)
7. Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K., et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):991–9. DOI: 10.1002/art.40807
8. FitzGerald J.D., 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
9. 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/kex156
10. Kobalava Zh.D., Tolkacheva V.V., Karaulova Yu.L. Uric acid – a marker and/or a new risk factor for the development of cardiovascular complications? *RMJ*. 2002;10:431. (in Russian)
11. Larina V.N., Larin V.G. Hyperuricemia and chronic heart failure: risk factors and prognostic parallels. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):62–6. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200158 (in Russian)
12. Braga T.T., Forni M.F., Correa-Costa M., et al. Soluble uric acid activates the NLRP3 inflammasome. *Sci Rep*. 2017;7(1):39884. DOI: 10.1038/srep39884
13. Hak A.E., Choi H.K. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):1–7. DOI: 10.1186/ar2519
14. Golovach I.Yu., Egudina E.D., Ter-Vartanyan S.Kh. Asymptomatic hyperuricemia: secret relationships, invisible effects and potential complications. *Scientific and practical rheumatology*. 2020;58(6):725–733. DOI.org/10.47360/1995-4484-2020-725-733 (in Russian)
15. Feig D.L., Johnson R.J. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003;42:247–252. DOI: 10.1161/01.HYP.0000085858.66548.59
16. Corry D.B., Eslami P., Yamamoto K., et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2008;26(2):269–275. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f240bf
17. Kang D.H., Park S.K., Lee I.K., Johnson R.J. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(12):3553–3562. DOI: 10.1681/ASN.2005050572
18. Netea M.G., Kullberg B.J., Blok W.L., et al. The role of hyperuricemia in the increased cytokine production after lipopolysaccharide challenge in neutropenic mice. *Blood*. 1997;89(2):577–582.
19. Chao H.H., Liu J.C., Lin J.W., et al. Uric acid stimulates endothelin-1 gene expression associated with NADPH oxidase in human aortic smooth muscle cells. *Acta Pharmacol Sin*. 2008;29(11):1301–1312. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2008.00877.x
20. Grayson P.C., Kim S.Y., LaValley M., Choi H.K. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2011;63(1):102–110. DOI: 10.1002/acr.20344
21. Cicero A.F., Salvi P., D'Addato S., Rosticci M., Borghi C., 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.0b013e328337da1d
22. Yu M.A., Sanchez-Lozada L.G., Johnson R.J., Kang D.H. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens*. 2010;28(6):1234–1242. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328337da1d
23. Satoh M., Minami Y., Takahashi Y., Nakamura M. Immunem modulation: role of the inflammatory cytokine cascade in the failing human heart. *Curr Heart Fail Rep*. 2008;5(2):69–74. DOI: 10.1007/s11897-008-0012-2
24. Shen L., Wang S., Ling Y., Liang W. Association of C1q/TNFR-related protein-1 (CTRP1) serum levels with coronary artery disease. *J Int Med Res*. 2019;47(6):2571–2579. DOI: 10.1177/0300060519847372
25. Liu B., Wang T., Zhao H.N. et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2011;11:832. DOI: 10.1186/1471-2458-11-832
26. Johnson R.J., Kang D.H., Feig D., et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183–90. DOI: 10.1161/01.

27. Zhelyabina O.V., Eliseev M.S. Xanthine oxidase inhibitors for asymptomatic hyperuricemia. *Modern rheumatology*. 2019;13(4):137–142. DOI: org/10.14412/1996-7012-2019-4-137-142 (in Russian)
28. Uaratanawong S., Suramornkul S., Angkeaw S., et al. Prevalence of hyperuricemia in Bangkok population. *Clin Rheumatol*. 2011 Jul;30(7):887–93. DOI: 10.1007/s10067-011-1699-0. Epub 2011 Feb 8.
29. Safaryan A.S., Lishuta A.S., Nebieridze D.V. Uric acid as a risk factor for cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(4):473–479. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-08-15. (in Russian)
30. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
31. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Kislyak O.A., et al. Consensus on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Systemic hypertension*. 2019;16(4):8–21. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686. (in Russian)
32. Shahin L., Patel K.M., Heydari M.K., Kesselman M.M. Hyperuricemia and Cardiovascular Risk. *Cureus*. 2021;13:1–8. DOI: 10.7759/cureus.14855
33. Juraschek S.P., Kovell L.C., Miller E.R., et al. Dose-response association of uncontrolled blood pressure and cardiovascular disease risk factors with hyperuricemia and gout. *PLoS One*. 2013;8(2):e56546. DOI: 10.1371/journal.pone.0056546. Epub 2013 Feb 27.
34. Andres M., Quintanilla M.A., Sivera F., et al. Silent monosodium urate crystal deposits are associated with severe coronary calcification in asymptomatic hyperuricemia: an exploratory study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(6):1531–1539. DOI: 10.1002/art.39581
35. Wheeler J.G., Juzwishin K.D., Eiriksdottir G., et al. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med*. 2005;2(3):e76. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020076
36. 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):1597–1601. DOI: 10.1007/s12013-014-0101-7
37. Bainbridge S.A., Roberts J.M. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta*. 2008;29 Suppl A (Suppl A):S67–72.
38. Feig D.I., Kang D.H., Johnson R.J. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1811–21.
39. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V. *Arterial hypertension: main provisions of modern guidelines*. Moscow. 2005; 96 p.
40. Prasad M., Matteson E.L., Herrmann J., et al. Uric acid is associated with inflammation, coronary microvascular dysfunction, and adverse outcomes in postmenopausal women. *Hypertension*. 2017;69(2):236–242. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08436.
41. Wang J., Qin T., Chen J., et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014 Dec 1;9(12):e114259. DOI: 10.1371/journal.pone.0114259. eCollection 2014.
42. Grayson P.C., Kim S.Y., LaValley M., Choi H.K. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jan;63(1):102–10. DOI: 10.1002/acr.20344.
43. Lin C., Zhang Pu., Xue Y., et al. Link of renal microcirculatory dysfunction to increased coronary microcirculatory resistance in hypertensive patients. *Cardiol J*. 2017;24(6):623–632. DOI: 10.5603/CJ.a2017.0074.
44. Goya Wannamethee S. Serum Uric Acid Is Not an Independent Risk Factor for Coronary Heart Disease. *Current Hypertension Reports*. 2001;3: 190–196.
45. John J.V. McMurray, Stamatis Adamopoulos et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur. Heart J*. 2012;33:1787–1847. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs104
46. 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):1146–1150. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.06.057
47. Doehner W., Rauchhaus M., Florea V.G., et al. Uric acid in cachectic and noncachectic patients with chronic heart failure: relationship to leg vascular resistance. *Am Heart J*. 2001;141(5):792–799. DOI: 10.1067/mhj.2001.114367
48. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al.; ESC Scientific Document Group 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
49. Palmer T.M., Nordestgaard B.G., Benn M. Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ*. 2013 Jul 18;347:f4262. DOI: 10.1136/bmj.f4262.
50. White J., Sofat R., Hemani G. et al. Plasma urate concentration and risk of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(4):327–336. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00386-1. Epub 2016 Jan 16.
51. Juraschek S.P., Tunstall-Pedoe H., Woodward M. Serum uric acid and the risk of mortality during 23 years followup in the Scottish Heart Health Extended Cohort Study. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):623–629. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.026
52. Kuo C.F., Luo S.F. Gout: risk of premature death in gout unchanged for years. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2017;13(4):200–201. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.27
53. Kleber M., Delgado G., Grammer T., et al. Uric Acid and Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Study. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(11):2831–8. DOI: 10.1681/ASN.2014070660.
54. Nitsch D., Grams M., Sang Y., et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f324. DOI: 10.1136/bmj.f324.
55. De Becker B., Borghi C., Burnier M., van de Borne P. Uric acid and hypertension: a focused review and practical recommendations. *J Hypertens*. 2019;37(5):878–883. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001980
56. Straszak A.M., Kelleher C.C., Brant L.J., et al. VHM&PP Study Group. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study. *Int J Cardiol*. 2008;125(2):232–239. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.11.094
57. Kawasoe S., Kubozono T., Yoshifuku S., et al. Uric Acid Level and Prevalence of Atrial Fibrillation in a Japanese General Population of 285,882. *Circ J*. 2016;80(12):2453–2459. DOI: 10.1253/circ.CJ.16-0766
58. Rathmann W., Haastert B., Icks A., et al. Ten-year change in serum uric acid and its relation to changes in other metabolic risk factors in young black and white adults: the CARDIA study. *Eur J Epidemiol*. 2007;22:439–445. DOI: 10.1007/s10654-007-9132-3.