

Бессимптомная гиперурикемия: тайные взаимосвязи, невидимые эффекты и потенциальные осложнения

И.Ю. Головач¹, Е.Д. Егудина², С.Х. Тер-Вартаньян²

¹Клиническая больница
«Феофания»
Государственного управ-
ления делами
03143, Украина, Киев,
ул. Академика
Заболотного, 21
²Медицинский центр
«Клиника современной
ревматологии»
04070, Украина, Киев,
ул. Спасская, 5

¹Feofaniya Clinical
Hospital of State
Management of Affairs
03143, Ukraine, Kyiv,
Academika
Zabolotnogo str., 21
²Clinic of Modern
Rheumatology
04070, Ukraine, Kyiv,
Spasskaya str., 5

Контакты: Егудина
Елизавета Давидовна,
elizavetaegudina@gmail.
com

Contacts: Yehudina
Yelizaveta,
elizavetaegudina@gmail.
com

Поступила 03.09.2020
Принята 13.11.2020

Гиперурикемия является широко распространенной проблемой во всем мире, встречаемость которой составляет 16–17%. Значение бессимптомной гиперурикемии – гиперурикемии без клинических проявлений подагры – продолжает обсуждаться. Бессимптомная гиперурикемия приводит к отложению кристаллов моноурата натрия в тканях, способствуя развитию хронического воспаления. Внутриклеточно ураты ингибируют протеинкиназу, связанную с основным регулятором аденозинмонофосфата, обуславливая иммунные ответы посредством долговременных эпигенетических модификаций. И если внутриклеточные ураты оказывают прооксидантный эффект, растворимые внеклеточные ураты биологически активны и проявляют антиоксидантные свойства с потенциально противовоспалительным действием. Судя по данным популяционных исследований, бессимптомная гиперурикемия ассоциирована с множеством коморбидностей, включая артериальную гипертензию, хроническое заболевание почек, ишемическую болезнь сердца и сахарный диабет. Однако эти работы имеют широкий круг ограничений, поскольку большинство из них являются ретроспективными, а некоторые не проводят разграничения между пациентами с бессимптомной гиперурикемией и подагрой. Изучение эффективности фармакотерапии показывает, что снижение уровня уратов может уменьшить риск возникновения или прогрессирования некоторых из этих коморбидностей. Однако необходимы дополнительные проспективные исследования, чтобы точно установить причинно-следственные связи и определить показания для назначения пациентам с бессимптомной гиперурикемией лечения, снижающего уровень уратов. Кроме того, имеющиеся данные подтверждают нейропротективное действие мочевой кислоты, которая улучшает когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и сосудистой деменцией. В то же время гипоурикемия является фактором риска более быстрого прогрессирования нейродегенеративных заболеваний. В настоящем литературном обзоре рассмотрена взаимосвязь между бессимптомной гиперурикемией и коморбидными состояниями.

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, мочевая кислота, ураты

Для цитирования: Головач ИЮ, Егудина ЕД, Тер-Вартаньян СХ. Бессимптомная гиперурикемия: тайные взаимосвязи, невидимые эффекты и потенциальные осложнения. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):725–733.

ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA: SECRET RELATIONSHIPS, INVISIBLE EFFECTS AND POTENTIAL COMPLICATIONS

Irina.Yu. Golovach¹, Yelizaveta D. Yehudina^{2,*}, Semen Kh. Ter-Vartanian²

Hyperuricemia is a widespread problem worldwide, the incidence of which is 16–17%. However, the significance of asymptomatic hyperuricemia – hyperuricemia without gout – continues to be discussed. Asymptomatic hyperuricemia leads to the deposition of monosodium urate crystal in the tissues, contributing to chronic inflammation. Intracellular urates inhibit the protein kinase associated with the main regulator of adenosine monophosphate, causing immune responses through long-term epigenetic modifications. And if intracellular urates have a prooxidant effect, soluble extracellular urates are biologically active and exhibit antioxidant properties with potentially anti-inflammatory effects. Based on population studies, asymptomatic hyperuricemia is associated with many comorbidities, including arterial hypertension, chronic kidney disease, coronary heart disease, and diabetes mellitus. However, these studies have a wide range of limitations, namely that most of them are retrospective, and some do not distinguish between patients with asymptomatic hyperuricemia and gout. Studies of therapeutic strategies show that lowering the urate level can reduce the risk of some of these comorbidities occurring or progressing. Thus, the accumulated data suggest that asymptomatic hyperuricemia contributes to the onset and progression of associated comorbidity, and that treatment of asymptomatic hyperuricemia can reduce risks. However, additional prospective studies are needed to accurately establish cause and effect relationships and support the decision about whether and in which patients with asymptomatic hyperuricemia it is worth initiating treatment that reduces urate levels. In addition, the available data confirm the neuroprotective effect of uric acid on cognitive function in patients with Alzheimer's disease, Parkinson's disease and vascular dementia, and hypouricemia is a risk factor for the more rapid progression of neurodegenerative diseases. This literature review will discuss some associations and potential mechanistic relationships between asymptomatic hyperuricemia and comorbid conditions.

Keywords: hyperuricemia, gout, cardiovascular disease, chronic kidney disease, diabetes, uric acid, urate

For citation: Golovach IYu, Yehudina YeD, Ter-Vartanian SKh. Asymptomatic hyperuricemia: secret relationships, invisible effects and potential complications. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice*. 58(6):725–733 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-725-733

Бессимптомная гиперурикемия (БГУ) определяется как повышение уровня сывороточной мочевой кислоты (МК) >6,8 мг/дл без клинических признаков подагрического артрита. Распространенность БГУ достаточно высока (16,9% взрослого населения США, 16,8% в России) и имеет тенденцию к росту за последние несколько десятилетий [1, 2]. Имеющиеся данные свидетельствуют о связи между БГУ и множеством коморбидностей, включая артериальную гипертензию (АГ), хроническую болезнь почек (ХБП), сахарный диабет (СД) 2-го типа и другие сердечно-сосудистые заболевания. Вопрос о том, играет ли БГУ причинную роль при этих заболеваниях, остается предметом исследования и продолжающейся дискуссии, а научные сообщества расходятся во мнениях о необходимости лечения БГУ. В литературном обзоре рассмотрена взаимосвязь между БГУ и коморбидными состояниями.

Помимо подагры гиперурикемия может вызывать целый ряд других нарушений. Во-первых, новые методы визуализации позволяют обнаружить клинически бессимптомные отложения уратов примерно у 30% пациентов с БГУ [3]. Предполагается, что отложение кристаллов моноурата натрия (МУН) на хрящевой ткани является ранним этапом развития подагры [4]. Эти депозиты также могут привести к прямому механическому повреждению сустава, predisposing к дегенеративному процессу. Кроме того, скрытое отложение кристаллов МУН может вызывать низкоуровневое воспаление с системными последствиями.

Во-вторых, растворимые ураты биологически активны. Находясь вне клетки, они проявляют антиоксидантные свойства с потенциально противовоспалительным действием [5]. Внутри же клеток ураты оказывают парадоксальный прооксидантный эффект [5]. В клетке ураты принимают участие во многих патогенетических реакциях, ингибируют АМФ-ассоциированную протеинкиназу, являются центральными регуляторами глюконеогенеза, воспаления и механизмов, связанных с метаболическими нарушениями [6]. Длительное, персистирующее повышение уровня внутриклеточных уратов может вызывать как активацию сигнального пути, так и эпигенетическую модификацию лейкоцитов, приводя к гиперсенситивной реакции на воспалительные сигналы (врожденная иммунная память или приобретенный иммунитет) [7].

Изучение БГУ затрудняется несколькими факторами. Количество моделей гиперурикемии значительно ограничено, поскольку большинство млекопитающих имеют фермент уриказу, отсутствующий у человека, и вследствие этого низкие уровни сывороточных уратов. У жителей Северной Америки и Европы уровни уратов в сыворотке крови рутинно не измеряются. В некоторых исследованиях не разделяются пациенты с подагрой и БГУ. При изучении результатов уратснижающей терапии (УСТ), необходимо учитывать не только ее влияние на уровень МК, но и другие дополнительные специфические для отдельных препаратов эффекты. Так, например, аллопуринол и пеглотиказа снижают содержание уратов в сыворотке, при этом аллопуринол ингибирует, а пеглотиказа повышает образование оксидантов [8].

Бессимптомная гиперурикемия и артериальная гипертензия

У пациентов с АГ БГУ может быть обусловлена хроническими сосудистыми изменениями, приемом антигипертензивных препаратов, ХБП и окислительным

стрессом [9]. Тем не менее, все больше данных свидетельствует о том, что повышение уровня МК является независимым предиктором развития АГ [10]. Вероятно, существует раннее окно возможностей, во время которого УСТ может задерживать или предотвращать развитие АГ у пациентов с БГУ, в то время как АГ с длительным анамнезом приводит к адаптивным изменениям кровеносных сосудов (включая атеросклероз, гипертрофию гладких мышц), устойчивым к воздействию УСТ [11].

Урат-зависимые механизмы, способствующие возникновению АГ, были продемонстрированы в эксперименте на эндотелиальных клетках. Они включали активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ингибирование оксида азота, ведущие к дисфункции эндотелия и усиление окислительного стресса [9, 12]. Воздействие растворимых уратов на эндотелиальные клетки приводит к дозозависимому увеличению количества активных форм кислорода (АФК). Кроме того, увеличивается экспрессия рецепторов ангиотензина II, а также старение и апоптоз эндотелиальных клеток. Было продемонстрировано, что эти эффекты блокируются пробенацидом, который предотвращает поглощение уратов клетками [12].

Индукцированная уратами активация РААС обнаружена также в гладкомышечных клетках сосудов [13]. Она приводит к выработке ангиотензина II, наряду с увеличением концентрации оксидантов и снижением образования нитритов. Увеличение концентрации МК также сопровождается активацией и пролиферацией гладкомышечных сосудистых клеток [14] и повышением уровня С-реактивного белка (СРБ) [15], что подтверждает потенциальную прогипертензивную роль сывороточных уратов (рис. 1).

Экспериментальные модели также подтверждают участие БГУ в развитии АГ. У крыс с повышенным уровнем МК за счет введения оксоновой кислоты (ингибитора уриказы) развивалась АГ, которая подвергалась обратному развитию после снижения уровня МК при помощи аллопуринола [16]. Точно так же у крыс, получавших аллантоксанамид (ингибитор уриказы), наблюдалось повышение артериального давления, цифры которого были устойчивы на фоне вазорелаксации за счет индукцированной инсулином продукции оксида азота. Авторы предполагают, что ураты ингибируют передачу сигналов протеинкиназы В, приводя к сосудистой инсулинорезистентности и снижению активности эндотелиальной синтазы оксида азота. В экспериментах аллопуринол восстанавливал как функцию эндотелия, так и реакцию протеинкиназы В и эндотелиальной синтазы оксида азота [17].

Гиперурикемия, как неоднократно сообщалось, является независимым фактором риска развития АГ, особенно в молодой и женской популяциях [3]. Метаанализ с участием 55 607 пациентов продемонстрировал дозозависимую связь между уровнем МК и АГ. При увеличении концентрации сМК на 1 мг/дл, относительный риск возникновения АГ увеличивался на 1,13 после коррекции возможных искажающих факторов [18]. D.I. Feig и соавт. [19] сообщили, что у 89% подростков с эссенциальной АГ повышенный уровень уратов в сыворотке крови предшествовал повышению артериального давления. Согласно исследованию Brisighella Heart Study, воздействие сМК на АГ имеет пороговое значение: только при концентрации МК в 3-м и 4-м квинтиле от базового уровня отмечался повышенный риск развития АГ [20].



Рис. 1. Механизмы развития урат-опосредованной артериальной гипертензии

Примечание: АТ – ангиотензин, АФК – активные формы кислорода, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

В нескольких исследованиях изучалась возможность коррекции АГ при помощи УСТ у пациентов с БГУ. В. Soletsky и соавт. [21] провели двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование у 30 подростков с БГУ. Аллопуринол, но не плацебо, снижал как уровень МК, так и артериальное давление, причем у двух третей пациентов в итоге отмечалась нормотензия. Еще одно исследование включало 60 подростков с ожирением и прегипертензией, которые были рандомизированы на группы, принимающие аллопуринол, пробенецид или плацебо. В группах пациентов, получающих УСТ, наблюдалось среднее снижение систолического и диастолического артериального давления на 10,2 и 9,0 мм рт. ст. соответственно [22]. Тот факт, что аллопуринол (ингибитор ксантиноксидазы) и пробенецид (урикозурический агент) проявляют аналогичные гипотензивные эффекты, подтверждает, что снижение артериального давления связано со снижением уровня МК, а не с побочными эффектами препаратов.

Исследования, включающие взрослых, продемонстрировали не такие однородные результаты. В проспективном исследовании 36 пациентов с гипертонической болезнью и БГУ ежедневный прием аллопуринола в течение трех месяцев вызывал значительное снижение систолического и диастолического артериального давления [19]. В метаанализе также было показано снижение артериального давления у пациентов с гиперурикемией, получающих аллопуринол, по сравнению с группой контроля [24]. Однако в другом рандомизированном исследовании и метаанализе не удалось продемонстрировать снижение артериального давления у пациентов с гиперурикемией и нормотензией, получающих аллопуринол или пробенецид [25, 26]. Возможно, это связано с искажением результатов исследования гетерогенностью пациентов с гиперурикемией, так как некоторые из них имели не БГУ, а подагру [26].

Бессимптомная гиперурикемия и хроническая болезнь почек

ХБП страдают около 11–13% населения во всем мире [27]. Экскреция МК в основном осуществляется через почки, поэтому снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с ХБП способствует развитию гиперурикемии. И наоборот, гиперурикемия может способствовать развитию ХБП. Поэтому не исключено, что УСТ может замедлять прогрессирование ХБП.

Данные экспериментальных и клинических исследований позволяют предположить негативное влияние растворимых уратов на почки (рис. 2). D.H. Kang и соавт. [28] обнаружили, что у крыс с индуцированной гиперурикемией закономерно развивается протеинурия и снижается функция почек. Эти изменения сопровождались увеличением экспрессии циклооксигеназы-2 и ренина в юктагломерулярном аппарате, а также снижением концентрации синтазы оксида азота в плотном пятне [28]. Кроме того, в почечной паренхиме было обнаружено микрососудистое повреждение, инфильтрация макрофагами, утолщение преломерулярных артериол, тубулоинтерстициальный фиброз [28] и повреждение подоцитов. Ураты, действуя через E-кадгерин-зависимый путь, способствуют трансформации тубулярных эпителиальных клеток в мезенхимальные клетки, суррогат почечного фиброза [16]. Нарушение ауторегуляторных механизмов за счет пролиферации клеток гладких мышц сосудов способствует возникновению клубочковой гипертензии [29].

В пятилетнем проспективном исследовании мужчин без заболевания почек повышенное содержание уратов в сыворотке крови было ассоциировано с микроальбуминурией; коэффициент риска развития ХБП у пациентов с высоким уровнем МК составил 2,27 [30]. Метаанализ L. Li и соавт. [31], включавший 190 000 пациентов из 13 обсервационных когортных исследований, также позволил сделать выводы, что повышенный

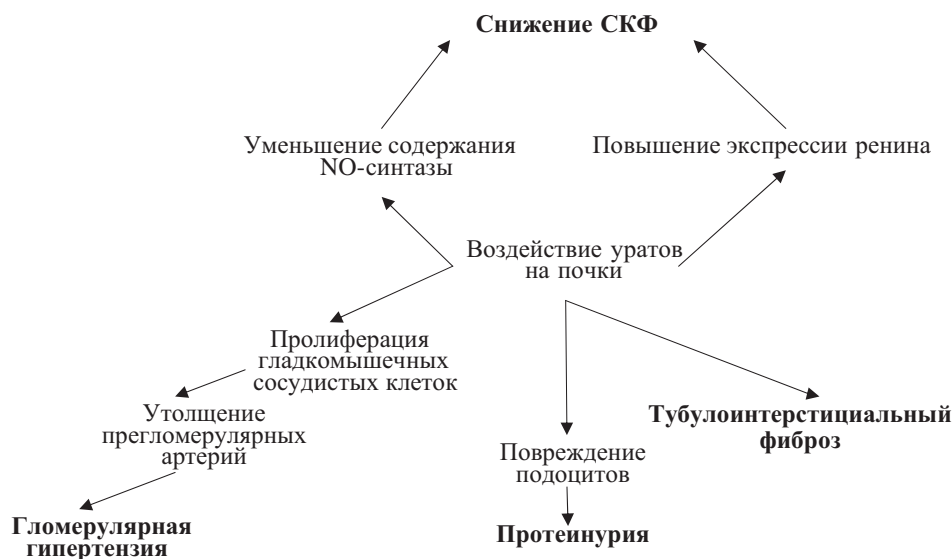


Рис. 2. Механизмы, способствующие развитию почечной дисфункции при гиперурикемии
Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

уровень МК ассоциирован с развитием ХБП [отношение шансов (ОШ) – 2,35].

Данные о влиянии гиперурикемии на прогрессирование уже существующей ХБП неоднозначны. 10-летнее исследование пациентов с ХБП 3–4-й стадии показало, что гиперурикемия является независимым фактором риска смерти от всех причин, но не прогрессирования почечной недостаточности [32]. Напротив, в ретроспективном исследовании 803 пациентов с ХБП более высокий уровень МК был связан с риском прогрессирования почечной недостаточности до терминальной стадии. Авторы утверждают, что снижение уровня уратов в сыворотке крови менее 6,5 мг/дл может значительно снизить риск развития терминальной почечной недостаточности [33].

Несколько исследований изучали, задерживает ли УСТ прогрессирование ХБП. К сожалению, большинство из них были небольшими и включали пациентов с подагрой. Тем не менее, в совокупности эти исследования свидетельствуют о положительном влиянии снижения уровня МК на прогрессирование ХБП.

Т. Kanji и соавт. [34] провели метаанализ 19 исследований, включающих 992 пациента, и пришли к выводу, что использование аллопуринола ассоциировалось с повышением СКФ (среднее увеличение – 3,2 мл/мин/1,73 м²) среди пациентов с ХБП 3–5-й стадии. Однако этот метаанализ не исключал пациентов с подагрой [34]. Большое многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) «Предотвращение ранней потери почечной функции при диабете», в котором оценивается способность аллопуринола предотвращать или уменьшать снижение функции почек при СД 1-го типа с легкой и умеренной ХБП без подагры, близится к завершению и может обеспечить дополнительную информацию о БГУ [35].

D. Sirca и соавт. [36] наблюдали 93 пациентов в двойном слепом РКИ и сообщили, что фебуксостат уменьшал снижение СКФ при БГУ и ХБП 3–4-й стадии. Напротив, в исследовании FEATHER 108-недельная терапия фебуксостатом у 443 пациентов с ХБП 3-й стадии и БГУ не предотвращала снижения СКФ [37].

Сообщения о влиянии топилоксостата также были неоднозначными. В многоцентровом РКИ у 123 пациентов с ХБП 3-й стадии топилоксостат уменьшал альбуминурию, но не влиял на СКФ [38]. Наоборот, в исследовании UPWARD у пациентов с диабетической нефропатией, получавших топилоксостат, наблюдалось улучшение СКФ, но не снижение микроальбуминурии [39].

Бессимптомная гиперурикемия и сахарный диабет 2-го типа

Неоднократно высказывались предположения, что ураты участвуют в патогенезе СД 2-го типа [40]. В настоящее время внимание акцентируется на нескольких патогенетических путях, с помощью которых ураты могут стимулировать развитие или усугублять течение уже существующего СД 2-го типа.

Потенциальные механизмы развития урат-индуцированного сахарного диабета 2-го типа

In vitro было показано, что ураты уменьшают пролиферацию β-клеток островков поджелудочной железы посредством ингибирования внеклеточной сигнал-регулируемой киназы и АМФ-зависимой киназы [40]. При этом в гепатоцитах ингибирование АМФ-зависимой киназы внутриклеточными уратами способствует глюконеогенезу [6]. На экспериментальных моделях было продемонстрировано урат-индуцированное снижение образования оксида азота в эндотелиальных клетках, препятствующее инсулин-опосредованному поглощению глюкозы и приводящее к усугублению инсулинорезистентности [41].

Деградация уратов, в свою очередь, может привести к высвобождению АФК, способствуя гликированию белков и уменьшению транскрипции гена инсулина [41]. Считается, что повышенные уровни уратов в сыворотке могут увеличивать местное парциальное давление кислорода, непосредственно вызывая воспалительный ответ и снижая чувствительность к инсулину [42]. И наоборот,

СД способствует развитию гиперурикемии, так как инсулинорезистентность и гиперинсулинемия снижают клиренс уратов с мочой.

Кроме того, некоторые модели подтверждают возможную роль уратов в генезе СД 2-го типа. Например, аллопуринол проявлял протективную роль у крыс с фруктозо-индуцированной гиперинсулинемией [42]. На мышинной модели СД 2-го типа КК-А(у)/Та аллопуринол уменьшал урат-опосредованную индукцию профиброгенных изменений, способствующую прогрессированию диабет-ассоциированного поражения почек [43].

Ураты и сахарный диабет 2-го типа: клинические доказательства

Е. Krishnan и соавт. [44] наблюдали 5012 пациентов без СД в течение 15 лет и сообщили, что БГУ в подростковом возрасте и юности повышала риск развития СД 2-го типа и инсулинорезистентности по сравнению с нормурикемическими пациентами группы контроля (отношение рисков для диабета – 1,87, для инсулинорезистентности – 1,36). Два больших метаанализа, изучающих частоту развития СД 2-го типа в зависимости от уровня МК, продемонстрировали, что общий относительный риск развития СД 2-го типа повышается на 6–11% при увеличении концентрации МК на 1 мг/дл [45, 46].

Уровень МК также был независимо связан с диабет-ассоциированными осложнениями. У пациентов с СД 2-го типа более высокие уровни МК ассоциировались с хроническими микро- и макрососудистыми осложнениями [47]. Недавний метаанализ, включающий 20 891 пациента с СД 2-го типа, обнаружил, что увеличение содержания уратов сыворотки на 1,68 мг/дл было связано с увеличением количества сосудистых осложнений на 28% и смертности на 9% [48].

Несколько исследований были посвящены влиянию УСТ на инсулинорезистентность и/или развитие СД 2-го типа. В проспективном исследовании М. Takig и соавт. [49] рандомизировали 73 пациента без СД, но с БГУ на две группы, получающих и не получавших в течение трех месяцев аллопуринол. По сравнению с контрольной группой в обеих подгруппах с БГУ отмечалось нарушение гомеостаза по индексу инсулинорезистентности и более высокий уровень инсулина в начале исследования. Лечение аллопуринолом нормализовало эти параметры [49].

Другие работы демонстрируют эффективность УСТ при коморбидностях, ассоциированных с СД 2-го типа. В трехлетнем исследовании пациентов с СД 2-го типа и БГУ, но без ХБП, аллопуринол снижал уровень экскреции альбумина с мочой, улучшал СКФ и систолическое артериальное давление [50].

Бессимптомная гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания

Гиперурикемия является независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и застойной сердечной недостаточности (ЗСН).

В эпидемиологических исследованиях БГУ ассоциировалась с повышением уровня маркеров воспаления, включая СРБ, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), которые были независимо связаны как с ХСН, так и с ИБС [9]. Эти ассоциации были

подтверждены на экспериментальных моделях: введение уратов мышам увеличивало выработку ФНО-α [51]. При ХСН ФНО-α способствует апоптозу миоцитов и участвует в патологическом ремоделировании миокарда желудочков путем активации матриксных металлопротеиназ [52]. При ИБС ФНО-α и ИЛ-6 связаны с выраженностью коронарных окклюзий [53]. 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 [54]. Тем не менее, некоторые исследователи утверждают, что активность опосредующего выработку уратов фермента ксантиноксидазы в большей степени, чем уровень МК, связывает гиперурикемию и сердечные заболевания. Ксантиноксидаза способствует избыточному образованию не только уратов, но и АФК, которые негативно влияют на эндотелиальную и сосудистую функции [55].

Отмечается ассоциация БГУ с риском развития ИБС. Большой метаанализ (16 проспективных исследований, 164 542 пациента) выявил, что частота возникновения ИБС повышена у лиц с гиперурикемией по сравнению с контрольной группой (ОШ – 1,13) [56]. Однако после учета искажающих факторов и исключения восьми исследований из-за неадекватной мультивариантной оценки, это повышение стало незначительным (ОШ – 1,02) [56]. Тем не менее, некоторые эксперты настаивают, что потеря значимости является следствием чрезмерной корректировки, поскольку скорректированные коморбидности сами по себе обусловлены гиперурикемией.

При наличии ИБС БГУ является предиктором более тяжелого исхода заболевания. Метаанализ шести исследований с участием 5686 пациентов с острым инфарктом миокарда показал, что пациенты с гиперурикемией имели большую вероятность тяжелых неблагоприятных сердечных событий (относительный риск – 3,44) и внутрибольничной смерти (относительный риск – 2,1) [57].

Частота гиперурикемии у пациентов с ХСН достаточно высока и составляет 43–57% [58]. Гиперурикемия также ассоциируется с большой тяжестью ХСН, согласно Нью-Йоркской классификации (NYHA), плохой переносимостью физических нагрузок и ухудшением сократительной способности миокарда [59]. Пациенты, госпитализирующиеся с острой ХСН и гиперурикемией, имеют более высокий риск неблагоприятных исходов, включая ухудшение функции почек, а также застой в малом и большом кругах кровообращения [60]. В метаанализе L. Tamagiz и соавт. [61] (1456 пациентов с ХСН) уровень уратов в сыворотке крови более 7 мг/дл был связан с более высокой частотой смерти от всех причин (относительный риск – 2,13).

Эпидемиологические исследования демонстрируют, что аллопуринол может снижать риск возникновения ИМ у пациентов с ИБС [62]. В нескольких небольших исследованиях отмечалась способность аллопуринола повышать толерантность к физической нагрузке у больных ИБС со стабильной стенокардией и регрессом массы левого желудочка [63].

Данные по применению УСТ при ХНС варьируют. У 53 пациентов с гиперурикемией и ХНС лечение аллопуринолом в течение 24-х недель не оказало существенного влияния на фракцию выброса левого желудочка, переносимость физической нагрузки и качество жизни [64]. В то же время, J. Xiao и соавт. [65], которые наблюдали пациентов с ХСН и нормальным уровнем МК, в группе, получавшей

аллопуринол, отмечали положительную динамику уровня ФНО- α , внутреннего диаметра левого желудочка, фракции выброса, а также степени ХСН по NYHA. Этот эффект аллопуринола у пациентов без гиперурикемии может быть связан с ингибированием ксантиноксидазы, а не со снижением уровня уратов [66]. Подавляя образование АФК, ингибиторы ксантиноксидазы также защищают от механоэнергетического расщепления миокардиоцитов, сохраняя их эффективность [67]. Участие ксантиноксидазы в развитии и прогрессировании ХСН подтвердило исследование, которое обнаружило связь между ХНС и гиперурикемией только в тех случаях, когда она была вызвана повышенным уровнем ксантиноксидазы, а не снижением почечной экскреции МК [68]. Однако в большинстве исследований не проводится строгое разграничение эффектов уратов и оксидантов, что затрудняет оценку различий.

Гиперурикемия и нейропротективное действие

Как уже упоминалось, растворимые внеклеточные ураты биологически активны и проявляют антиоксидантные свойства с потенциально противовоспалительным действием. Антиоксидантная активность МК обусловлена ее способностью связывать кислород и гидропероксильные радикалы, синглетный кислород, гем-содержащие оксиданты и формировать стабильные комплексы с ионами железа [69]. Учитывая важные антиоксидантные свойства МК, поддержание слишком низкого ее уровня в долгосрочной перспективе может способствовать развитию окислительного стресса и связанных с ним расстройств.

В частности, обсуждалась вероятная связь между уровнем МК и нейродегенеративными заболеваниями. Исследование, проведенное J.Y. Hong и соавт., включало 28 769 пациентов с подагрой, несосудистой (включая болезнь Альцгеймера) и сосудистой деменцией, и аналогичную контрольную группу из 114 742 человек (средний возраст – $63,5 \pm 9,7$ года для обеих групп) [70]. После коррекции по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям, авторы обнаружили меньший риск развития несосудистой (в том числе болезни Альцгеймера) деменции в течение шестилетнего наблюдения (ОШ – 0,77; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,72–0,83; $p < 0,001$) для лиц с гиперурикемией [70]. Такие же результаты были получены в исследовании N. Lu и соавт., в котором так же участвовали пациенты с подагрой и без нее. Авторы обнаружили, что относительный риск развития болезни Альцгеймера при подагре составлял 0,76 (95% ДИ: 0,66–0,87) при многомерном и 0,71 (95% ДИ: 0,62–0,80) при одномерном анализе, что было ниже, чем у пациентов без подагры – 0,86 (95% ДИ: 0,76–0,97) [71]. Кроме того, в метаанализе, который включал 46 исследований ($n=16\ 688$), касающихся всех причин слабоумия, и 22 исследования, посвященных диагностике болезни Альцгеймера, обнаружены более низкие значения МК у пациентов с диагнозом деменции, с более сильной ассоциацией между МК и болезнью Альцгеймера. Эти данные могут указывать на нейропротективную роль МК для когнитивной функции [72]. У пациентов с болезнью

Паркинсона, имеющих инвалидность, значения МК были значительно ниже, чем на ранних стадиях заболевания с менее выраженной симптоматикой (ОШ – 0,63, 95% ДИ: 0,36–0,89, $z=4,64$, $p < 0,001$), что предполагает линейную корреляцию между уровнем МК и снижением глобальной когнитивной функции [73]. Таким образом, МК может сыграть ключевую роль в прогнозировании прогрессирования заболевания и клиническом его ухудшении.

Кроме того, последние данные подчеркивают, что высокий уровень МК на ранней стадии болезни Паркинсона может быть связан с меньшей выраженностью немоторных симптомов, таких как усталость, рассеянность, снижение быстроты запоминания и др. (ОШ – 0,693; $p=0,0408$). Эти результаты могут быть связаны с антиоксидантными эффектами МК у пациентов с болезнью Паркинсона [74], и некоторые авторы предполагают, что модуляция сыровоточного уровня может способствовать предотвращению проявлений болезни [74].

Снижение риска деменции, связанное с повышенным уровнем МК, вызывает некоторые сомнения относительно реальной необходимости снижения ее концентрации у всех категорий пациентов.

Существующие доказательства подтверждают, что растворимые и кристаллические ураты – это биологически активные молекулы, которые могут вызывать неблагоприятные сосудистые, метаболические и воспалительные явления. Согласно многим популяционным исследованиям, связь гиперурикемии с почечными, сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями также очевидна и убедительна. С другой стороны, вопрос о причинно-следственной роли уратов и ассоциированных коморбидностей остается нерешенным, поскольку не хватает проспективных исследований, позволяющих сделать однозначный вывод. Учитывая высокую встречаемость БГУ, растущую распространенность сосудистых, метаболических и почечных заболеваний, эффективность и доступность УСТ, которая может снизить влияние продолжающейся метаболической эпидемии, роль уратов остается актуальным и важным дискуссионным вопросом и исследовательским вызовом. Значимость этой проблемы подтверждают также имеющиеся данные о нейропротективном действии МК на когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и сосудистой деменцией. В то же время гипоурикемия является фактором риска более быстрого прогрессирования нейродегенеративных заболеваний.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH, Choi HK. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and Decadal trends: The National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):991–999. DOI: 10.1002/art.40807
- Шальнова СА, Деев АД, Артамонова ГВ. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(2):153–159. [Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV. Giperurikemiya i ee korrelyaty v rossiyskoy populyatsii (rezul'taty epidemiologicheskogo issledovaniya ESSE-RF) [Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study)]. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2014;10(1):153–159. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159
- Perez-Ruiz F, Marimon E, Chinchilla SP. Hyperuricaemia with deposition: latest evidence and therapeutic approach. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015;7(6):225–233. DOI: 10.1177/1759720X15599734
- Орлова ЕВ. Гиперурикемия в терапевтической практике – лечить или наблюдать. *Трудный пациент*. 2018;10(16):16–23. [Orlova EV. Giperurikemiya v terapevticheskoy praktike – lechit' ili nablyudat' [Hyperuricemia in therapeutic practice: to treat or to observe]. *Trudnyj Pacient = Difficult Patient*. 2018;10(16):16–23. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2074-1995-2018-10015
- So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest*. 2010;120(6):1791–1799. DOI: 10.1172/JCI42344
- Cicerchi C, Li N, Kratzer J, Garcia G, Roncal-Jimenes CA, Tanabe K, et al. Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids. *FASEB J*. 2014;28(8):3339–3350. DOI: 10.1096/fj.13-243634
- Dominguez-Andres J, Joosten LA, Netea MG. Induction of innate immune memory: the role of cellular metabolism. *Curr Opin Immunol*. 2019;56:10–16. DOI: 10.1016/j.coi.2018.09.001
- Guttmann A, Krasnokutsky S, Pillinger MH, Berhanu A. Pegloticase in gout treatment – safety issues, latest evidence and clinical considerations. *Therap Adv Drug Saf*. 2017;8(12):379–388. DOI: 10.1177/2042098617727714
- Головач ИЮ, Егудина ЕД, Ханюков АА. Подагра, кардиоваскулярные риски и сердечно-сосудистые заболевания: кристаллическая неразбериха. *Артериальна гипертензия*. 2019;2(64):45–51. [Golovach IYu, Yehudina YeD, Khaniukov OO. Podagra, kardiovaskulyarnye riski i serdechno-sosudistye zabolevaniya: kristallicheskaya nerazberikha [Gout, cardiovascular risks and cardiovascular diseases: crystal confusion]. *Hypertension*. 2019;2(64):45–51. (In Russ.)]. DOI: 10.22141/2224-1485.2.64.2019.168750
- Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, Evans GV, Nieto FJ, Wageknecht LE, et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension*. 2006;48(6):1037–1042. DOI: 10.1161/01.HYP.0000249768.26560.66
- Желябина ОВ, Елисеев МС. Ингибиторы ксантиноксидазы при асимптоматической гиперурикемии. *Современная ревматология*. 2019;13(4):137–142. [Zhelyabina OV, Eliseev MS. Ingibitory ksantinoxidazy pri asimptomaticheskoy giperurikemii [Xanthine oxidase inhibitors in asymptomatic hyperuricemia]. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):137–142. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-137-142
- Yu MA, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH. 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
- Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck M. 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
- Chao HH, Liu JC, Lin JW, Chen CH, Wu CH, Cheng TH. 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
- Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. 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
- Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jeffersob JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001;38(5):1101–1106. DOI: 10.1161/hy1101.092839
- Choi YJ, Yoon Y, Lee KY, Hien TT, Kang KW, Kim KC, et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. *FASEB J*. 2014;28(7):3197–3204. DOI: 10.1096/fj.13-247148
- Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2011;63(1):102–110. DOI: 10.1002/acr.20344
- Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003;42:247–252. DOI: 10.1161/01.HYP.0000085858.66548.59
- Cicero AF, 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.0b013e328365b916
- Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300(8):924–932. DOI: 10.1001/jama.300.8.924
- Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension*. 2012;60:1148–1156. DOI: 10.1161/hypertensionaha.112.196980
- Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300(8):924–932. DOI: 10.1001/jama.300.8.924
- Qu LH, Jiang H, Chen JH. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2017;49(2):142–156. DOI: 10.1080/07853890.2016.1243803
- McMullan CJ, Borgi L, Fisher N, Curhan G, Forman J. Effect of uric acid lowering on reninangiotensin system activation and ambulatory BP: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):807–816. DOI: 10.2215/CJN.10771016
- Bose B, Badve SV, Hiremath SS, Boudville N, Brown FG, Cass A, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(2):406–413. DOI: 10.1093/ndt/gft378
- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. DOI: 10.1371/journal.pone.0158765
- Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(12):2888–2897. DOI: 10.1097/01.asn.0000034910.58454.f0
- Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int*. 2005;67(1):237–247. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00074.x
- Oh CM, Park SK, Ryou 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
- Li L, Yang C, Zhao Y, Zeng X, Liu F, Fu P. 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
32. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, 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
 33. Uchida S, Chang WX, Ota T, Tamura Y, Shiraishi T, Kumagai T, et al. Targeting uric acid and the inhibition of progression to end-stage renal disease: a propensity score analysis. *PLoS ONE.* 2015;10:e0145506. DOI: 10.1371/journal.pone.0145506
 34. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2015;16:58. DOI: 10.1186/s12882-015-0047-z
 35. Afkarian M, Polsky S, Parsa A, Aronson R, Caramori ML, Cherney DZ, et al. Preventing Early Renal Loss in Diabetes (PERL) study: a randomized double-blinded trial of allopurinol-rationale, design, and baseline data. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1454–1463. DOI: 10.2337/dc19-0342
 36. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, Raychaudhury A, Chatterjee S, Pandey R, et al. Efficacy of febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and asymptomatic hyperuricemia: a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(6):945–950. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017
 37. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S, et al. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(6):798–810. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.06.028
 38. Hosoya T, Ohno I, Nomura S, Hisatome I, Uchida S, Fujimori S, et al. Effects of topiroxostat on the serum urate levels and urinary albumin excretion in hyperuricemic stage 3 chronic kidney disease patients with or without gout. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18:876–884. DOI: 10.1007/s10157-014-0935-8
 39. Wada T, Hosoya T, Honda D, Sakamoto R, Narita K, Sasaki T, et al. Uric acid-lowering and renoprotective effects of topiroxostat, a selective xanthine oxidoreductase inhibitor, in patients with diabetic nephropathy and hyperuricemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study (UPWARD study). *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(4):860–870. DOI: 10.1007/s10157-018-1530-1
 40. Zhang Y, Yamamoto T, Hisatome I, Li Y, Cheng W, Sun N, et al. Uric acid induces oxidative stress and growth inhibition by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signal pathways in pancreatic beta cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;375(1-2):89–96. DOI: 10.1016/j.mce.2013.04.027
 41. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int.* 2005;67(5):1739–1742. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x
 42. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sanchez-Lozada LG, Feig DI, et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev.* 2009;30(1):96–116. DOI: 10.1210/er.2008-0033
 43. Kim SM, Choi YW, Seok HY, Jeong KH, Lee SH, Lee TW, et al. Reducing serum uric acid attenuates TGFbeta1- induced profibrogenic progression in type 2 diabetic nephropathy. *Nephron Exp Nephrol.* 2012;121(3-4):109–121. DOI: 10.1159/000343567
 44. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, Hariri A, Dabbous O. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study. *Am J Epidemiol.* 2012;176(2):108–116. DOI: 10.1093/aje/kws002
 45. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(9):1737–1742. DOI: 10.2337/dc09-0288
 46. Lv Q, Meng XF, He FF, Chen S, Su H, Xiong J, 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
 47. Ye X, Cao Y, Gao F, Yang Q, Zhang Q, Fu X, et al. Elevated serum uric acid levels are independent risk factors for diabetic foot ulcer in female Chinese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes.* 2014;6(1):42–47. DOI: 10.1111/1753-0407.12079
 48. Xu Y, Zhu J, Gao L, Liu Y, Shen J, Matfin G, et al. Hyperuricemia as an independent predictor of vascular complications and mortality in type 2 diabetes patients: a metaanalysis. *PLoS ONE.* 2013;8(10):e78206. DOI: 10.1371/journal.pone.0078206
 49. Takir M, Kostek O, Ozkok A, Elcioglu OC, Bakan A, Ereğ A, et al. Lowering uric acid with allopurinol improves insulin resistance and systemic inflammation in asymptomatic hyperuricemia. *J Investig Med.* 2015;63(8):924–929. DOI: 10.1097/JIM.0000000000000242
 50. Liu P, Chen Y, Wang B, Zhang F, Wang D, Wang Y. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol.* 2015;83(4):475–482. DOI: 10.1111/cen.12673
 51. Netea MG, Kullberg BJ, Blok WL, Netea RT, van der Meer JW. The role of hyperuricemia in the increased cytokine production after lipopolysaccharide challenge in neutropenic mice. *Blood.* 1997;89(2):577–582.
 52. Satoh M, Minami Y, Takahashi Y, Nakamura M. Immune 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
 53. Shen L, Wang S, Ling Y, Liang W. Association of C1q/TNF-related protein-1 (CTRP1) serum levels with coronary artery disease. *J Int Med Res.* 2019;47(6):2571–2579. DOI: 10.1177/0300060519847372
 54. Andres M, Quintanilla MA, Sivera F, Sánchez-Payá J, Pascual E, Vela P, 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
 55. Hare JM, Stamler JS. NO/redox disequilibrium in the failing heart and cardiovascular system. *J Clin Invest.* 2005;115(3):509–517. DOI: 10.1172/JCI24459
 56. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, Gudnason V, Danesh J. 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
 57. 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
 58. Palazzuoli A, Ruocco G, De Vivo O, Nuti R, McCullough PA. 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
 59. Doehner W, Rauchhaus M, Florea VG, Sharma R, Bolger AP, Davos CH, 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
 60. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, Beltrami M, Giordano N, Nuti R, et al. Prognostic significance of hyperuricemia in patients with acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2016;117(10):1616–1621. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.02.039
 61. Tamariz L, Harzand A, Palacio A, Verma S, Jones J, Hare J. 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
 62. Larsen KS, Pottegard A, Lindegaard HM, Hallas J. Effect of allopurinol on cardiovascular outcomes in hyperuricemic patients: a cohort study. *Am J Med.* 2016;129(3):299–306. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.11.003
 63. Rekhraj S, Gandy SJ, Szwejkowski BR, Nadir MA, Noman A, Houston JG, et al. High-dose allopurinol reduces left ventricular

- mass in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(9):926–932. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.066
64. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, Deswal A, Haddad H, Butler J, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. *Circulation*. 2015;131(20):1763–1771. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536
 65. Xiao J, Deng SB, She Q, Li J, Kao GY, Wang JS, et al. Allopurinol ameliorates cardiac function in nonhyperuricaemic patients with chronic heart failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(4):756–761.
 66. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation*. 2002;106(2):221–226. DOI: 10.1161/01.cir.0000022140.61460.1d
 67. Kittleson MM, Hare JM. Xanthine oxidase inhibitors: an emerging class of drugs for heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26(15):1458–1460. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi321
 68. Ekundayo OJ, Dell'Italia LJ, Sanders PW, Arnett D, Aban I, Love TE, et al. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: a propensity-matched study. *Int J Cardiol*. 2010;142(3):279–287. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.01.010
 69. Waring WS, Adwani SH, Breukels O, Webb DJ, Maxwell SRJ. Hyperuricemia does not impair cardiovascular function in healthy adults. *Heart*. 2004;90:155–159. DOI: 10.1136/hrt.2003.016121
 70. Hong JY, Lan TY, Tang GJ, Tang CH, Chen TJ, Lin HY. Gout and the risk of dementia: a nationwide population-based cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:139. DOI: 10.1186/s13075-015-0642-1
 71. Lu N, Dubreuil M, Zhang Y, Neogi T, Rai SK, Ascherio A, et al. Gout and the risk of Alzheimer's disease: a population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):547–551. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206917
 72. Khan AA, Quinn TJ, Hewitt J, Fan Y, Dawson J. Serum uric acid level and association with cognitive impairment and dementia: Systematic review and meta-analysis. *AGE*. 2016;38:16. DOI: 10.1007/s11357-016-9871-8
 73. Wen M, Zhou B, Chen YH, Ma ZL, Gou Y, Zhang CL, et al. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12: 0173731. DOI: 10.1371/journal.pone.0173731
 74. Huang X, Ng SY, Chia NS, Acharyya S, Setiawan F, Lu ZH, et al. Serum uric acid level and its association with motor subtypes and non-motor symptoms in early Parkinson's disease: PALS study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;55:50–54. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.05.010

Головач И.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6930-354X>

Егудина Е.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8702-5638>

Тер-Вартаньян С.Х. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6725-437X>