

# Ингибиторы ксантиноксидазы при асимптоматической гиперурикемии

Желябина О.В., Елисеев М.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Асимптоматическая гиперурикемия (АГУ) — состояние, при котором концентрация мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови повышена ( $>420$  мкмоль/л у мужчин или  $>360$  мкмоль/л у женщин) и отсутствуют признаки образования кристаллов уратов. В последние десятилетия распространенность АГУ в мире увеличивается: ее выявляют примерно у каждого 5-го жителя Земли. У 10% взрослых людей гиперурикемия (ГУ) возникает хотя бы раз в жизни. В процессе эволюции ГУ была полезна, она способствовала интеллектуальному развитию человека, благодаря активизации нейростимулирующих рецепторов аденозина, и его выживанию в условиях холода и голода. Однако в последние десятилетия обсуждается скорее негативная роль МК в генезе различных обменных нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), болезней почек. Ассоциация повышенного уровня МК почти со всеми факторами риска ССЗ затрудняет ответ на вопрос, играет ли МК причинную роль в развитии болезней сердца, почек, нарушений углеводного обмена или же является только маркером их повышенного риска?

Следует ли лечить ГУ, не осложненную поражением суставов, мочекаменной болезнью или мочеислой нефропатией, — еще один вопрос, который активно обсуждается в настоящее время. И хотя рутинная профилактическая уратснижающая терапия не показана в подавляющем большинстве случаев АГУ, появляется все больше данных о необходимости такой коррекции у некоторых групп пациентов. Применение ингибиторов ксантиноксидазы (КСО) в ряде исследований сопровождалось снижением риска развития ССЗ, улучшением функции почек. В эпидемиологических исследованиях также установлена достоверная положительная корреляция концентрации МК в сыворотке крови с ожирением, дислипидемией, инсулинорезистентностью, цереброваскулярными и периферическими сосудистыми заболеваниями. Необходимы дальнейшие исследования, посвященные изучению влияния снижения уровня МК, а также терапии ингибиторами КСО на прогрессирование различных заболеваний.

**Ключевые слова:** ингибиторы ксантиноксидазы; асимптоматическая гиперурикемия; обменные нарушения.

**Контакты:** Ольга Владимировна Желябина; [olga-sheliabina@mail.ru](mailto:olga-sheliabina@mail.ru)

**Для ссылки:** Желябина ОВ, Елисеев МС. Ингибиторы ксантиноксидазы при асимптоматической гиперурикемии. Современная ревматология. 2019;13(4):137–142.

## *Xanthine oxidase inhibitors in asymptomatic hyperuricemia*

*Zhelyabina O.V., Eliseev M.S.*

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Asymptomatic hyperuricemia (AHU) is a condition, in which the serum concentration of uric acid (UA) is increased ( $>420$   $\mu\text{mol/l}$  in men or  $>360$   $\mu\text{mol/l}$  in women) and there are no signs of the formation of urate crystals. The worldwide prevalence rate of AHU has been on the increase in recent decades: it has been detected in approximately every five inhabitants of the Earth. In 10% of adults, hyperuricemia (HU) occurs at least once in a lifetime. In the process of evolution, HU has been useful; it has contributed to the intellectual development of man, owing to the activation of neurostimulating adenosine receptors, and to his survival under cold and hunger conditions. However, the negative role of UA in the genesis of different metabolic disorders, cardiovascular diseases (CVD), and kidney diseases has been discussed in recent decades. The association of elevated UA levels with almost all CVD risk factors makes it difficult to answer the question of whether UA plays a causative role in the development of heart disease, kidney disease, or carbohydrate metabolism disorders, or it is only a marker for their increased risk.

Whether HU that is uncomplicated by joint damage, urolithiasis, or urate nephropathy should be treated is another question that is currently being actively discussed. Although the routine prophylactic urate-lowering therapy is not indicated in the vast majority of cases of AHU, there is growing evidence that this correction is necessary in some groups of patients. The use of xanthine oxidase (XO) inhibitors in a number of trials was accompanied by a reduction in the risk of CVD and by an improvement in renal function. Epidemiological studies have also established that there is a significant positive correlation of the serum concentration of UA with obesity, dyslipidemia, insulin resistance, and cerebrovascular and peripheral vascular diseases. Further investigations are needed to study the impact of lowering UA levels and that of therapy with XO inhibitors on the progression of different diseases.

**Keywords:** xanthine oxidase inhibitors; gout; asymptomatic hyperuricemia; metabolic disorders.

**Contact:** Olga Vladimirovna Zhelyabina; [olga-sheliabina@mail.ru](mailto:olga-sheliabina@mail.ru)

**For reference:** Zhelyabina OV, Eliseev MS. Xanthine oxidase inhibitors in asymptomatic hyperuricemia. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4): 137–142.

**DOI:** 10.14412/1996-7012-2019-4-137-142

Гиперурикемия (ГУ) представляет собой увеличение концентрации мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови  $>420$  мкмоль/л у мужчин или  $>360$  мкмоль/л у женщин и является распространенной биохимической аномалией. Она отражает перенасыщение внеклеточной жидкости уратами, концентрация которых превышает предел их растворимости (около 6,8 мг/дл, или 400 мкмоль/л), что предрасполагает к формированию кристаллов МК, развитию подагры, мочекаменной болезни (МКБ) и других заболеваний.

В последние десятилетия существенно возросла распространенность асимптоматической гиперурикемии (АГУ), которую определяют как повышенный уровень МК сыворотки в отсутствие клинических проявлений. В разных странах она колеблется от 2,6 до 36%, нарастая с возрастом. Например, в материковом Китае этот показатель составляет 13,3% (19,4% у мужчин и 7,9% у женщин) [1], в США – 21,2% у мужчин и 21,6% у женщин [2], в Японии – 25,8% в целом, 34,5% у мужчин и 11,6% у женщин [3]. Согласно данным, опубликованным в PLoS ONE (Public Library of Science) [4], АГУ выявляется у 6–8% здоровых взрослых, у каждого третьего взрослого с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) или несколькими факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В некоторых социальных группах ГУ встречается часто и в молодом возрасте: например, ГУ выявлялась у 306 (14,2%) из 2148 профессиональных спортсменов (представлявших различные виды спорта), средний возраст которых был менее 25 лет [5]. По данным R. Hidalgo и соавт. [6], ГУ ( $>420$  мкмоль/л) определялась у 14% молодых футболистов (15–20 лет). Выше популяционной оказалась частота ГУ и у молодых мужчин-бейсболистов Тайваня [7].

Повышение частоты ГУ в общей популяции может быть обусловлено изменением образа жизни (высококалорийная пища, гиподинамия, возросшее потребление фруктозы), резко возрастающей распространенностью ожирения и других компонентов метаболического синдрома (МС), увеличением продолжительности жизни.

#### МК и ее значение для человека

Ураты являются конечным продуктом катаболизма пуринов; как эндогенные, так и экзогенные пурины катаболизируются до МК с участием ксантиноксидазы (КСО) [8]. В крови более 90% МК существует в виде урата (ионизированной формы), 3/4 ее выделяется почками, остатки выводятся через кишечник [9]. Почти вся выделенная МК реабсорбируется из проксимальных канальцев, ее количество в организме находится на постоянном уровне за счет сбалансированных процессов производства и элиминации. Растворимость МК зависит от pH и температуры. В физиологических условиях МК, которая присутствует в крови в виде урата натрия, самопроизвольно кристаллизуется при увеличении ее концентрации  $>6,8$  мг/дл [10]. Ураты выполняют важные физиологические функции: влияют на центральную нервную, сердечно-сосудистую системы, почки, участвуют во многих обменных процессах. МК способствует активации Т-клеток в ответ на антигены и стимулирует иммунные реакции. В процессе эволюции ГУ содействовала интеллектуальному развитию человека благодаря активации нейростимулирующих рецепторов аденозина. В настоящее время у индивидов с низким уровнем МК чаще развиваются нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона [11, 12], болезнь Альцгеймера [13–14],

рассеянный склероз [15–16] и болезнь Гентингтона [17]. Более того, МК является ключевым антиоксидантом в плазме и при нормальной концентрации может вносить вклад в увеличение продолжительности жизни, предотвращая связанный со старением окислительный стресс [18].

МК существенным образом воздействует на все виды обмена. ГУ способствует возникновению инсулинорезистентности, сопровождающейся повышением уровня глюкозы в крови, что стимулирует умственную деятельность, обеспечивает формирование в организме запасов гликогена и липидов. Она влияет на обмен катехоламинов, вызывая повышение артериального давления (АД), что в условиях нехватки натрия является важным механизмом поддержания жизненно важных процессов. Однако те факторы, которые давали преимущество в ходе эволюции, создают проблемы для современного человека, приводя к развитию АГ, атеросклероза и хронической болезни почек (ХБП).

Образование микрокристаллов у лиц с высокой концентрацией МК в сыворотке крови сопровождается воспалительным повреждением тканей суставов и почек, стимулируя синтез воспалительных цитокинов [19]. Избыток МК в сосудистых гладкомышечных клетках и адипоцитах оказывает на них патологическое влияние, ингибируя выработку оксида азота [20–21]. Повышенный уровень МК связан с увеличением активности КСО – одного из самых мощных генераторов свободных радикалов в организме человека – и за счет активации перекисного окисления липидов может способствовать прямому повреждению мембранных и сосудистых структур, окислительному стрессу и снижению содержания оксида азота. Кроме того, повышенный уровень МК запускает сосудистые воспалительные процессы и стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, что также может вызывать развитие атеросклероза [22].

Таким образом, в условиях нормоурикемии МК обладает антиоксидантными и нейропротективными свойствами, тогда как ГУ является независимым ФР ССЗ, ХБП, нарушенный углеводного и жирового обмена.

В ряде работ показано, что ГУ ассоциирована с повышенным риском развития АГ, не зависящим от традиционных ФР [23, 24]. Отмечено, что этот риск более выражен у молодых людей и женщин [25]. МК ингибирует синтез мощного вазодилатора оксида азота, индуцирует пролиферацию гладкомышечных клеток и стимулирует синтез тромбоцитарного фактора роста, вызывающего артериальную вазоконстрикцию. Растворимые ураты непосредственно стимулируют ренин-ангиотензиновую систему, обуславливая возникновение воспалительных изменений в паренхиме почки, способствующих формированию АГ. ГУ предшествовала развитию АГ почти у 90% вновь выявленных подростков с повышением АД, а снижение уровня МК при назначении ингибиторов КСО, напротив, приводило к коррекции АД у молодых пациентов [26]. В то же время роль МК в развитии АГ у пожилых людей не столь очевидна – у взрослых пациентов применение ингибиторов КСО сопровождалось лишь небольшим снижением АД [27].

ГУ может вызывать развитие инсулинорезистентности в жировых клетках, что потенциально является ФР развития сахарного диабета (СД) и МС [28, 29].

Результаты многих работ указывают, что ГУ может повышать риск развития ССЗ [30, 31], хотя в части исследований такой ассоциации не наблюдалось [32–34].

ГУ часто встречается при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и является предиктором увеличения заболеваемости и смертности у таких пациентов [35]. Доказано, что как МК, так и ферменты, участвующие в ее обмене, обладают патологическим влиянием на развитие и прогрессирование ХСН как из-за увеличения продукции МК, так и за счет уменьшения ее экскреции.

Аналогичные механизмы опосредуют и ухудшение функции почек у пациентов с ГУ [36]. Повышенный сывороточный уровень МК может вызывать или усугублять ХБП [37]. Так, при уровне МК  $>9$  мг/дл (540 мкмоль/л) риск развития заболевания почек в 3 раза выше, чем при нормальном содержании МК [38]. В нескольких схожих исследованиях также отмечена обратная зависимость между уровнем МК и функцией почек [39–41].

Поскольку специфический рецептор КСО присутствует в кардиомиоцитах, индуцированный КСО окислительный стресс может ингибировать высвобождение оксида азота и вызывать миокардиальную сократительную дисфункцию [42], а ингибирование КСО способно уменьшать окислительное повреждение кардиомиоцитов, и не исключено, что оно положительно влияет на сердечную дисфункцию и даже сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ГУ [43].

В эпидемиологических исследованиях также установлена положительная корреляция концентрации МК в сыворотке с ожирением, дислипидемией, резистентностью к инсулину, цереброваскулярными и периферическими сосудистыми заболеваниями [44]. ГУ независимо связана с кальцификацией коронарных артерий в отсутствие явных признаков ишемической болезни сердца [45]. По данным V. Whole и соавт. [46], увеличение концентрации сывороточной МК на 1 мг/дл увеличивает риск развития СД на 20%.

#### Фармакотерапия АГУ

Представляет интерес оценка роли медикаментозной коррекции уровня МК для предотвращения прогрессирования указанных выше заболеваний.

Хотя часто для контроля АГУ бывает достаточно модификации образа жизни, диеты и выполнения физических упражнений, эти меры позволяют добиться в среднем лишь 10–15% снижения сывороточного уровня МК и далеко не всегда приводят к достижению целевых уровней МК сыворотки [41]. Фармакотерапия АГУ при отсутствии признаков формирования кристаллов моноурата натрия (МУН) остается предметом дискуссий [47].

Кристаллизация МУН в тканях вызывает развитие в них воспаления даже у тех пациентов, которые не имели и, возможно, не будут иметь острых приступов подагры. Именно у них в первую очередь и обсуждается медикаментозное лечение ГУ при неэффективности других мер. Так, в небольшом экспериментальном исследовании у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском при терапии ингибитором КСО фебуксостатом был впервые описан противовоспалительный эффект наряду с улучшением эндотелиальной функции [48].

Проблема АГУ обсуждается в медицинской литературе с 70-х годов прошлого столетия. Сообщалось о преимуществах лекарственной профилактики подагры, МКБ и других заболеваний вскоре после регистрации аллопуринола, первого ингибитора КСО, который начали использовать для лечения подагры и АГУ около 50 лет назад [49]. Тем не ме-

нее относительно недавно стали появляться данные о том, что снижение уровня МК сыворотки и ингибирование КСО при проведении уратснижающей терапии уменьшают концентрацию натрийуретического пептида, способствуют улучшению функции почек [50, 51].

D. Sica и соавт. [39], учитывая описанные патологические эффекты ГУ, а также то, что контроль АГУ может замедлить прогрессирование ХБП, в течение 6 мес проводили лечение 45 пациентов с III и IV стадиями ХБП фебуксостатом в дозе 40 мг/сут, а 48 пациентов получали плацебо. Назначение фебуксостата замедлило снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при III и IV стадиях ХБП по сравнению с плацебо.

В одноцентровом проспективном когортном исследовании китайским пациентам с III–V стадиями ХБП и ГУ, которым не проводили заместительную почечную терапию, был назначен фебуксостат ( $n=109$ ) или аллопуринол ( $n=87$ ). Период наблюдения составил 6 мес. При использовании фебуксостата отмечалось значимое снижение уровня МК, причем более выраженное, чем при назначении аллопуринола. Кроме того, в группе фебуксостата наблюдалось существенное улучшение функции почек (повышение СКФ и снижение протеинурии), что свидетельствует о его нефропротективных свойствах [52]. Похожие результаты получены в исследовании X. Liu и соавт. [53].

Накапливаются данные и о том, что коррекция уровня МК может оказывать благоприятное влияние на некоторые показатели сердечно-сосудистой системы. L. Gunawardhana и соавт. [54] провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором оценивалось влияние ингибитора КСО фебуксостата на АД у лиц с АГ и ГУ (сывороточная концентрация МК  $\geq 420$  мкмоль/л, или  $\geq 7,0$  мг/дл). Авторы продемонстрировали, что назначение фебуксостата пациентам с ГУ и нормальной функцией почек может способствовать снижению АД, однако у лиц с нарушенной функцией почек динамика показателей АД не была существенной.

Принимая во внимание дискуссию, развернувшуюся после получения предварительных результатов исследования CARES, которые продемонстрировали лучший профиль сердечно-сосудистой безопасности аллопуринола, чем фебуксостата, но были крайне скептически оценены многими исследователями [55–57], интересными представляются данные C.W. Liu и соавт. [58]. Целью этого анализа была оценка влияния фебуксостата и аллопуринола на смертность пациентов с ГУ от всех причин, на сердечно-сосудистую смертность, частоту любых серьезных неблагоприятных реакций (НР) или кожных НР, а также на комбинированную клиническую чистую выгоду, включающую смертность и кожные НР в заранее определенных подгруппах. Метаанализ охватывал 13 РКИ ( $n=13\,539$ ). Фебуксостат по сравнению с аллопуринолом не ассоциировался с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности в общей популяции (отношение шансов, ОШ 0,72; 95% доверительный интервал, ДИ 0,24–2,13;  $p=0,55$ ). Кроме того, пациенты, получавшие фебуксостат, имели значительно меньше тяжелых, включая фатальные, кожных реакций, чем те, кто получал аллопуринол (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,30–0,85;  $p=0,01$ ).

В наблюдательном исследовании 255 пожилых пациентов A.F.G. Cicero и соавт. [35] сравнивали влияние терапии аллопуринолом и фебуксостатом на сердечно-сосудистую смертность у пациентов с легкой и умеренной ХСН в услови-

ях клинической практики. При более чем 5-летнем наблюдении у пациентов, получавших фебуксостат, отмечалась лучшая кумулятивная сердечно-сосудистая выживаемость, чем при использовании аллопуринола. Результаты исследования позволяют предположить, что оба препарата могут способствовать снижению сердечно-сосудистой смертности и что применение фебуксостата может оказывать более благоприятное влияние на прогноз у пациентов с ХСН.

В последнее время все чаще поднимается вопрос об обязательном назначении лекарственной терапии АГУ, которая в некоторых странах уже включена в действующие рекомендации. Например, в Японии ингибиторы КСО используются для профилактики подагры, АГ, ХБП [59].

#### Абсолютные показания к уратснижающей терапии при АГУ

Если стратегия лекарственной терапии АГУ в целом пока только формируется, в ряде случаев отсутствие такой терапии следует считать грубой ошибкой. Есть ситуации, в которых медикаментозная терапия необходима пациентам с повышенным уровнем МК, даже если у них нет соответствующей клинической симптоматики.

Фармакотерапия оправдана для предотвращения нефропатии у пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих лучевую или химиотерапию. МК может индуцировать острое повреждение почек вследствие не только внутривисочечной кристаллизации, но и кристалл-независимых механизмов, таких как сужение почечных сосудов, нарушение ауторегуляции, снижение почечного кровотока, окисление и воспаление [60, 61]. Профилактическая терапия при риске развития уратной нефропатии включает внутривенную гидратацию и назначение ингибиторов КСО [62].

В настоящее время появилась возможность выбора конкретного препарата у таких пациентов. В многоцентровом двойном слепом сравнительном исследовании пациенты с гематологическими злокачественными заболеваниями средней и высокой степени риска были рандомизированы для получения фебуксостата или аллопуринола; лечение начинали за 2 дня до проведения индукционной химиотерапии и продолжали в течение 7–9 дней. Основной целью исследования было сравнение эффективности фебуксостата и аллопуринола в отношении контроля уровня МК и сохранения функции почек. Фебуксостат в фиксированной дозе показал значительное превосходство над аллопуринолом в отношении контроля уровня МК сыворотки при сопоставимом профиле безопасности и влиянии на функцию почек [63].

Еще одна группа пациентов, у которых проводится медикаментозная коррекция уровня МК, — родственники больных с наследственным недостатком ферментов гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (синдромы Ле-

ша—Нихена и Келли—Зигмиллера), глюкозо-6-фосфатазы или фруктозо-1-фосфатаальдозазы, вызывающим перепроизводство МК. ГУ в таких случаях обычно удается хорошо контролировать при назначении ингибиторов КСО [64].

Родственники пациента с подагрой должны быть обследованы для выявления увеличения экскреции МК с мочой. Уровень МК >1100 мг/сут в моче ассоциируется с 50% риском МКБ. И если с помощью диеты не удается снизить экскрецию МК в моче до ≤1000 мг/сут, следует использовать ингибиторы КСО. Доза препаратов должна быть скорректирована для достижения уровня МК в моче <800 мг/сут [65].

Лекарственная терапия ГУ, независимо от немедикаментозных методов, обязательна также у пациентов с устойчиво очень высоким уровнем МК. Уровень МК >13 мг/дл (780 мкмоль/л) у мужчин и 10 мг/дл (600 мкмоль/л) у женщин сопряжен с нефротоксическим риском и требует медикаментозного вмешательства [66]. R. Obermaier и соавт. [37] установили, что нефротоксический риск выше в 3 раза уже при уровне МК >9 мг/дл (540 мкмоль/л) по сравнению с таковым при нормальной концентрации уратов в сыворотке.

Ключевым ограничением многих наблюдательных исследований, в которых изучалась роль уратов при «неподагрических» заболеваниях, является то, что в них использованы различные определения ГУ (часто основанные на специфичных для изучаемой популяции нормальных показателях сывороточного уровня МК вместо конкретного порогового значения), поэтому неясно, существует ли точный критерий повышенного риска конкретного заболевания. Так, результаты большинства наблюдательных исследований показывают, что увеличение риска развития «неподагрических» заболеваний возможно при концентрации МК в сыворотке крови даже ниже уровня, связанного с риском развития подагры. Эти выводы имеют важное значение для определения порогового уровня МК, при котором следует начинать лечение АГУ, и целевых показателей терапии [67].

Еще одной проблемой является весьма ограниченный выбор лекарственной терапии ГУ. Так, в Российской Федерации, в отличие от многих стран мира, урикозурические препараты недоступны, и при неэффективности или наличии противопоказаний к терапии аллопуринолом единственным препаратом выбора является фебуксостат, в том числе зарегистрированный в 2018 г. препарат Азурикс (Alium).

#### Заключение

Таким образом, следует констатировать, что лекарственная терапия АГУ представляется весьма перспективной, тем не менее необходимы дальнейшие исследования, которые позволят уточнить, у каких пациентов фармакотерапия будет наиболее эффективной и каков идеальный уровень МК, к которому нужно стремиться [68].

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Uaratanawong S, Suraamornkul S, Angkeaw S, et al. Prevalence of hyperuricemia in Bangkok population. *Clin Rheumatol*. 2011 Jul;30(7):887-93. doi: 10.1007/s10067-011-1699-0. Epub 2011 Feb 8.
2. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011 Oct;63(10):3136-41. doi: 10.1002/art.30520.
3. Nagahama K, Iseki K, Inoue T, et al. Hyperuricemia and cardiovascular risk factor clustering in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res*. 2004 Apr;27(4):227-33. doi: 10.1291/hypres.27.227.
4. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER, et al. Dose-response association of uncontrolled blood pressure and cardiovascular disease risk factors with hyperuricemia and gout. *PLoS One*. 2013;8(2):e56546. doi: 10.1371/journal.pone.0056546. Epub 2013 Feb 27.
5. Елисеев МС, Выходец ИТ, Круглова ИВ

## ОБЗОРЫ

- и др. Распространенность гиперурикемии у профессиональных спортсменов и ее роль в генезе различных патологических состояний и обменных нарушений. Современная ревматология. 2018;12(3):82-8. [Eliseev MS, Vykhodets IT, Kruglova IV, et al. Prevalence of hyperuricemia in professional athletes and its role in the genesis of various pathological conditions and metabolic disturbances. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3): 82-8. (In Russ.]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-82-88.
6. Hidalgo у Teran Elizondo R, Martin Bermudo FM, Penalzoza Mendez R, et al. Nutritional intake and nutritional status in elite Mexican teenagers soccer players of different ages. *Nutr Hosp*. 2015; 32(4):1735-43. doi: 10.3305/nh.2015.32.4.8788.
7. Lin WL, Yen KT, Chang CK. High Prevalence of Hyperuricemia in Taiwanese Professional and Collegiate Athletes. *J Clin Rheumatol*. 2006; 12(3):159-60.
8. Johnson RJ, Rideout BA. Uric acid and diet – insights into the epidemic of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2004 Mar 11; 350(11):1071-3.
9. Jalal DI, Chonchol M, Chen W, Targher G. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013 Jan;61(1): 134-46. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.021. Epub 2012 Oct 9.
10. Kushiyama A, Nakatsu Y, Matsunaga Y, et al. Role of uric acid metabolism-related inflammation in the pathogenesis of metabolic syndrome components such as atherosclerosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:8603164. doi: 10.1155/2016/8603164. Epub 2016 Dec 14.
11. Alonso A, Rodriguez LA, Logroscino G, et al. Gout and risk of Parkinson disease: a prospective study. *Neurology*. 2007 Oct 23; 69(17):1696-700.
12. Shen C, Guo Y, Luo W, et al. Serum urate and the risk of Parkinson's disease: results from a meta-analysis. *Can J Neurol Sci*. 2013; 40:73-79.
13. Euser SM, Hofman A, Westendorp RG, et al. Serum uric acid and cognitive function and dementia. *Brain*. 2009 Feb;132(Pt 2):377-82. doi: 10.1093/brain/awn316. Epub 2008 Nov 26.
14. Lu N, Dubreuil M, Zhang Y, et al Gout and the risk of Alzheimer's disease: a population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):547-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206917. Epub 2015 Mar 4.
15. Guerrero AL, Gutierrez F, Iglesias F, et al. Serum uric acid levels in multiple sclerosis patients inversely correlate with disability. *Neurol Sci*. 2011 Apr;32(2):347-50. doi: 10.1007/s10072-011-0488-5. Epub 2011 Feb 16.
16. Moccia M, Lanzillo R, Costabile T, et al Uric acid in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 2-year longitudinal study. *J Neurol*. 2015;262(4):961-7. doi: 10.1007/s00415-015-7666-y. Epub 2015 Feb 12.
17. Auinger P, Kiebertz K, McDermott MP. The relationship between uric acid levels and Huntington's disease progression. *Mov Disord*. 2010 Jan 30;25(2):224-8. doi: 10.1002/mds.22907.
18. Hershfield MS, Roberts LJ<sup>2nd</sup>, Ganson NJ, et al Treating gout with pegloticase, a PEGylated urate oxidase, provides insight into the importance of uric acid as an antioxidant in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Aug 10; 107(32):14351-6. doi: 10.1073/pnas.1001072107. Epub 2010 Jul 26.
19. Chen CJ, Shi Y, Hearn A, et al. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *J Clin Invest*. 2006 Aug;116(8):2262-71.
20. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, et al. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/ nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007 Aug;293(2):C584-96. Epub 2007 Apr 11.
21. Kang DH, Park SK, Lee IK, et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Dec;16(12):3553-62. Epub 2005 Oct 26.
22. Johnson RJ, Kang DH, Kivlighn S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003 Jun;41(6): 1183-90. Epub 2003 Apr 21.
23. Wang J, Qin T, Chen J, et al Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014 Dec 1;9(12):e114259. doi: 10.1371/journal.pone.0114259. eCollection 2014.
24. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jan;63(1):102-10. doi: 10.1002/acr.20344.
25. Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension*. 2005 Jan; 45(1):28-33. Epub 2004 Nov 29.
26. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003 Sep;42(3):247-52. Epub 2003 Aug 4.
27. Beattie CJ, Fulton RL, Higgins P. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension. *Hypertension*. 2014 Nov;64(5):1102-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03953. Epub 2014 Aug 18.
28. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, et al Serum uric acid and the risk of developing hypertension and impaired fasting glucose or type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol*. 2003;18(6):523-30.
29. Baldwin W, McRae S, Marek G, 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 Apr;60(4):1258-69. doi: 10.2337/db10-0916. Epub 2011 Feb 23.
30. Kim SY, Guevara JP, Mi Kim K, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Feb;62(2): 170-80. doi: 10.1002/acr.20065.
31. Zuo T, Liu X, Jiang L. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Oct 28;16(1):207. doi: 10.1186/s12872-016-0379-z.
32. Kuo CF, Yu KH, See LC, et al. Risk of myocardial infarction among patients with gout: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jan;52(1):111-7. doi: 10.1093/rheumatology/kes169. Epub 2012 Jul 10.
33. Palmer TM, Nordestgaard BG, Benn M. Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ*. 2013 Jul 18;347:f4262. doi: 10.1136/bmj.f4262.
34. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001 Nov;38(5):1101-6.
35. Cicero AFG, Cosentino ER, Kuwabara M, et al. Effects of allopurinol and febuxostat on cardiovascular mortality in elderly heart failure patients. *Intern Emerg Med*. 2019 Sep; 14(6):949-956. doi: 10.1007/s11739-019-02070-y. Epub 2019 Mar 12.
36. Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, et al. Hypothesis: uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int*. 2004 Jul;66(1):281-7.
37. Obermayr R, Temmi C, Gutjahr G, et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Dec; 19(12):2407-13. doi: 10.1681/ASN.2008010080. Epub 2008 Sep 17.
38. Weiner D, Tighiouart H, Elsayed E, et al. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Jun; 19(6):1204-11. doi: 10.1681/ASN.2007101075. Epub 2008 Mar 12.
39. Sircar D, Chatterjee S, Wikholm 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 Dec;66(6):945-50. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017. Epub 2015 Jul 30.
40. Reuss-Borst MA. Hyperuricemia. When and how to treat?. *Internist (Berl)*. 2016 Feb; 57(2):194-201. doi: 10.1007/s00108-015-0001-y.
41. Beyl RN Jr, Hughes L, Morgan S. Update on Importance of Diet in Gout. *Am J Med*. 2016 Nov;129(11):1153-1158. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.06.040. Epub 2016 Jul 22.
42. Tziomalos K, Hare JM. Role of xanthine

## О Б З О Р Ы

- oxidoreductase in cardiac nitroso-redox imbalance. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009 Jan 1;14:237-62.
43. Bredemeier M, Lopes LM, Eisenreich MA, et al. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 Feb 7;18(1):24. doi: 10.1186/s12872-018-0757-9.
44. Becker MA, Jolly M. Hyperuricemia and associated diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006 May;32(2):275-93, v-vi.
45. Kim H, Seok-hyung K, Choi AR. Asymptomatic hyperuricemia is independently associated with coronary artery calcification in the absence of overt coronary artery disease: a single-center cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr;96(14):e6565. doi: 10.1097/MD.0000000000006565.
46. Bhole V, Choi JW, Kim SW, et al. Serum uric acid and the risk of type 2 diabetes: a prospective study. *Am J Med*. 2010 Oct;123(10):957-61. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.03.027.
47. Reuss-Borst MA. Hyperuricemia. When and how to treat? *Internist (Berl)*. 2016 Feb;57(2):194-201. doi: 10.1007/s00108-015-0001-y.
48. Tausche AK, Christoph M, Forkmann M, et al. As compared to allopurinol, urate-lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout. *Rheumatol Int*. 2014 Jan;34(1):101-9. doi: 10.1007/s00296-013-2857-2. Epub 2013 Sep 12.
49. Fessel W, Siegelau A, Johnson E. Correlates and consequences of asymptomatic hyperuricemia. *Arch Intern Med*. 1973 Jul;132(1):44-54.
50. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Aug;5(8):1388-93. doi: 10.2215/CJN.01580210. Epub 2010 Jun 10.
51. Stamp L, Dalbeth N. Urate lowering therapy for asymptomatic hyperuricemia. A need for caution. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Feb;46(4):457-464. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.07.015. Epub 2016 Jul 28.
52. Sezai A, Soma M, Nakata K, et al. Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients with chronic kidney disease (NU-FLASH trial for CKD). *J Cardiol*. 2015 Oct;66(4):298-303. doi: 10.1016/j.jcc.2014.12.017. Epub 2015 Jan 31.
53. Liu X, Wang H, Ma R, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat versus allopurinol in Chinese patients with asymptomatic hyperuricemia and with chronic kidney disease stages 3-5. *Clin Exp Nephrol*. 2019 Mar;23(3):362-370. doi: 10.1007/s10157-018-1652-5. Epub 2018 Oct 5.
54. Gunawardhana L, McLean L, Punzi HA, et al. Effect of Febuxostat on Ambulatory Blood Pressure in Subjects With Hyperuricemia and Hypertension: A Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov 4;6(11). pii: e006683. doi: 10.1161/JAHA.117.006683.
55. Choi H, Neogi T, Stamp L, et al. Implications of the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities (CARES) trial and associated FDA public safety alert. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Nov;70(11):1702-1709. doi: 10.1002/art.40583.
56. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63. doi: 10.1186/ar2978. Epub 2010 Apr 6.
57. Елисеев М.С. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. Современная ревматология. 2018;12(4):42-46. [Eliiseev MS. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):42-46. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-42-46.
58. Liu CW, Chang WC, Lee CC, et al. The net clinical benefits of febuxostat versus allopurinol in patients with gout or asymptomatic hyperuricemia – A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019 Oct;29(10):1011-1022. doi: 10.1016/j.numecd.2019.06.016. Epub 2019 Jun 24.
59. Yamanaka H. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2011 Dec;30(12):1018-29. doi: 10.1080/15257770.2011.596496.
60. Shimada M, Johnson RJ, May WS Jr, et al. A novel role for uric acid in acute kidney injury associated with tumour lysis syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Oct;24(10):2960-4. doi: 10.1093/ndt/gfp330. Epub 2009 Jul 6.
61. Ejaz AA, Mu W, Kang DH, et al. Could uric acid have a role in acute renal failure? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Jan;2(1):16-21. Epub 2006 Dec 6.
62. Arrambide K, Toto RD. Tumor lysis syndrome. *Semin Nephrol*. 1993 May;13(3):273-80.
63. Jaha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol*. 2001 Oct;38(4 Suppl 10):4-8.
64. Spina M, Nagy Z, Ribera JM, et al. FLORENCE: a randomized, double-blind, phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic malignancies at intermediate to high TLS risk. *Ann Oncol*. 2015 Oct;26(10):2155-61. doi: 10.1093/annonc/mdv317. Epub 2015 Jul 27.
65. Seifert R. Towards rational drug treatment of Lesch-Nyhan. *Mol Genet Metab*. 2016 Jul;118(3):145-6. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.05.004. Epub 2016 May 9.
66. Levy G, Cheetham TC. Is it time to start treating asymptomatic hyperuricaemia? *Am J Kidney Dis*. 2015 Dec;66(6):933-5. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.09.002.
67. Fessel WJ. Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med*. 1979 Jul;67(1):74-82.
68. Stamp L, Dalbeth N. Urate-lowering therapy for asymptomatic hyperuricaemia: A need for caution. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Feb;46(4):457-464. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.07.015. Epub 2016 Jul 28.
69. Hosoya T, Sasaki T, Ohashi T. Clinical efficacy and safety of topiroxostat in Japanese hyperuricemic patients with or without gout: a randomized, double-blinded, controlled phase 2b study. *Clin Rheumatol*. 2017 Mar;36(3):649-656. doi: 10.1007/s10067-016-3474-8. Epub 2016 Nov 10.

Поступила 23.09.2019

Публикация статьи поддержана «АО «ФП «Оболenskoe» группа компаний Alium». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.