

Значение гиперурикемии в развитии заболеваний человека и методы ее коррекции

М.Е. Елисеева¹, М.С. Елисеев²

¹ ГБУ г. Москвы «Пансионат для ветеранов труда № 1 Департамента труда и социальной защиты населения города Москвы»

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», г. Москва



Обзор



Review

Цель обзора: анализ современных данных о гиперурикемии (ГУ).

Основные положения. ГУ является следствием снижения экскреции мочевой кислоты (МК), повышения ее продукции и сочетания данных факторов. Развитию ГУ способствует ряд патологических состояний: ожирение, метаболический синдром, снижение функции почек, злоупотребление алкоголем, прием ацетилсалициловой кислоты и диуретиков. В свою очередь, ГУ является маркером ряда обменных нарушений, атеросклероза, заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек.

Нормализация уровня МК — перспективный метод снижения риска кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений, прогрессирования почечной недостаточности.

Заключение. ГУ может рассматриваться как новая мишень терапии, направленной на профилактику заболеваний почек, сердца, сосудов. Ее коррекция способна улучшить качество и увеличить продолжительность жизни пациентов.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, подагра, аллопуринол.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Елисеева М.Е., Елисеев М.С. Значение гиперурикемии в развитии заболеваний человека и методы ее коррекции // Доктор.Ру. 2019. № 2 (157). С. 47–54. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-47-54

The Role of Hyperuricemia in Human Morbidity, and Treatment Options

M.E. Eliseeva¹, M.S. Eliseev²

¹ Nursing Home No. 1 for Veterans of Labor (a Moscow Government-funded Institution), Moscow Department of Labor and Welfare; 4 Pravoberezhnaya, Moscow, Russian Federation 125445

² V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (a Federal Government-funded Scientific Institution); 34a Kashirskoye Highway, Moscow, Russian Federation, 115522

Objective of the Review: To analyze up-to-date information about hyperuricemia (HU).

Key Points: Hyperuricemia is caused by reduced excretion of uric acid (UA), its increased production, or a combination of these factors. A number of disorders also contribute to HU, including obesity, metabolic syndrome, reduced renal function, alcohol abuse, and intake of acetyl salicylic acid or diuretics. HU, in turn, is a marker of several metabolic disorders, atherosclerosis, and cardiovascular and kidney diseases.

Normalization of UA levels is a promising way to reduce risk of cardiovascular and cerebrovascular events and worsening of renal insufficiency.

Conclusion: Hyperuricemia may be viewed as a new target of preventive therapy for renal, cardiac, and vascular disorders. Its treatment can improve quality of life and increase survival.

Keywords: uric acid, hyperuricemia, gout, allopurinol.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Eliseeva M.E., Eliseev M.S. The Role of Hyperuricemia in Human Morbidity, and Treatment Options. Doctor.Ru. 2019; 2(157): 47–54. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-47-54

Повышение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови пациента вызывает обоснованную настороженность клинициста, являясь маркером ряда патологических процессов в организме человека.

МК — продукт метаболизма пуриносодержащих соединений, образующихся в результате распада клеточных структур организма (большая часть) и поступающих извне (меньшая часть). Нуклеиновые кислоты и свободные нуклеотиды катаболизируются в организме до гипоксантина и ксантина, последний окисляется до МК посредством фермента ксантиноксидазы.

Выведение МК из организма происходит через почки (две трети общего объема, из них 99% реабсорбируется в проксимальных почечных канальцах) и кишечник, в кото-

ром кишечные бактерии метаболизируют оставшуюся треть общего объема.

При концентрации выше 404 мкмоль/л осаждаются ионы МК и формируются ее кристаллы, которые могут откладываться в различных тканях [1–3]. Уровень МК более 360 мкмоль/л (> 6 мг/дл), при котором возможен процесс ее кристаллизации в физиологических условиях, рассматривается как гиперурикемия (ГУ), причем независимо от пола [4].

При отсутствии клинических симптомов подагры ГУ называют асимптоматической, ее разделяют на асимптоматическую ГУ с наличием и отсутствием кристаллов уратов [5]. Последние могут обнаруживаться и в отсутствие приступов подагры [6].

Елисеев Максим Сергеевич — к. м. н., старший научный сотрудник, руководитель лаборатории микрокристаллических артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а. eLIBRARY.RU SPIN: 2524-7320. E-mail: elicmax@rambler.ru
Елисеева Мария Евгеньевна — к. м. н., заведующая отделением милосердия, врач-терапевт ГБУ г. Москвы ПБТ № 1. 125445, г. Москва, ул. Правобережная, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 7787-6943. E-mail: mariel78e@gmail.com

Распространенность ГУ в мире варьирует от 6,4% до 24,3% [7–10]. В Российской Федерации, по данным, полученным в рамках исследования ЭССЕ-РФ, она составляет 16,8% (25,3% среди мужчин и 11,3% среди женщин) [11]. Частота ГУ увеличивается после 30 лет у мужчин и после 50 лет у женщин [12, 13]. Половые различия в концентрации МК обусловлены урикозурическим действием эстрогенов, генетическими и внешними факторами (например, меньшим количеством потребляемого алкоголя) [14–16].

Цель обзора — анализ современных данных о причинах развития гиперурикемии, ее влиянии на формирование заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек, обменных расстройств, а также о возможности их лечения и профилактики посредством контроля уровня мочевой кислоты.

ПРИЧИНЫ ГИПЕРУРИКЕМИИ

В основе ГУ лежат снижение экскреции МК, повышение ее продукции и сочетание данных факторов. С возрастом ведущие позиции в развитии ГУ начинают занимать приобретенные факторы: артериальная гипертензия (АГ), метаболический синдром (МС), хроническая болезнь почек (ХБП), прием диуретиков и аспирина, ожирение, злоупотребление алкоголем, менопауза у женщин, — тогда как воздействие наследственных факторов (врожденные ферментопатии) реализуется обычно в первой половине жизни [17, 18].

МК, являясь возможным компонентом МС, увеличивается пропорционально росту ИМТ и окружности талии [19, 20].

Избыточный вес часто ассоциирован с инсулинорезистентностью (ИР) и повышением продукции лептина, снижающего выведение МК. Сопряженная с ИР гиперинсулинемия уменьшает почечную экскрецию МК, приводя к ГУ [21].

Триглицериды, чья повышенная концентрация является компонентом МС, могут стимулировать синтез пуринов *de novo*, увеличивая продукцию МК [22, 23].

Развитие ГУ при злоупотреблении алкоголем связано со стимуляцией продукции пуринов, а также снижением экскреции МК за счет содержащегося в крепких напитках свинца [24].

Факт повышения уровня МК при длительном лечении диуретиками, прежде всего тиазидными, известен уже около полувека [25]. Их действие на уратный обмен реализуется посредством как увеличения реабсорбции, так и уменьшения канальцевой секреции МК [26].

Провоцирует ГУ прием низких доз ацетилсалициловой кислоты (75–100 мг), нарушающий экскрецию МК, особенно в пожилом возрасте [27, 28].

Уровень МК коррелирует с распространенностью ХБП [29]. Развитие ГУ потенцируется нарушениями работы уратных транспортеров в почках, как генетическими, так и приобретенными [30].

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРУРИКЕМИИ НА РАЗВИТИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Наиболее изучено значение ГУ при **подагре** как единственного фактора ее формирования. Хотя наличие ГУ имеет облигатное значение для образования кристаллов, подагра развивается только у 18,8% больных ГУ за 5-летний период [31], что показывает влияние на ее развитие дополнительных, пока недостаточно изученных факторов.

Определенное время ГУ может протекать бессимптомно, но часто ассоциируется с субклиническим воспалением и эрозией костей [6]. Даже на стадии бессимптомной ГУ более чем в 20% случаев кристаллы МК обнаруживаются

в различных органах и тканях [5, 32], чаще в суставах нижних конечностей.

Типичное проявление подагры — подагрическая атака. Это острый приступ воспаления сустава, возникающий внезапно, чаще в ночные и ранние утренние часы, сопровождающийся интенсивной болью, гиперемией, отеком и гипертермией. Дебютным суставом примерно в 70% случаев выступает 1-й плюснефаланговый сустав, реже — другие суставы нижних конечностей, еще реже — суставы верхних конечностей (более характерны для женщин, страдающих остеоартритом, и соответствуют топике их поражения [33]).

При отсутствии адекватного лечения заболевание прогрессирует, сохраняющееся образование кристаллов приводит к его хроническому течению, в том числе постоянному воспалению, увеличению числа приступов, развитию тофусов, структурному повреждению суставов и нарушению их функции.

Помимо подагры, ГУ ассоциирована с сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологией, метаболическими нарушениями, снижением функции почек — состояниями, актуальность которых обусловлена широкой распространенностью и высоким уровнем затрат на лечение [34–36].

Гиперурикемия и хроническая болезнь почек

В исследованиях *in vivo* показано нефротоксичное действие ГУ, проявляющееся снижением почечной функции, развитием АГ, протеинурии, сосудистых заболеваний, повреждением почечной паренхимы с формированием гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза. ГУ усугубляет сопутствующую сердечно-сосудистую патологию за счет участия в активации систем ренин-ангиотензина и циклооксигеназы 2 при прогрессирующей ХБП [37, 38]. Снижение функции почек ускоряется пропорционально росту концентрации МК сыворотки крови [39–41].

Гиперурикемия и артериальная гипертензия

Известна роль ГУ как предиктора АГ [42]. МК нарушает гломерулярную гемодинамику, блокирует выделение эндотелиальными клетками оксида азота, провоцируя вазоконстрикцию и артериосклероз [43, 44].

По результатам метаанализа 18 проспективных когортных исследований [45] и одного из последних популяционных исследований (39 233 участников) [46] ГУ ассоциируется с повышенным риском развития АГ: скорректированный ОР = 1,41; 95%-й ДИ [1,23–1,58] [46]. К аналогичным выводам пришли также другие авторы [47–49].

Обнаружена корреляция между повышением концентрации МК в сыворотке крови и последующим развитием АГ даже при умеренной ГУ (< 404 мкмоль/л, или < 6,8 мг/дл) у 25-летних представителей обоих полов [48].

А.Ф. Сісего и соавт. описали взаимосвязь роста уровня МК с неадекватным медикаментозным контролем АД у пациентов, а также с возможной его причиной — повышенной жесткостью стенок артерий [49].

ГУ является предиктором сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2 типа при АГ, что показано в метаанализе, включавшем 17 исследований и 82 419 участников [50].

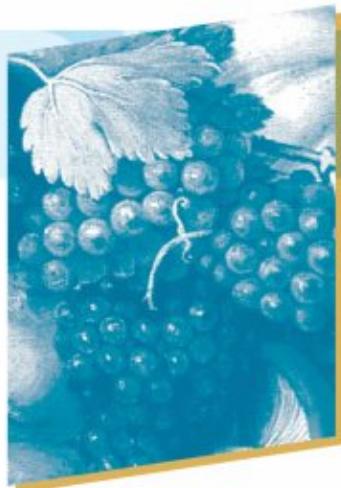
Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания

Бессимптомная ГУ — независимый фактор риска развития ССЗ [51]. Поскольку МК стимулирует производство ангиотензина II, окислительный стресс и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [52], ее концентрация напрямую

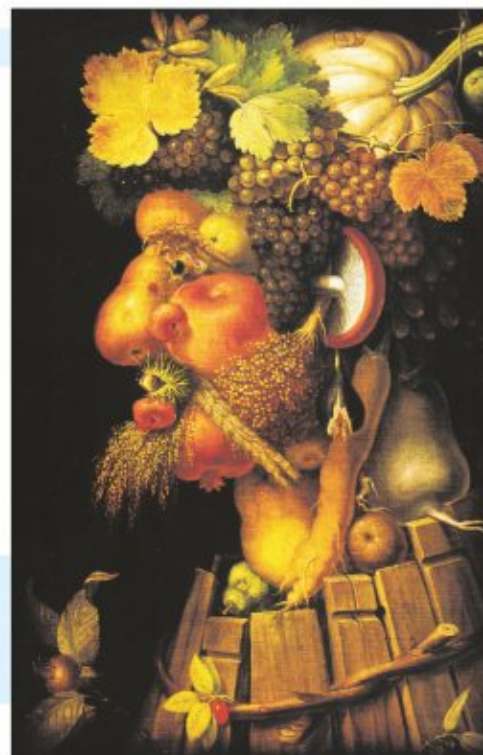
Аллопуринол-ЭГИС

аллопуринол 100 мг N50, 300 мг N30

Лидер* среди препаратов
для снижения мочевой кислоты
в крови^{1,2}



Уровень мочевой кислоты³
<360 мкмоль/л



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аллопуринол-ЭГИС

Регистрационное удостоверение П № 012684/01. **Торговое название:** Аллопуринол-ЭГИС. **Международное непатентованное название:** аллопуринол. **Фармакотерапевтическая группа:** противоподагрическое средство — ксантиноксидазы ингибитор.

ПОКАЗАНИЯ. Подавление образования мочевой кислоты и ее солей при подтвержденном накоплении этих соединений (например, подагрический артрит, кожные тофусы, нефролитиаз) или предполагаемом клиническом риске их накопления. К основным клиническим состояниям, которые могут сопровождаться накоплением мочевой кислоты и ее солей, относятся: идиопатическая подагра; мочекаменная болезнь (образование конкрементов из мочевой кислоты); острая мочекаменная нефропатия; опухолевые заболевания и миелопролиферативный синдром с высокой скоростью обновления клеточной популяции, когда гиперурикемия возникает спонтанно или после проведения цитотоксической терапии; определенные ферментативные нарушения, сопровождающиеся гиперпродукцией солей мочевой кислоты. Лечение мочекаменной болезни, сопровождающейся образованием 2,8-дигидроксиадениновых (2,8-ДГА) конкрементов в связи с пониженной активностью аденинфосфорибозилтрансферазы. Профилактика и лечение мочекаменной болезни, сопровождающейся образованием смешанных кальциево-оксалатных конкрементов на фоне гиперурикозурии, при неэффективности диетотерапии и повышенного потребления жидкости. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Гиперчувствительность к аллопуринолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (стадия азотемии), острый приступ подагры, детский возраст до 3-х лет, беременность, период грудного вскармливания. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав препарата входит лактозы моногидрат). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** При нарушении функции печени, гипотиреозе, сахарном диабете, артериальной гипертензии, первичном гемохроматозе, одновременном приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или диуретиков, детский возраст, пожилой возраст, нарушение функции почек. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наблюдаемые в пострегистрационном периоде нежелательные реакции, связанные с терапией аллопуринолом, встречаются редко или очень редко. В общей популяции пациентов в большинстве случаев носят легкий характер. Частота развития нежелательных явлений увеличивается при нарушениях функций почек и (или) печени. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* частые: сыпь; у пациентов, принимающих аллопуринол, наиболее распространены нежелательные реакции со стороны кожи. На фоне терапии препаратом эти реакции могут развиваться в любое время. Кожные реакции могут проявляться зудом, макулопапулезными и чешуйчатыми высыпаниями. При развитии подобных реакций терапию аллопуринолом необходимо немедленно прекратить. Если реакция со стороны кожи носит легкий характер, то после исчезновения этих изменений можно возобновить прием аллопуринола в меньшей дозе (например, 50 мг в сутки). Впоследствии дозу можно постепенно увеличить.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами:

Пациенты, принимающие препарат, не должны управлять транспортными средствами и механизмами до тех пор, пока они не будут уверены в том, что аллопуринол не оказывает неблагоприятного влияния на соответствующие способности. **КОД АТХ:** M04AA01.

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аллопуринол-ЭГИС

2. Россия, IMS, ноябрь 2017

3. М. С. Елисеев «Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры: простые ответы на простые вопросы»; Научно-практическая ревматология 2014;52(2):141—146

* по продажам в упаковках и деньгах



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

коррелирует с выраженностью сердечной недостаточности (СН) [53], являясь маркером неблагоприятного исхода [54], в частности развития острого инфаркта миокарда [55].

ГУ увеличивает риск формирования фибрилляции предсердий (ФП): частота пароксизмов ФП у пациентов с ГУ достоверно выше, чем у лиц без ГУ (10,2% и 2,7% соответственно; $p = 0,026$). Участвуя в процессе ремоделирования предсердий, ГУ является потенциальным механизмом, лежащим в основе повышенного риска ФП у пациентов с подагрой [56, 57].

Гиперурикемия, ожирение и метаболический синдром

Ассоциация ГУ с ожирением в рамках МС обусловлена влиянием МК на развитие хронического субклинического воспаления в жировой ткани и формированием ИР: МК стимулирует выработку провоспалительных факторов в жировой ткани, таких как MCP-1, снижает выработку адипонектина, активизирующего действие инсулина в скелетных мышцах и печеночной ткани и обратно коррелирующего с факторами сердечно-сосудистого риска [58, 59].

Ассоциация ГУ с МС показана еще в 2007 г. в ходе проспективного наблюдения 1370 детей и подростков в возрасте 12–17 лет [60]. Установлена корреляция ГУ у молодых лиц (18–30 лет) с повышением ИМТ, сывороточного уровня инсулина натощак, концентрации триглицеридов и снижением уровня ЛПВП [61]. МК связана с основными компонентами МС как у мужчин, так и у женщин в возрасте старше 60 лет и является его предиктором [62]. В недавнем исследовании с 402 участниками ГУ в сочетании с АГ в рамках МС была ассоциирована с повышением жесткости артериальной стенки [63].

ГУ — показатель неблагоприятного метаболического фенотипа, развития окислительного стресса, нарушения эндотелиальной функции [64].

В 5-летнем ретроспективном исследовании с включением 9721 японца (представители обоих полов; средний возраст — $48,5 \pm 10,5$ года) показано сочетание метаболически здорового ожирения и ГУ в качестве предиктора развития гипертензии и сахарного диабета 2 типа [65].

Выявлена корреляция повышения уровня МК с атеросклерозом сонных артерий у детей с ожирением [66].

Гиперурикемия и ВИЧ-инфекция

ГУ значительно чаще встречается у пациентов с ВИЧ, чем в общей популяции, являясь маркером прогрессирования инфекции [67], а также присоединения оппортунистических инфекций, аутоиммунных и паранеопластических заболеваний, кахексии [68, 69].

Гиперурикемия и риск смерти

С ГУ ассоциировано увеличение риска общей смерти, более ранней смерти и развития сердечно-сосудистой патологии [70–72]. Повышение уровня МК на каждый 1 мг/дл приводит к возрастанию риска общей смерти на 9% и риска развития ССЗ на 20% [71]. Длительно неконтролируемая ГУ до развития подагры за счет ассоциации с кардиоваскулярными, ренальными и метаболическими расстройствами является одной из ведущих причин высокой смертности при подагре [73].

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРУРИКЕМИИ И ПОДАГРЫ

Задачи терапии — снижение концентрации МК в сыворотке крови до целевых значений и ее пожизненное поддержание на данном уровне, позволяющее улучшить качество жизни пациентов, уменьшить частоту приступов артрита вплоть

до полного прекращения, стабилизировать развитие коморбидной патологии и даже риск смертельного исхода [74–76].

Необходимый компонент лечения — коррекция ассоциированных с ГУ АГ, гипергликемии, гиперлипидемии, избыточного веса с ограничением приема богатой пуринами пищи животного происхождения, алкоголя, сахаросодержащих напитков и включением в рацион овощей, молочных продуктов [77]. Однако данные методы имеют значение лишь при длительном комплексном воздействии и часто применяются совместно с лекарственной терапией.

Сразу после установления диагноза подагры уратснижающую терапию (УСТ) необходимо начинать у пациентов моложе 40 лет, при уровне МК более 480 мкмоль/л ($> 8,0$ мг/дл) и/или наличии сопутствующих заболеваний: почечной недостаточности, АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), СН [75]. В остальных случаях лекарственная терапия подагры инициируется при рецидивах приступов артрита (≥ 2 в год), наличии тофусов, уратной артропатии и уратном нефролитиазе.

Целью являются предотвращение образования кристаллов моноурата натрия и растворение уже сформированных, что обеспечивается стойким снижением сывороточного уровня МК до значений менее 360 мкмоль/л (< 6 мг/дл). При образовании тофусов, подагрической артропатии или частых приступах артрита целевой считается концентрация МК менее 300 мкмоль/л (< 5 мг/дл) [78].

Препарат первой линии терапии — аллопуринол, структурный изомер гипоксантина, ингибитор ксантиноксидазы, снижающий уровень МК за счет уменьшения ее эндогенной продукции (уменьшения окисления гипоксантина до ксантина и ксантина до МК).

Аллопуринол уже более 50 лет занимает лидирующее положение в лечении ГУ при подагре, а также других ассоциированных с ней заболеваний (миелопролиферативный синдром, наследственные ферментопатии — синдром Лёша — Нихена и др.) [79].

Начальная доза препарата составляет 50–100 мг/сут, далее она повышается каждые 2–4 недели до достижения целевого уровня МК [75].

В большинстве случаев доза препарата находится в диапазоне 300–600 мг/сут. Назначение аллопуринола в субтерапевтической дозировке не обеспечивает контроль ГУ, приводя к прогрессированию заболевания и снижая приверженность лечению [80]. В некоторых странах доза препарата лимитируется в зависимости от функции почек. Вместе с тем имеются данные, что увеличение дозировки аллопуринола более 300 мг/сут не влечет за собой нарастание частоты нежелательных лекарственных явлений, в том числе и в случае снижения функции почек [81]. При правильном титровании целевой уровень МК сыворотки крови достигается в среднем в 70% случаев [82–84].

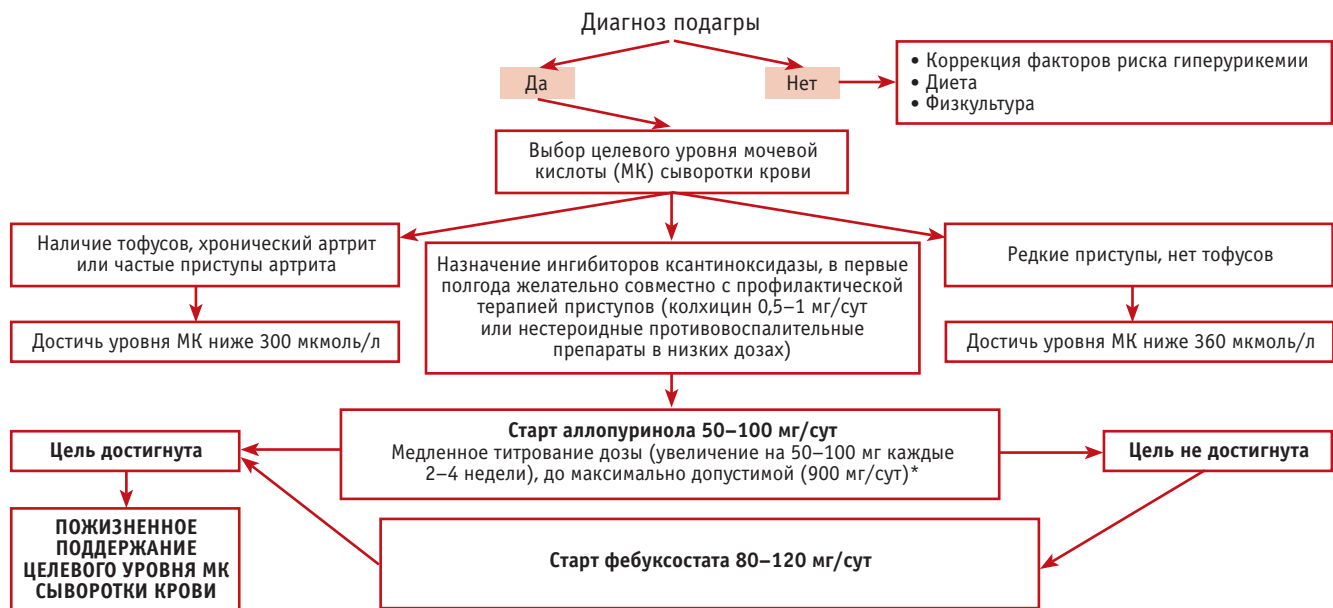
Максимально допустимая суточная доза аллопуринола — 900 мг [85]. Схема проведения УСТ представлена на *рисунке*.

При неэффективности аллопуринола в максимальных дозировках может назначаться фебуксостат, селективный ингибитор ксантиноксидазы, в суточной дозе от 40 до 120 мг. Препарат может быть эффективен даже в случае недостаточности аллопуринола при сниженной функции почек.

Адекватная УСТ снижает потребность в медицинской помощи, риск обострений артрита и даже смерти у больных подагрой [86]. Напротив, УСТ, не обеспечивающая поддержания должного уровня МК, увеличивает риск приступов артрита, его хронизации и роста тофусов [87, 88].

Рисунок 1. Схема уратснижающей терапии у пациентов с подагрой.

* Коррекция дозы проводится в зависимости от почечной функции



Например, в НИИ ревматологии только у 23% из 160 больных подагрой мужчин за 7-летний период наблюдения определялось достижение целевого уровня МК на фоне УСТ, а хроническое течение заболевания, являвшееся следствием недостаточного контроля ГУ, ассоциировалось с ростом сопутствующей патологии [89].

В настоящее время обсуждается возможность медикаментозной коррекции бессимптомной ГУ. Вполне вероятно, что именно эффективная УСТ на этапе асимптоматической ГУ позволит выполнить стратегически важную задачу — профилактику коморбидных заболеваний и ассоциированных с ними неблагоприятных исходов.

Так, помимо растворения кристаллов моноурата натрия, ингибиторы ксантинооксидазы обеспечивают профилактику развития атеросклероза, дисфункции эндотелия и ССЗ [90–92].

По данным проспективного когортного исследования с участием 40 623 тайваньцев в возрасте ≥ 17 лет, продолжавшегося в течение 6,5 года, у 1189 пациентов с подагрой, не получавших УСТ, имелся повышенный риск сердечно-сосудистой смерти (ОР = 2,43; 95%-й ДИ [1,33–4,45]) и смерти от всех причин (ОР = 1,45; 95%-й ДИ [1,05–2,00]) по сравнению с теми, кто не страдал подагрой и также не получал УСТ. В то же время у 764 пациентов с подагрой, принимавших уратснижающие средства, риск сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин был ниже, чем у больных подагрой, не получавших лекарственной терапии (ОР = 0,29; 95%-й ДИ [0,11–0,80] против ОР = 0,47; 95%-й ДИ [0,29–0,79]) [93].

УСТ может изменить прогноз и при СН. Более чем 30-дневное применение аллопуринола снижало риск декомпенсации СН и смертельного исхода у пациентов с СН [94].

Медикаментозное снижение концентрации МК до значений менее 6 мг/дл позволяет замедлить прогрессирование ХБП [95]. Системный метаанализ рандомизированных контролируемых исследований с участием 992 пациентов выявил коррелировавшее со снижением концентрации МК в сыворотке крови снижение АД, улучшение скорости клубочковой фильтрации и снижение уровня сывороточного креатинина при приеме аллопуринола в течение 3 месяцев и более [96].

У пациентов, в среднем 7 лет принимавших аллопуринол в дозе 100 мг/дл, достоверно реже развивались почечная недостаточность и ССЗ (инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных артерий или стенокардия, застойная СН, цереброваскулярная болезнь и заболевания периферических сосудов) [97].

К. Жоо и соавт. показали, что адекватная УСТ, помимо острого артрита, сокращает частоту АГ и ССЗ [74]. Статистически значимое снижение САД и ДАД при применении аллопуринола показано у подростков с впервые выявленной эссенциальной АГ и уровнем МК ≥ 6 мг/дл [98]. Установлены связь приема аллопуринола со снижением САД и ДАД и зависимость гипотензивного эффекта от его дозы у пожилых пациентов ($p < 0,001$) [99]. Наконец, метаанализ 2016 г. показал, что аллопуринол, назначаемый для коррекции ГУ, уменьшает САД и ДАД независимо от приема гипотензивных препаратов и ассоциируется со снижением уровня креатинина сыворотки крови [100].

Назначение аллопуринола перед проведением коронарного шунтирования приводило к улучшению сердечной функции, возможно за счет снижения продукции свободных радикалов [101]. Применение аллопуринола улучшало ишемический порог и электрокардиографические признаки ишемии миокарда у пациентов с ИБС [102]. Прием аллопуринола также ассоциирован с уменьшением риска развития инфаркта миокарда [103, 104].

S. Rekhraj и соавт. в небольшом исследовании с участием 66 пациентов с ИБС и гипертрофией левого желудочка показали, что прием высоких доз аллопуринола (600 мг/сут) улучшает эндотелиальную функцию, приводит к регрессии массы левого желудочка и уменьшает его конечный систолический объем [105].

В 2016 г. в когортном исследовании K.S. Larsen и соавт. продемонстрировали, что прием аллопуринола уменьшает риск развития ССЗ у пациентов с ГУ [106]. Непрерывная терапия аллопуринолом продолжительностью более 3 лет ассоциировалась со снижением риска ишемических атак при цереброваскулярной болезни [107].

В исследовании P. Higgins и соавт., включавшем 80 пациентов с недавним ишемическим инсультом или транзитор-

ной ишемической атакой в анамнезе (средний возраст — 67,8 года), прием аллопуринола статистически значимо снижал АД и приводил к замедлению прогрессирования толщины интима-медиа коронарных артерий в течение года по сравнению с плацебо [108].

Длительный (более 10 лет) прием аллопуринола ассоциирован со статистически значимым снижением риска инсульта (OR = 0,50; 95%-й ДИ [0,32–0,80]) и сердечно-сосудистых

катастроф (OR = 0,61; 95%-й ДИ [0,43–0,87]) у пациентов старше 65 лет [109].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Есть все основания рассматривать гиперурикемию как новую мишень терапии, направленной на профилактику заболеваний почек, сердца, сосудов. Коррекция гиперурикемии может повысить качество и продолжительность жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Loeb J.N. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum.* 1972; 15(2): 189–92.
- Chhana A., Lee G., Dalbeth N. Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2015; 16: 296. DOI: 10.1186/s12891-015-0762-4
- Mandal A.K., Mount D.B. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annu. Rev. Physiol.* 2015; 77: 323–45. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021113-170343
- Bardin T., Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014; 26(2): 186–91. DOI: 10.1097/BOR.000000000000028
- Dalbeth N., House M.E., Aati O., Tan P., Franklin C., Horne A. et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74(5): 908–11. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206397
- Perez-Ruiz F., Dalbeth N., Bardin T. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout. *Adv. Ther.* 2015; 32(1): 31–41. DOI: 10.1007/s12325-014-0175-z
- Liu R., Han C., Wu D., Xia X., Gu J., Guan H. et al. Prevalence of Hyperuricemia and Gout in Mainland China from 2000 to 2014: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res. Int.* 2015; 2015: 762820. 12 p. DOI: 10.1155/2015/762820
- Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(10): 3136–41. DOI: 10.1002/art.30520
- Kumar S., Singh A.R., Takheltmayum R., Shrestha P., Sinha J.N. Prevalence of hyperuricemia in Chitwan District of Nepal. *J. Coll. Med. Sci. – Nepal.* 2010; 6(2): 18–23. DOI: https://doi.org/10.3126/jcsm.v6i2.3612
- Conen D., Wietlisbach V., Bovet P., Shamlaye C., Riesen W., Paccaud F. et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health.* 2004; 4: 9. DOI: 10.1186/1471-2458-4-9
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рацион. фармакотерапия в кардиологии.* 2014; 10(2): 153–9. [Shal'nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V. Giperurikemiya i ee korrelyaty v rossijskoj populyatsii (rezultaty epidemiologicheskogo issledovaniya ESSSE-RF). *Ratsion. farmakoterapiya v kardiologii.* 2014; 10(2): 153–9. (in Russian)]
- Liu B., Wang T., Zhao H.N., Yue W.W., Yu H.P., Liu C.X. et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. *BMC Public Health.* 2011; 11: 832. DOI: 10.1186/1471-2458-11-832
- Becker M.A., Levinson D. Clinical gout and pathogenesis of hyperuricemia. In: Koopman W.I., ed. *Arthritis and allied conditions.* 13th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996: 2041–72.
- Antón F.M., García Puig J., Ramos T., González P., Ordás J. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate. *Metabolism.* 1986; 35(4): 343–8.
- Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Денисов И.С., Барскова В.Г. Факторы риска подагры: половые различия. *Науч.-практ. ревматология.* 2011; 6: 28–31. [Eliseev M.S., Chikalenkova N.A., Denisov I.S., Barskova V.G. Faktory riska podagry: polovyye razlichiya. *Nauch.-prakt. revmatologiya.* 2011; 6: 28–31. (in Russian)]
- Барскова В.Г., Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А. Основные факторы полового диморфизма подагры (эстрогены и диуретики по сравнению с алкоголем и генетикой). *Терапевт. арх.* 2011; 83(5): 57–61. [Barskova V.G., Eliseev M.S., Chikalenkova N.A. Osnovnyye faktory polovogo dimorfizma podagry (estrogeny i diureтики po sravneniyu s alkogolem i genetikoi). *Terapevt. arkh.* 2011; 83(5): 57–61. (in Russian)]
- Насонова В.А., Елисеев М.С., Барскова В.Г. Влияние возраста на частоту и выраженность признаков метаболического синдрома у больных подагрой. *Соврем. ревматология.* 2007; 1(1): 31–6.
- Nasonova V.A., Eliseev M.S., Barskova V.G. Vliyaniye vozrasta na chastotu i vyrazhennost' priznakov metabolicheskogo sindroma u bol'nykh podagroy. *Sovrem. revmatologiya.* 2007; 1(1): 31–6. (in Russian)]
- Елисеева М.Е., Елисеев М.С., Цурко В.В. Факторы риска подагры в пожилом и старческом возрасте (предварительные данные). *Доктор.Ру.* 2011; 66(7): 42–4. [Eliseeva M.E., Eliseev M.S., Tsurko V.V. Faktory riska podagry v pozhilom i starcheskom vozraste (predvaritel'nyye dannyye). *Doctor.Ru.* 2011; 66(7): 42–4. (in Russian)]
- Ishizaka N., Ishizaka Y., Toda A., Tani M., Koike K., Yamakado M. et al. Changes in waist circumference and body mass index in relation to changes in serum uric acid in Japanese individuals. *J. Rheumatol.* 2010; 37(2): 410–6. DOI: 10.3899/jrheum.090736
- Wang H., Wang L., Xie R., Dai W., Gao C., Shen P. et al. Association of Serum Uric Acid with Body Mass Index: A Cross-Sectional Study from Jiangsu Province, China. *Iran. J. Public Health.* 2014; 43(11): 1503–9.
- Rathmann W., Funkhouser E., Dyer A.R., Roseman J.M. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults.* *Ann. Epidemiol.* 1998; 8(4): 250–61.
- de Oliveira E.P., Burini R.C. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2012; 4: 12. DOI: 10.1186/1758-5996-4-12
- Li C., Hsieh M.C., Chang S.J. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2013; 25(2): 210–6. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32835d951e
- Eastmond C.J., Garton M., Robins S., Riddoch S. The effects of alcoholic beverages on urate metabolism in gout sufferers. *Br. J. Rheumatol.* 1995; 34(8): 756–9.
- Steele T.H., Oppenheimer S. Factors affecting urate excretion following diuretic administration in man. *Am. J. Med.* 1969; 47(4): 564–74.
- Елисеев М.С., Барскова В.Г., Якунина И.Я., Насонова В.А. Диагноз подагры — противопоказание для назначения диуретиков. *Фарматека.* 2003; 5: 67–70. [Eliseev M.S., Barskova V.G., Yakunina I.Ya., Nasonova V.A. Diagnostika podagry — protivopokazanie dlya naznacheniya diuretikov. *Farmateka.* 2003; 5: 67–70. (in Russian)]
- Caspi D., Lubart E., Graff E., Habet B., Yaron M., Segal R. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(1): 103–8.
- Segal R., Lubart E., Leibovitz A., Berkovitch M., Habet B., Yaron M. et al. Early and late effects of low-dose aspirin on renal function in elderly patients. *Am. J. Med.* 2003; 115(6): 462–6.
- Satirapoj B., Supasynh O., Chairasert A., Ruangkanhasetr P., Kanjanakul I., Phulsuksombuti D. et al. Relationship between serum uric acid levels with chronic kidney disease in a Southeast Asian population. *Nephrology (Carlton).* 2010; 15(2): 253–8. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2009.01179.x
- Esparza Martín N., García Nieto V. Hypouricemia and tubular transport of uric acid. *Nefrologia.* 2011; 31(1): 44–50. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2010.Oct.10588
- Lin K.C., Lin H.Y., Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J. Rheumatol.* 2000; 27(6): 1501–5.
- Park J.J., Roudier M.P., Soman D., Mokadam N.A., Simkin P.A. Prevalence of birefringent crystals in cardiac and prostatic tissues, an observational study. *BMJ Open.* 2014; 4(7): e005308. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005308
- Елисеев М.С. Алгоритм диагностики и лечения подагры. *Рус. мед. журн.* 2015; 23(7): 410–4. [Eliseev M.S. Algoritm diagnostiki i lecheniya podagry. *Rus. med. zhurn.* 2015; 23(7): 410–4. (in Russian)]
- Mallat S.G., Al Kattar S., Tanios B.Y., Jurjus A. Hyperuricemia, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: an Emerging Association. *Curr. Hypertens. Rep.* 2016; 18(10): 74. DOI: 10.1007/s11906-016-0684-z

35. Воробьев П.А., Цурко В.В., Елисеева М.Е., Краснова Л.С. Концепция маржинальности затрат при моделировании расходов в условиях коморбидности патологии. Пробл. стандартизации в здравоохранении. 2016; 9(10): 26–32. [Vorob'ev P.A., Tsurko V.V., Eliseeva M.E., Krasnova L.S. Kontseptsiya marzhinal'nosti zatrat pri modelirovani raskhodov v usloviyakh komorbidnosti patologii. Probl. standartizatsii v zdoravoohranenii. 2016; 9(10): 26–32. (in Russian)]
36. Essex M.N., Hopps M., Bienen E.J., Udall M., Mardekian J., Makinson G.T. Evaluation of the Relationship Between Serum Uric Acid Levels and Cardiovascular Events in Patients With Gout: A Retrospective Analysis Using Electronic Medical Record Data. *J. Clin. Rheumatol.* 2017; 23(3): 160–6. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000496
37. Kang D.H., Nakagawa T. Uric acid and chronic renal disease: possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease. *Semin. Nephrol.* 2005; 25(1): 43–9.
38. Johnson R.J., Bakris G.L., Borghi C., Chonchol M.B., Feldman D., Lanasa M.A. et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am. J. Kidney Dis.* 2018; 71(6): 851–65. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.12.009
39. Jing J., Kielstein J.T., Schultheiss U.T., Sitter T., Titze S.I., Schaeffner E.S. et al.; GCKD Study Investigators. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30(4): 613–21. DOI: 10.1093/ndt/gfu352
40. Hsu C.Y., Iribarren C., McCulloch C.E., Darbinian J., Go A.S. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169(4): 342–50. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.605
41. Mok Y., Lee S.J., Kim M.S., Cui W., Moon Y.M., Jee S.H. Serum uric acid and chronic kidney disease: the Severance cohort study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27(5): 1831–5. DOI: 10.1093/ndt/gfr530
42. Kuwabara M., Niwa K., Nishi Y., Mizuno A., Asano T., Masuda K. et al. Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension. *Hypertens. Res.* 2014; 37(8): 785–9. DOI: 10.1038/hr.2014.75
43. Atar A.I., Yilmaz O.C., Akın K., Selçoki Y., Er O., Eryonucu B. Serum uric acid level is an independent risk factor for presence of calcium in coronary arteries: an observational case-controlled study. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2013; 13(2): 139–45. DOI: 10.5152/akd.2013.039
44. Mehta T., Nuccio E., McFann K., Madero M., Samak M.J., Jalal D. Association of Uric Acid With Vascular Stiffness in the Framingham Heart Study. *Am. J. Hypertens.* 2015; 28(7): 877–83. DOI: 10.1093/ajh/hpu253
45. Grayson P.C., Kim S.Y., LaValley M., Choi H.K. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2011; 63(1): 102–10. DOI: 10.1002/acr.20344
46. Cui L.F., Shi H.J., Wu S.L., Shu R., Liu N., Wang G.Y. et al. Association of serum uric acid and risk of hypertension in adults: a prospective study of Kailuan Corporation cohort. *Clin. Rheumatol.* 2017; 36(5): 1103–10. DOI: 10.1007/s10067-017-3548-2
47. Yu F.N., Shi Y.X., Cheng H.Y., Huang X.L., Liu S.S. An observational study on the relationship between serum uric acid and hypertension in a Northern Chinese population aged 45 to 59 years. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(17): e6773. DOI: 10.1097/MD.00000000000006773
48. Gaffo A.L., Jacobs D.R.Jr., Sijtsma F., Lewis C.E., Mikuls T.R., Saag K.G. Serum urate association with hypertension in young adults: analysis from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72(8): 1321–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201916
49. Cicero A.F., Rosticci M., Fogacci F., Grandi E., D'Addato S., Borghi C.; Brisighella Heart Study Group. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects. *Eur. J. Intern. Med.* 2017; 37: 38–42. DOI: 10.1016/j.ijim.2016.07.026
50. Qin T., Zhou X., Wang J., Wu X., Li Y., Wang L. et al. Hyperuricemia and the Prognosis of Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2016; 18(12): 1268–78. DOI: 10.1111/jch.12855
51. Neogi T. Asymptomatic hyperuricemia: cardiovascular and renal complications. In: Terkeltaub R., ed. *Gout and other crystal arthropathies*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012: 226–38.
52. Corry D.B., Eslami P., Yamamoto K., Nyby M.D., Makino H., Tuck M.L. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J. Hypertens.* 2008; 26(2): 269–75. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f240bf
53. Khan A., Shah M.H., Khan S., Shamim U., Arshad S. Serum Uric Acid level in the severity of Congestive Heart Failure (CHF). *Pak. J. Med. Sci.* 2017; 33(2): 330–4. DOI: 10.12669/pjms.332.11779
54. Huang W.M., Hsu P.F., Cheng H.M., Lu D.Y., Cheng Y.L., Guo C.Y. et al. Determinants and Prognostic Impact of Hyperuricemia in Hospitalization for Acute Heart Failure. *Circ. J.* 2016; 80(2): 404–10. DOI: 10.1253/circ.CJ-15-0964
55. Memon A.G., Iqbal S.M., Kumar. Uric Acid Levels Association with Different Risk Factors of Acute MI. *J. Cardiovasc. Dis. Diagn.* 2016; 4: 253.
56. Mantovani A., Rigolon R., Civettini A. Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24h Holter monitoring. *J. Endocrinol. Invest.* 2018; 41(2): 223–31.
57. Kuwabara M., Niwa K., Nishihara S., Nishi Y., Takahashi O., Kario K. et al. Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2017; 231: 137–42. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.268
58. Baldwin W., McRae S., Marek G., Wymer D., Pannu V., Baylis C. et al. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2011; 60(4): 1258–69. DOI: 10.2337/db10-0916
59. Вербова А.Ф., Осина А.С. Взаимосвязь адипонектина, эндотелина и инсулинорезистентности у больных ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Ожирение и метаболизм. 2010; 2: 45–8. [Verbova A.F., Osina A.S. Vzaimosvyaz' adiponektina, endotelina i insulinorezistentnosti u bol'nykh ozhireniem i sakharnym diabetom 2-go tipa. Ozhirenie i metabolizm. 2010; 2: 45–8. (in Russian)]
60. Ford E.S., Li C., Cook S., Choi H.K. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation.* 2007; 115(19): 2526–32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.657627
61. Rathmann W., Funkhouser E., Dyer A.R., Roseman J.M. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Ann. Epidemiol.* 1998; 8(4): 250–61.
62. Cicero A.F.G., Fogacci F., Giovannini M., Grandi E., Rosticci M., D'Addato S. et al. Serum uric acid predicts incident metabolic syndrome in the elderly in an analysis of the Brisighella Heart Study. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 11529. DOI: 10.1038/s41598-018-29955-w
63. Ramirez A.J., Christen A.I., Sanchez R.A. Serum Uric Acid Elevation is Associated to Arterial Stiffness in Hypertensive Patients with Metabolic Disturbances. *Curr. Hypertens. Res.* 2018; 14(2): 154–60. DOI: 10.2174/1573402114666180413143312
64. Ferreira T.D.S., Fernandes J.F.R., Araújo L.D.S., Nogueira L.P., Leal P.M., Antunes V.P. et al. Serum Uric Acid Levels are Associated with Cardiometabolic Risk Factors in Healthy Young and Middle-Aged Adults. *Arq. Bras. Cardiol.* 2018; 111(6): 833–40. DOI: 10.5935/abc.20180197
65. Kuwabara M., Kuwabara R., Hisatome I., Niwa K., Roncal-Jimenez C.A., Bjornstad P. et al. "Metabolically Healthy" Obesity and Hyperuricemia Increase Risk for Hypertension and Diabetes: 5-year Japanese Cohort Study. *Obesity (Silver Spring).* 2017; 25(11): 1997–2008. DOI: 10.1002/oby.22000
66. Pacifico L., Cantisani V., Anania C., Bonaiuto E., Martino F., Pascone R. et al. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 160(1): 45–52. DOI: 10.1530/EJE-08-0618
67. Medina-Rodriguez F., Guzman C., Jara L.J., Hermida C., Alboukrek D., Cervera H. et al. Rheumatic manifestations in human immunodeficiency virus positive and negative individuals: a study of 2 populations with similar risk factors. *J. Rheumatol.* 1993; 20(11): 1880–4.
68. Palella T.D., Fox I.H. Hyperuricemia and gout. In: Scriver C.R., ed. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1989: 675.
69. Klinenberg J.R. Hyperuricemia and gout. *Med. Clin. North Am.* 1977; 61(2): 299–312.
70. Zuo T., Liu X., Jiang L., Mao S., Yin X., Guo L. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016; 16(1): 207. DOI: 10.1186/s12872-016-0379-z
71. White J., Sofat R., Hemani G., Shah T., Engmann J., Dale C. et al.; UCLEB (University College London-London School of Hygiene & Tropical Medicine-Edinburgh-Bristol Consortium). Plasma urate concentration and risk of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(4): 327–36. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00386-1
72. Juraschek S.P., Tunstall-Pedoe H., Woodward M. Serum uric acid and the risk of mortality during 23 years follow-up in the Scottish Heart Health Extended Cohort Study. *Atherosclerosis.* 2014; 233(2): 623–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.026

73. Kuo C.F., Luo S.F. Gout: Risk of premature death in gout unchanged for years. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017; 13(4): 200–1. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.27
74. Joo K., Kwon S.R., Lim M.J., Jung K.H., Joo H., Park W. Prevention of comorbidity and acute attack of gout by uric acid lowering therapy. *J. Korean Med. Sci.* 2014; 29(5): 657–61. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.5.657
75. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castañeda-Sanabria J. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76(1): 29–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
76. Aung T., Myung G., FitzGerald J.D. Treatment approaches and adherence to urate-lowering therapy for patients with gout. *Patient Prefer. Adherence.* 2017; 11: 795–800. DOI: 10.2147/PPA.S97927
77. Желябина О.В., Елисеев М.С. Диета при подагре и гиперурикемии. *Науч.-практ. ревматология.* 2017; 55(4): 436–45. [Zhelyabina O.V., Eliseev M.S. Dieta pri podagre i giperurikemii. *Nauch.-prakt. revmatologiya.* 2017; 55(4): 436–45. (in Russian)]
78. Perez-Ruiz F., Moreno-Lledó A., Urionaguena I., Dickson A.J. Treat to target in gout. *Rheumatology (Oxford).* 2018; 57(suppl. 1): i20–6. DOI: 10.1093/rheumatology/kex442
79. Benn C.L., Dua P., Gurrell R., Loudon P., Pike A., Storer R.I. et al. Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering Treatments. *Front. Med. (Lausanne).* 2018; 5: 160. DOI: 10.3389/fmed.2018.00160
80. Wei L., Mackenzie I.S., Chen Y., Struthers A.D., MacDonald T.M. Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 71(4): 600–7. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03887.x
81. Becker M.A., Fitz-Patrick D., Choi H.K., Dalbeth N., Storgard C., Cravets M. et al. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The LASSO study. *Semin. Arthritis Rheum.* 2015; 45(2): 174–83. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.005
82. Stamp L.K., Chapman P.T., Barclay M.L., Horne A., Frampton C., Tan P. et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76(9): 1522–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210872
83. Corbett E.J.M., Pentony P., McGill N.W. Achieving serum urate targets in gout: an audit in a gout-oriented rheumatology practice. *Int. J. Rheum. Dis.* 2017; 20(7): 894–7. DOI: 10.1111/1756-185X.13032
84. Елисеев М.С., Желябина О.В., Мукагова М.В., Насонов Е.Л. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1β канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. *Соврем. ревматология.* 2015; 9(2): 16–22. [Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Mukagova M.V., Nasonov E.L. Klinicheskii opyt primeneniya blokatora interleikina 1β kanakinumaba u bol'nykh khronicheskoi tofusnoi podagroi: kupirovanie artrita i profilaktika obostrenii pri naznachenii allopurinola. *Sovrem. revmatologiya.* 2015; 9(2): 16–22. (in Russian)]
85. Jordan K.M., Cameron J.S., Snaith M., Zhang W., Doherty M., Seckl J. et al.; British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group (SGAWG). British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46(8): 1372–4. DOI: 10.1093/rheumatology/kem056a
86. Perez-Ruiz F., Richette P., Stack A., Gurunath R.K. et al. Failure to Reach Serum Urate Target Is Associated with Elevated Mortality in Gout. *Arth. Rheum.* 2018; 70(9): 954–5.
87. Sarawate C.A., Patel P.A., Schumacher H.R., Yang W., Brewer K.K., Bakst A.W. Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data. *J. Clin. Rheumatol.* 2006; 12(2): 61–5. DOI: 10.1097/01.rhu.0000209882.50228.9f
88. Perez-Ruiz F., Calabozo M., Pijuan J.I., Herrero-Beites A.M., Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum.* 2002; 47(4): 356–60. DOI: 10.1002/art.10511
89. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Денисов И.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). *Терапевт. арх.* 2015; 87(5): 10–5. [Eliseev M.S., Barskova V.G., Denisov I.S. Dinamika klinicheskikh proyavlenii podagry u muzhchin (dannye 7-letnego retrospektivnogo nablyudeniya). *Terapevt. arkh.* 2015; 87(5): 10–5. (in Russian)]
90. Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? *Free Radic. Biol. Med.* 2002; 33(6): 774–97.
91. Berry C.E., Hare J.M. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J. Physiol.* 2004; 555(Pt. 3): 589–606. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.055913
92. Gliozzi M., Malara N., Muscoli S., Mollace V. The treatment of hyperuricemia. *Int. J. Cardiol.* 2016; 213: 23–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.087
93. Chen J.H., Lan J.L., Cheng C.F., Liang W.M., Lin H.Y., Tsay G.J. et al. Effect of Urate-lowering Therapy on the Risk of Cardiovascular Disease and All-cause Mortality in Patients with Gout: A Case-matched Cohort Study. *J. Rheumatol.* 2015; 42(9): 1694–701. DOI: 10.3899/jrheum.141542
94. Thanassoulis G., Brophy J.M., Richard H., Pilote L. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170(15): 1358–64. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.198
95. Levy G., Shi J.M., Cheetham T.C., Rashid N. Urate-Lowering Therapy in Moderate to Severe Chronic Kidney Disease. *Perm. J.* 2018; 22: 17–142. DOI: 10.7812/TPP/17-142
96. Kanji T., Gandhi M., Clase C.M., 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
97. Goicoechea M., Garcia de Vinuesa S., Verdalles U., Verde E., Macias N., Santos A. et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2015; 65(4): 543–9. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.11.016
98. Feig D.I., Soletsky B., Johnson R.J. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA.* 2008; 300(8): 924–32. DOI: 10.1001/jama.300.8.924
99. Beattie C.J., Fulton R.L., Higgins P., Padmanabhan S., McCallum L., Walters M.R. 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
100. Qu L.H., Jiang H., Chen J.H. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Ann. Med.* 2017; 49(2): 142–56. DOI: 10.1080/07853890.2016.1243803
101. Castelli P., Condemi A.M., Brambillasca C., Fundarò P., Botta M., Lemma M. et al. Improvement of cardiac function by allopurinol in patients undergoing cardiac surgery. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995; 25(1): 119–25.
102. Noman A., Ang D.S., Ogston S., Lang C.C., Struthers A.D. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet.* 2010; 375(9732): 2161–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60391-1
103. de Abajo F.J., Gil M.J., Rodriguez A., Garcia-Poza P., Alvarez A., Bryant V. et al. Allopurinol use and risk of non-fatal acute myocardial infarction. *Heart.* 2015; 101(9): 679–85. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306670
104. Grimaldi-Bensouda L., Alperovitch A., Aubrun E., Danchin N., Rossignol M., Abenham L. et al.; PGRx MI Group. Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74(5): 836–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202972
105. Rekhraj S., Gandy S.J., Szejewski B.R., Nadir M.A., Noman A., Houston J.G. et al. High-dose allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischemic heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61(9): 926–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.066
106. Larsen K.S., Pottgård A., Lindgaard H.M., Hallas J. Effect of Allopurinol on Cardiovascular Outcomes in Hyperuricemic Patients: A Cohort Study. *Am. J. Med.* 2016; 129(3): 299–306.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.11.003
107. Lai S.-W., Lin C.-L., Liao K.-F. J. Case-control study examining the association between allopurinol use and ischemic cerebrovascular disease. *Investig. Med.* 2019; 67(1): 48–51. 2018; 0: 1–4.
108. Higgins P., Walters M.R., Murray H.M., McArthur K., McConnachie A., Lees K.R. et al. Allopurinol reduces brachial and central blood pressure, and carotid intima-media thickness progression after ischaemic stroke and transient ischaemic attack: a randomised controlled trial. *Heart.* 2014; 100(14): 1085–92. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305683
109. MacIsaac R.L., Salatzki J., Higgins P., Walters M.R., Padmanabhan S., Dominiczak A.F. et al. Allopurinol and Cardiovascular Outcomes in Adults With Hypertension. *Hypertension.* 2016; 67(3): 535–40. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06344