

# Уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида как новый маркер оценки тяжести течения подагры

К.м.н. Е.В. Щемелева, д.м.н. Е.А. Скородумова, д.м.н. Л.П. Пивоварова,  
К.м.н. О.Б. Арискина

ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить взаимосвязи уровня NT-proBNP с течением подагры и ее коморбидными состояниями.

**Материал и методы:** в рамках наблюдательного когортного одноцентрового исследования было обследовано 55 пациентов с подагрой. Оценивали длительность и характер течения заболевания: частоту подагрических приступов в течение последних 12 мес., наличие/отсутствие тофусов. Изучали анамнез, сопутствующую патологию, антропометрические данные. Определяли уровни мочевого кислоты, креатинина в крови, скорость клубочковой фильтрации, рассчитанную по формуле CKD-EPI. По результатам оценки уровня NT-proBNP все пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю (n=27) — с нормальным уровнем NT-proBNP ( $34,2 \pm 10,0$  пг/мл) и 2-ю (n=28) — с повышенным уровнем NT-proBNP ( $1157,4 \pm 186,9$  пг/мл). Группы сравнивали по оцениваемым параметрам.

**Результаты исследования:** средняя длительность заболевания во 2-й группе была выше, чем в 1-й:  $10,6 \pm 1,7$  года против  $5,4 \pm 1,0$  года ( $p=0,013$ ). Также во 2-й группе было значительно больше пациентов с тофусной формой подагры (60,7% и 11,1% соответственно,  $p<0,01$ ) и более частые обострения заболевания: у 38,4% пациентов отмечалось 10 и более приступов за год, в то время как в 1-й группе у 52,1% пациентов зафиксировано от 1 до 3 приступов за тот же период. В целом коморбидность во 2-й группе была выше: чаще ( $p<0,05$ ) имелись в анамнезе ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и фибрилляция предсердий. Средний уровень мочевого кислоты в сыворотке крови достоверно не отличался в двух группах ( $p=0,714$ ). При этом выявлены существенные различия по среднему уровню креатинина и скорости клубочковой фильтрации, которая была ниже ( $p=0,042$ ) во 2-й группе.

**Заключение:** пациенты с подагрой и высокими показателями NT-proBNP в целом характеризуются более тяжелым течением заболевания. У таких больных выше коморбидность и более выраженное поражение функции почек, что также может отягощать течение подагрического артрита. Высокий уровень NT-proBNP можно рассматривать в качестве потенциального маркера неблагоприятного течения подагры.

**Ключевые слова:** подагра, NT-proBNP, мочевого кислота, коморбидность, маркер тяжести течения подагры.

**Для цитирования:** Щемелева Е.В., Скородумова Е.А., Пивоварова Л.П., Арискина О.Б. Уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида как новый маркер оценки тяжести течения подагры. РМЖ. 2022;6:12–16.

## ABSTRACT

The level of the N-terminal fragment of probrain natriuretic peptide as a new marker of gout severity

E.V. Schemeleva, E.A. Skorodumova, L.P. Pivovarova, O.B. Ariskina

St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg

**Aim:** to evaluate the association of the N-terminal fragment of probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentration level with the gout course and its comorbid conditions.

**Patients and Methods:** 55 patients with gout were examined as part of an observational single-center cohort study. The disease duration and progression were evaluated: the gout attack frequency during the last 12 months, the presence / absence of tophi. Anamnesis, concomitant pathology, and anthropometric data were studied. The levels of uric acid, creatinine in the blood, and glomerular filtration rate were calculated using the CKD-EPI equation. According to the results of the evaluation of NT-proBNP level, all patients were divided into 2 groups: group 1 (n=27) with normal levels of NT-proBNP ( $34.2 \pm 10.0$  pg/mL), and group 2 (n=28) with elevated levels of NT-proBNP ( $1157.4 \pm 186.9$  pg/mL). The groups were compared according to the estimated parameters.

**Results:** the average disease duration in group 2 was significantly higher ( $p=0.013$ ) than in group 1:  $10.6 \pm 1.7$  years vs.  $5.4 \pm 1.0$  years. Adding that, there were more patients with tophaceous gout (60.7% and 11.1%, respectively,  $p<0.01$ ) and more common disease exacerbations in the group 2: 38.4% of patients had 10 or more attacks per year, while in the group 1 52.1% of patients recorded from 1 up to 3 attacks in the same period. In general, comorbidity in group 2 was higher: more commonly ( $p<0.05$ ) there was a history of coronary heart disease, myocardial infarction and atrial fibrillation. The average level of serum uric acid did not significantly differ in the two groups ( $p=0.714$ ). At the same time, significant differences were revealed in the average creatinine level and glomerular filtration rate, which was lower ( $p=0.042$ ) in group 2.

**Conclusion:** patients with gout and high level of NT-proBNP are generally characterized by a more severe disease course. In such patients, comorbidity is higher and kidney disease is more significant, which can also aggravate the course of gouty arthritis. A high level of NT-proBNP can be considered as a potential marker of an adverse gout course.

**Keywords:** gout, NT-proBNP, uric acid, comorbidity, gout severity marker.

**For citation:** Schemeleva E.V., Skorodumova E.A., Pivovarova L.P., Ariskina O.B. The level of the N-terminal fragment of probrain natriuretic peptide as a new marker of gout severity. RMJ. 2022;6:12–16.

## ВВЕДЕНИЕ

Использование натрийуретических пептидов для диагностики и прогнозирования течения различных хронических неинфекционных заболеваний в клинической практике неуклонно расширяется [1]. Выделяют различные типы нейрогормонов этого семейства, но наибольшую клиническую значимость имеет мозговой натрийуретический пептид В-типа (brain natriuretic peptide, BNP), который секретируется кардиомиоцитами в ответ на повышение внутрисердечного объема и перегрузку давлением. Другим источником BNP может быть интима венечных артерий под воздействием ишемии [2]. В настоящее время определение BNP и N-терминального фрагмента BNP (NT-proBNP) широко используют с целью диагностики сердечной недостаточности (СН), оценки ее тяжести, прогноза и контроля эффективности проводимой терапии. Кроме того, исследованиями было показано, что высокий уровень BNP/NT-proBNP является независимым фактором риска фибрилляции предсердий (ФП), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), а также смерти в общей популяции [3].

Подagra характеризуется высокой частотой коморбидной патологии, прежде всего сердечно-сосудистых заболеваний и нефропатий, а также высокой смертностью, превышающей популяционную [4, 5]. По данным городского регистра пациентов с подагрическим артритом г. Санкт-Петербурга за 2000–2019 гг., достоверно превышала популяционную ( $p \leq 0,05$  во всех случаях) частота таких коморбидных состояний, как артериальная гипертензия (АГ), стенокардия напряжения, инфаркт миокарда (ИМ), транзиторная ишемическая атака / ОНМК, тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе, кардиомиопатии, хроническая СН, хроническая обструктивная болезнь легких, язвенная болезнь различных локализаций, хронический панкреатит, избыточная масса тела или ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь (МКБ) и хроническая болезнь почек (ХБП) [6].

**Цель исследования:** оценка взаимосвязи уровня NT-proBNP с течением подагры и ее коморбидными состояниями.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках наблюдательного когортного одноцентрового исследования на базе ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе было обследовано 55 пациентов с подагрой.

**Критерии включения:** пациенты обоих полов в возрасте старше 18 лет с установленным диагнозом «подагра», соответствующим критериям ACR/EULAR 2015 г.; длительность заболевания (от начала первого приступа артрита согласно данным анамнеза) не менее 1 года. **Критерии невключения:** наличие сопутствующего острого тяжелого заболевания или состояния (острый период ИМ, ОНМК, острое повреждение почек, сепсис и др.); психический статус пациента, препятствующий установлению продуктивного контакта.

У всех больных оценивали длительность и характер течения заболевания: частоту подагрических приступов в течение последних 12 мес., наличие/отсутствие тофусов. Изучали анамнез, сопутствующую патологию, антропометрические данные. У всех обследованных определяли уровни мочевой кислоты (МК), кре-

атинина крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанную по формуле СКД-EPI. Кроме этого, определяли содержание NT-proBNP методом одностадийного твердофазного иммуноферментного анализа с применением двух типов моноклональных антител к NT-proBNP при помощи набора реагентов «NT-proBNP-ИФА-Бест» (АО «Вектор-Бест», Россия). Нормальным считался уровень NT-proBNP от 0 до 200 пг/мл.

В зависимости от результатов обследования все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я — с нормальным уровнем NT-proBNP, 2-я — с высоким уровнем NT-proBNP. В 1-й группе было 27 человек, из них 88,9% мужчин, средний возраст  $54,4 \pm 2,7$  года. Средний уровень NT-proBNP в 1-й группе составил  $34,2 \pm 10,0$  пг/мл. Во 2-й группе было 28 человек, из них 92,9% мужчин, средний возраст  $62,0 \pm 2,8$  года. Средний уровень NT-proBNP —  $1157,4 \pm 186,9$  пг/мл. Статистически значимых различий по возрасту и половому составу в группах не выявлено. Проведено сравнение оцениваемых параметров в двух группах.

Статистический анализ осуществляли с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft.Inc., США). Использовали параметрические и непараметрические методы обработки данных. Проводили однофакторный регрессионный анализ с определением отношения рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя длительность заболевания во 2-й группе была достоверно больше ( $p = 0,013$ ) —  $10,6 \pm 1,7$  года против  $5,5 \pm 1,0$  года в 1-й группе (табл. 1).

Также во 2-й группе выявлено значительно больше пациентов с тофусной формой подагры (ОР 2,70, 95% ДИ 1,60–4,56,  $p < 0,05$ ). В целом пациенты 2-й группы имели более тяжелое течение заболевания и большее количество приступов артрита в течение последних 12 мес. Основная часть больных 1-й группы (48,1%) имели от 1 до 3 приступов за год. При этом значительную часть пациентов 2-й группы (39,3%) составляли лица, имевшие 10 и более приступов за тот же период.

При оценке коморбидности пациенты 2-й группы ожидаемо чаще ( $p < 0,05$ ) имели в анамнезе ИБС во всех ее проявлениях, ИМ и ФП. Хотя другие коморбидные состояния, такие как АГ, перенесенное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и аортокоронарное шунтирование (АКШ), ОНМК, а также ХБП III стадии и выше, во 2-й группе встречались чаще, однако достовер-

**Таблица 1.** Характеристика течения подагры в исследуемых группах

Параметр	1-я группа (n=27)	2-я группа (n=28)	p
Наличие тофусов, n (%)	3 (11,1)	17 (60,7)	<0,05
Количество приступов за последние 12 мес., n (%):			
0	5 (18,5)	4 (14,3)	>0,05
от 1 до 3	13 (48,1)	8 (28,6)	<0,05
от 4 до 9	3 (11,1)	5 (17,9)	>0,05
10 и более	4 (14,8)	11 (39,3)	<0,05

Таблица 2. Коморбидность в группах

Параметр	1-я группа	2-я группа	ОР (95% ДИ)	p
ИБС	9 (33,3%)	24 (85,7%)	4,00 (1,61–9,95)	<0,01
ИМ	3 (11,1%)	16 (57,1%)	2,53 (1,53–4,17)	<0,05
ЧКВ, АКШ	5 (18,5%)	10 (35,7%)	1,48 (0,90–2,43)	>0,05
АГ	23 (85,2%)	25 (89,3%)	1,02 (0,44–2,38)	>0,05
ФП	4 (14,8%)	13 (46,4%)	2,24 (1,40–3,58)	<0,05
ОНМК	1 (3,7%)	6 (14,3%)	1,40 (0,80–2,42)	>0,05
СД 2 типа	6 (22,2%)	4 (14,3%)	0,75 (0,34–1,68)	>0,05
МКБ	6 (22,2%)	2 (7,1%)	0,53 (0,16–1,75)	>0,05
ХБП III стадии и выше	8 (14,8%)	13 (36,8%)	1,40 (0,85–2,33)	>0,05

ных различий в частоте этих патологий среди пациентов обеих групп выявлено не было (табл. 2) ( $p > 0,05$ ).

В большом мультинациональном исследовании Breathing Not Properly в 2002–2003 гг. было показано, что на уровень BNP значимое влияние могут оказывать такие заболевания, как ожирение, ИБС, острый коронарный синдром, ФП, почечная дисфункция, а также физические нагрузки, прием сакубитрила/валсартана, кардиотоксические эффекты при лечении цитостатическими препаратами и некоторые другие факторы [7]. В нашем исследовании группы пациентов достоверно различались только по некоторым из указанных патологических состояний (ИБС, ИМ, ФП), что, возможно, связано с небольшой величиной выборки.

При сравнении среднего индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ) у пациентов обеих групп достоверных различий не выявлено: ИМТ в 1-й группе составил  $29,8 \pm 0,8$  кг/м<sup>2</sup>, во 2-й —  $30,7 \pm 1,0$  кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,48$ ), ОТ —  $108,5 \pm 2,1$  см и  $110,5 \pm 2,3$  см соответственно ( $p = 0,52$ ). У большинства (81,8%) пациентов обеих групп имеется избыточная масса тела или ожирение, а показатели ОТ у большей части обследованных (63,6%) соответствуют абдоминальному ожирению (ОТ > 94 см).

Средний уровень МК в сыворотке крови в группах статистически значимо не отличался (табл. 3).

Связь гиперурикемии с сердечно-сосудистыми заболеваниями и патологией почек обсуждается давно и к настоящему времени подтверждена рядом эпидемиологических исследований. Была показана ассоциация между повышенным уровнем МК и увеличением сердечно-сосудистой смертности, СН, ФП и ОНМК [8–11]. Однако, согласно последним представлениям, в формировании и прогрессировании хронической СН принимает участие фермент ксантинооксидаза, а не МК, которая является маркером патологических процессов в организме, но не повреждающим агентом [12]. Это косвенно подтверждается в нашем исследовании отсутствием значимых межгрупповых различий по уровню МК. При участии ксантинооксидазы происходит образование МК, также этот фермент является индуктором окислительного стресса, а образующиеся свободные радикалы оказывают прямое повреждающее действие на кардиомиоциты [13]. Все больше данных свидетельствует о том, что высокая активность ксантинооксидазы и связанная с ней повышенная про-

Таблица 3. Лабораторные показатели и расчетный уровень СКФ

Параметр	1-я группа	2-я группа	p
МК, мг/дл	$8,2 \pm 0,3$	$8,5 \pm 0,4$	0,55
Креатинин, мкмоль/л	$102,2 \pm 5,2$	$150,9 \pm 21,2$	0,03
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	$84,7 \pm 4,6$	$65,4 \pm 4,9$	0,006

дукция активных форм кислорода являются значимыми в патогенезе СН с гиперурикемией, что приводит к целому ряду патофизиологических эффектов, таких как окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, сосудистое воспаление, дисфункция левого желудочка, а также инсулинорезистентность [14–16]. Дисфункция эндотелия и левого желудочка, в свою очередь, обуславливают повышение секреции NT-proBNP.

Группы различались по уровню креатинина, который был достоверно выше во 2-й группе ( $p = 0,03$ ), а также по среднему значению СКФ — в этой же выборке она достоверно ниже ( $p = 0,006$ ). Сочетание повреждения почек и сердца характерно для кардиоренального синдрома и во многих случаях значительно затрудняет установление причинно-следственной связи в отношении гиперурикемии и подагры при хронической СН [17, 18]. Нарушение выделительной функции почек на фоне сердечно-сосудистой патологии приводит к повышению уровня МК в крови, а гиперурикемия обуславливает дальнейшее ухудшение почечной функции.

Среди ограничений настоящего исследования следует указать малый объем выборки и недостаточную однородность групп (в частности, значимые различия в длительности течения подагры в группах).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение уровня NT-proBNP указывает на неблагоприятное течение острого коронарного синдрома, СН. В нашем исследовании выявлено, что пациенты с подагрой, имеющие уровень NT-proBNP, превышающий референсные значения, также в целом характеризовались более тяжелым течением заболевания: у таких больных имелось большее количество приступов

# Аденурик®

февбуксостат

< 360  
мкмоль/л

**Сывороточную концентрацию мочевой кислоты следует поддерживать на уровне ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л) на протяжении всей жизни<sup>1</sup>**

1. Richette, P., et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1–14 [Epub ahead of print].  
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ЛП-003746-020421.



#### Особые указания

Сердечно-сосудистые заболевания: следует избегать применения февбуксостата у пациентов с серьезным сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия), за исключением случаев, когда нет никаких иных терапевтических средств.

**Сокращенная информация по применению препарата Аденурик®.** В результате селективного ингибирования февбуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в плазме крови. **Показания к применению.** Лечение хронической гиперурикемии при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч. в анамнезе). Профилактика и лечение гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитотоксической химиотерапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к февбуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести класс С по шкале Чайл-Пью (10-15 баллов); почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 30 мл/мин); детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **С осторожностью.** Печеночная недостаточность средней степени тяжести класс В по шкале Чайлд-Пью (7-9 баллов); серьезные аллергические реакции в анамнезе; серьезное сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия); заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном; состояние после трансплантации органов; синдром Леша-Нихана. **Дозы.** Рекомендованная начальная доза препарата Аденурик® составляет 80 мг один раз в сутки внутрь независимо от приема пищи. В случае, если концентрация мочевой кислоты в плазме крови превышает 6 мг/дл (357 мкмоль/л) через 2-4 недели, доза препарата может быть увеличена до 120 мг 1 раз в сутки. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов с подагрой при применении являлись: приступ подагры, нарушение функции печени, диарея, тошнота, головная боль, кожная сыпь и отеки. **Особые указания.** Следует избегать применения февбуксостата у пациентов с серьезным сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия), за исключением случаев, когда нет никаких иных терапевтических средств. Пациенты, получающие химиотерапию по поводу гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до выраженного и принимающие препарат Аденурик®, должны находиться под наблюдением кардиолога при наличии клинических показаний. Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в плазме крови. Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Аденурик® ЛП-003746-020421. RU-ADE-03-2021-V01\_press. Одобрено декабрь 2021.

Реклама

Аденурик® является зарегистрированной торговой маркой Тейджин Лимитед, Токио, Япония.  
ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини». 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10,  
БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>



**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**

артрита за последние 12 мес., более высокий процент тофусной формы. При этом такие проявления были возможны и при одинаково умеренно повышенных уровнях МК в обеих группах. У этих больных отмечалось более выраженное поражение почек со снижением СКФ, что также отягощало течение подагрического артрита. Кроме того, в группе с высоким уровнем NT-проВНР ожидаемо достоверно чаще встречалась коморбидность с ИБС во всех ее проявлениях, ИМ и ФП. Таким образом, высокий уровень NT-проВНР можно рассматривать в качестве потенциального маркера оценки тяжести течения подагры у коморбидного пациента. Полученные данные являются предварительными и требуют подтверждения в более крупных исследованиях.

### Литература

1. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Джиоева О.Н. Натрийуретические пептиды: новые задачи — новые решения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):3102. [Drapkina O.M., Shepel R.N., Dzhoieva O.N. Natriuretic peptides: new challenges — new solutions. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(7):3102 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3102.
2. Foote R.S., Pearlman J.D., Siegel A.H., Yeo K.T. Detection of exercise-induced ischemia by changes in B-type natriuretic peptides. J Am Coll Cardiol. 2004;44(10):1980–1987. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.08.045.
3. Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. N Engl J Med. 2004;350(7):655–663. DOI: 10.1056/NEJMoa031994.
4. Kuo C.F., Luo S.F. Gout: risk of premature death in gout unchanged for years. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(4):200–201. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.27.
5. Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med. 1999;131(1):7–13. DOI: 10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003.
6. Фонтуренко А.Ю., Башкинов Р.А., Мазуров В.И. и др. Коморбидная патология у пациентов с подагрическим артритом по данным городского регистра Санкт-Петербурга за 2000–2019 гг. PMЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(8):475–482. [Fonturenko A.Yu., Bashkinov R.A., Mazurov V.I. et al. Features of gouty arthritis and comorbid conditions in it — data from the city register of Saint Petersburg for 2000–2019. Russian Medical Inquiry. 2020;4(8):475–482 (in Russ.)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-475-482.
7. Maisel A.S., Clopton P., Krishnaswamy P. et al. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. Am Heart J. 2004;147(6):1078–1084. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.01.013.
8. Borghi C., Rosei E.A., Bardin T. et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. J Hypertens. 2015;33(9):1729–1741. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000701.
9. Zhao G., Huang L., Song M., Song Y. Baseline serum uric acid level as Zpredictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. Atherosclerosis. 2013;231(1):61–68. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.023.
10. Tamariz L., Hernandez F., Bush A. et al. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Heart Rhythm. 2014;11(7):1102–1108. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.04.003.
11. Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M. et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2009;61(7):885–892. DOI: 10.1002/art.24612.
12. Naoyuki O., Shigeru T., Masashi S. et al. Effects of Uric Acid on Vascular Endothelial Function From Bedside to Bench. Hypertens Res. 2018;41(11):923–931. DOI: 10.1038/s41440-018-0095-4.
13. Hare J., Johnson R. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure. Insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. Circulation. 2003;107:1951–1953. DOI: 10.1161/01.CIR.0000066420.36123.35.
14. Yu M.A., Sanchez-Lozada L.G., Johnson R.J. et al. 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.
15. Incalza M.A., D'Oria R., Natalicchio A. et al. Oxidative Stress and Reactive Oxygen Species in Endothelial Dysfunction Associated With Cardiovascular and Metabolic Diseases. Vascul Pharmacol. 2018;100:1–19. DOI: 10.1016/j.vph.2017.05.005.
16. Ritchie R.H. Evidence for a Causal Role of Oxidative Stress in the Myocardial Complications of Insulin Resistance. Heart Lung Circ. 2009;18(1):11–18. DOI: 10.1016/j.hlc.2008.11.003.
17. Серов В.А., Шутов А.М., Сучков Е.Р. и др. Прогностическое значение снижения функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. Нефрология и диализ. 2008;10(3–4):214–218. [Sеров В.А., Shutov A.M., Suchkov V.N. et al. Decrease of kidney function and prognosis in patients with chronic heart failure. Nephrology and dialysis. 2008;10(3–4):214–218 (in Russ.)].
18. Ronco C., Haapio M., House A. et al. Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol. 2008;52(19):1527–1539. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.