

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

© Ф.А. Юсупов, А.А. Юлдашев, 2024
УДК 616.831-005.1-02 : 612.461.25

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-104-110

EDN: TNHSRY

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: ФОКУС НА ГИПЕРУРИКЕМИЮ

Фуркат Абдулахатович Юсупов¹, Акмал Акбарович Юлдашев²✉

^{1,2} Кафедра неврологии, психиатрии и нейрохирургии медицинского факультета, Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан

¹furcat_y@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

²akmal.yuldashev.2017@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4179-9205>

РЕФЕРАТ

Мочевая кислота — слабая органическая кислота с молекулярной массой 168 г/моль. Большая часть мочевой кислоты при нормальном pH крови циркулирует в виде уратов, отрицательно заряженных слабых солей, полученных из мочевой кислоты. Являясь конечным продуктом процесса катаболизма пуринов, мочевая кислота выводится из организма человека с мочой. Гиперурикемия может возникать из-за снижения экскреции, увеличения продукции или комбинации обоих механизмов. За последние десятилетия в нескольких исследованиях среди взрослого населения была предпринята попытка установить корреляцию между риском развития инсульта и концентрацией мочевой кислоты в сыворотке крови, а также то, как эти уровни влияют на неврологический исход пациента после инсульта. Наш обзор посвящен изучению механизмов нормального метаболизма пуринов, нарушения пуринового обмена и патогенетические механизмы развития ишемического инсульта при гиперурикемии.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, ишемический инсульт, патогенез, атеросклероз, хроническая болезнь почек, терапия

Для цитирования: Юсупов Ф.А., Юлдашев А.А. Ишемический инсульт: фокус на гиперурикемию. *Нефрология* 2024;28(2):104-110. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-104-110. EDN: TNHSRY

ISCHEMIC STROKE: FOCUS ON HYPERURICEMIA

Furkat A. Yusupov¹, Akmal A. Yuldashev²✉

^{1,2} Osh State University, Medical Faculty, Department of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery, Head, member of the Board of the Society of Specialists in Chronic Kidney Disease of Kyrgyzstan. Osh, Kyrgyzstan

¹furcat_y@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

²akmal.yuldashev.2017@list.ru <https://orcid.org/0000-0002-4179-9205>

ABSTRACT

Uric acid is a weak organic acid with a molecular weight of 168.112 g/mol. Most uric acid at normal blood pH circulates as urates, negatively charged weak salts derived from uric acid. Being the end product of the process of purine catabolism, uric acid is excreted from the human body in urine until kidney function is impaired. Hyperuricemia may occur due to decreased excretion, increased production, or a combination of both mechanisms. Over the past decades, several studies in the adult population have attempted to establish the correlation between the risk of stroke and serum uric acid concentrations, and how these levels influence the patient's neurological outcome after stroke. Our review is devoted to the study of the mechanisms of normal purine metabolism, disorders of purine metabolism and pathogenetic mechanisms of the development of ischemic stroke in hyperuricemia.

Keywords: uric acid, hyperuricemia, ischemic stroke, pathogenesis, atherosclerosis, chronic kidney disease, therapy

For citation: Yusupov F. A., Yuldashev A. A. Ischemic stroke: focus on hyperuricemia. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(2):104-110. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-104-110. EDN: TNHSRY

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт является огромной проблемой общественного здравоохранения: 77% инсультов возникают впервые, а 87% всех инсультов имеют ишемическую природу [1]. Ишемический инсульт определяется как потеря неврологической функции из-за внезапного прекращения кровоснабжения головного мозга. Это может быть результатом множественных событий, таких как закупорка сосудов головного мозга, атеросклероз, влияющий на мозговое кровообращение, и эмболия. Эти причины приводят к воспалению головного мозга, которое, в конечном итоге, провоцирует гибель клеток. Таким образом, профилактика ишемического инсульта имеет решающее значение для снижения бремени болезни [2].

Мочевая кислота – слабая органическая кислота с молекулярной массой 168 г/моль. Большая часть мочевой кислоты при нормальном рН крови циркулирует в виде уратов, отрицательно заряженных слабых солей, полученных из мочевой кислоты. Являясь конечным продуктом процесса катаболизма пуринов, мочевая кислота выводится из организма человека с мочой до тех пор, пока не нарушена функция почек. Почки обеспечивают две трети суточной экскреции мочевой кислоты, а оставшаяся треть выводится через желудочно-кишечный тракт. Более 90% всех случаев гиперурикемии (ГУ) являются результатом нарушения почечной экскреции мочевой кислоты. Мочевая кислота является конечным малорастворимым продуктом метаболизма белков и пуринов и в основном выводится из организма с мочой (рис. 1 и 2). Пороговые значения различаются для каждого пола, нормальный уровень мочевой кислоты у мужчин и женщин составляет 3,4–7,0 и 2,4–6,0 мг/дл соответственно [3]. Потенциальным объяснением этой разницы является влияние эстрогенов на усиление экскреции мочевой кислоты у женщин, наряду с подавлением транспортера URAT1 в проксимальных канальцах. Мочевая кислота вырабатывается либо из экзогенных источников с высоким содержанием пуринов (мясо, морепродукты, органы животных), либо из эндогенных источников (катаболизм белков и синтез пуринов de novo из оснований РНК и ДНК). Гиперурикемия участвует в развитии ряда заболеваний, таких как подагра, хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые заболевания, а также ишемическая болезнь сердца, ожирение, артериальная гипертензия и гиперлипидемия. ГУ связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и ишемического инсульта, наряду с заболеваниями почек, диабетом, неалкогольной жировой болезнью печени. Мочевая кислота – активный участник многих патологических процессов, лежа-

щих в основе сердечно-сосудистых заболеваний. К ним, в частности, относят индукцию эндотелиальной дисфункции, агрегации и адгезии тромбоцитов, окислительного стресса (см. рис. 1 и 2) [4,5]. Также известно, что мочевая кислота обладает как прооксидантной, так и антиоксидантной активностью [4]. В качестве антиоксиданта она способствует удалению из организма до 60% молекул синглетного кислорода и свободных радикалов. В физиологических условиях эффекты мочевой кислоты могут быть такими же эффективными, как и аскорбата, который является еще одним важным антиоксидантом. Что касается прооксиданта, одним из самых ранних эффектов клеток, подвергшихся воздействию мочевой кислоты, является создание окислительного стресса, приводящего к выработке активных форм кислорода (АФК). АФК, в свою очередь, связывают с развитием локального воспаления, нарушением образования оксида азота, активацией ренин-ангиотензиновой системы, накоплением жира и резистентностью к инсулину. Следовательно, это приводит к каскаду событий, вызывающих повреждение различных типов клеток, включая эндотелиальные клетки сосудов и гладкомышечные клетки, клетки почечных канальцев, адипоциты, гепатоциты [6].

В последние годы распространенность гиперурикемии увеличивается, особенно в странах с высоким уровнем дохода и экономически развивающихся странах с западным образом жизни [8, 9]. Взаимосвязь между гиперурикемией и ишемическим инсультом остается спорной, несмотря на два недавних метааналитических обзора проспективных исследований, демонстрирующих ее наличие [10]. Наряду с этим, парадоксальным образом гиперурикемия проявляет как антиоксидантные, так и прооксидантные свойства, выполняя защитную роль в плазме и патогенную роль в клетке [11]. Повышенный уровень мочевой кислоты в значительной степени связан с такими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, гиперлипидемия и резистентность к инсулину [12]. ГУ может играть важную роль в развитии атеросклероза. Атеросклеротические бляшки человека содержат больше кристаллов уратов, чем нормальные стенки артерий, а фагоцитоз депозитов кристаллов уратов полиморфно-ядерными лейкоцитами запускает высвобождение различных медиаторов воспаления. Возникающий в результате этого локальный неинфекционный воспалительный процесс способствует повреждению интимы, активации тромбоцитов и коагуляционных каскадов [10]. Мочевая кислота также может активировать продукцию моноцитами хемотаксического белка-1

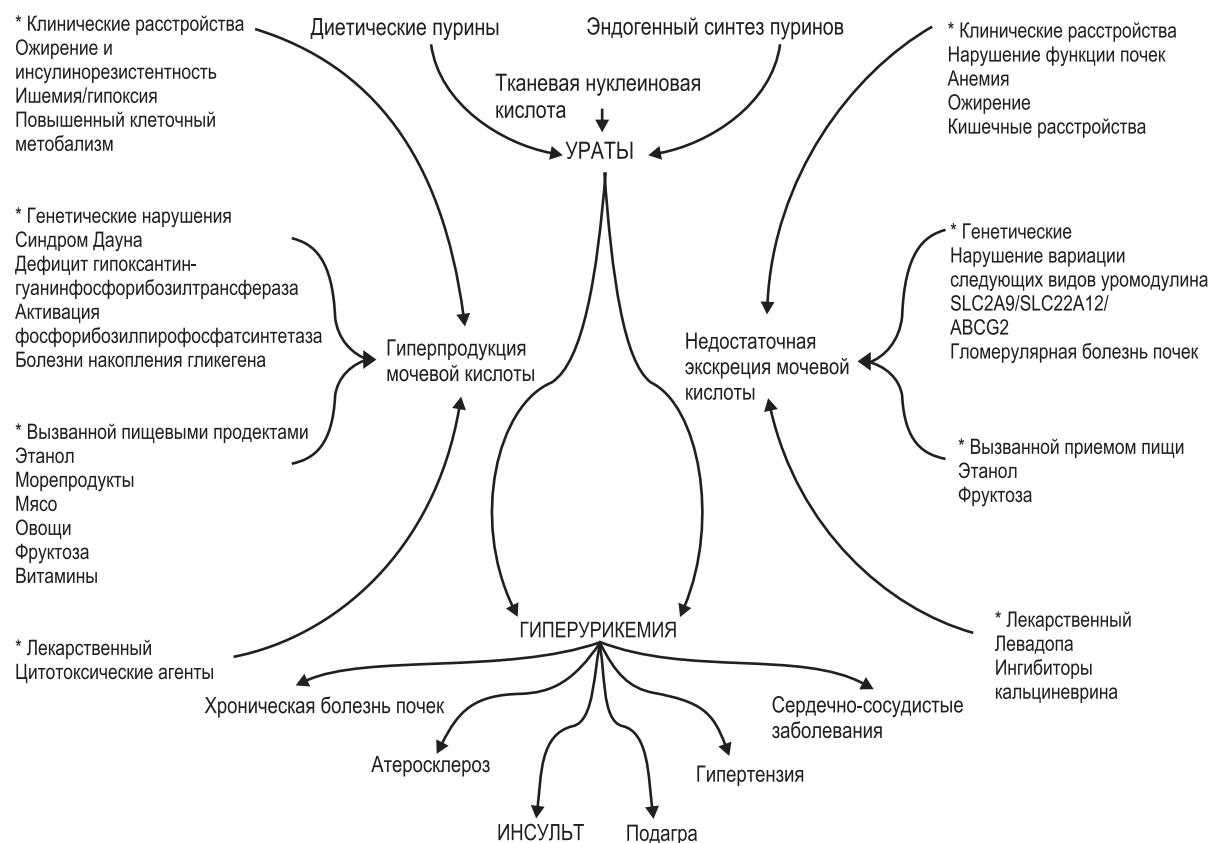


Рисунок 1. Механизмы гиперурикемии и его последствия
Figure 1. Mechanisms of hyperuricemia and their consequences

и стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Предполагается, что основной причиной, лежащей в основе эндотелиальной дисфункции, является окислительный стресс, вторичный по отношению к снижению биодоступности оксида азота после проникновения кристаллов мочевой кислоты в эндотелиальные клетки.

Однако не совсем ясно, может ГУ служить реальным фактором риска развития инсульта. За последние несколько десятилетий многочисленные проспективные исследования анализировали взаимосвязь уровней мочевой кислоты в сыворотке крови и частоты инсультов, но результаты оказались противоречивыми. Несколько исследований показали, что мочевая кислота является поглотителем свободных радикалов и антиоксидантом, который защищает мозг от окислительного повреждения, тем самым предотвращая ухудшение неврологических последствий после инсульта [13]. Вместе с тем, мочевая кислота в постинсультном периоде инициирует воспалительный и оксидативный стресс, которые потенцируют прогрессирование атеросклеротического процесса [14, 15]. Высокая ее концентрация в сыворотке крови способствует пролиферации гладкомышечных элементов стенки артериол, усилению окисления липопротеинов низкой плотности, снижению выработки эндотелиальной синтазы оксида азота. В

экспериментальных исследованиях показано, что гиперурикемия приводит к повышению уровня С-реактивного белка (СРБ), а также провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) [18].

Уровни МК могут существенно изменяться в зависимости от возраста, пола, физических характеристик пациентов, экскреторной функции почек, диеты, употребления наркотиков и алкоголя. Кроме того, уровень мочевой кислоты в сыворотке крови увеличивается у женщин после менопаузы, приближаясь к таковому у мужчин [16]. Ткани человека не способны метаболизировать мочевую кислоту, и гомеостаз ее поддерживается в основном кишечником и почками [17].

Н. Ren и соавт. [19] недавно опубликовали результаты исследования, в которое были включены 872 пациента с установленным клиническим диагнозом ишемической болезни сердца. Всем была выполнена двухэнергетическая компьютерная томография (DECT). У 441 пациента было подтверждено наличие атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. В 19,3 % случаев в составе бляшек обнаружены депозиты мочевой кислоты. При проведении многофакторного анализа с коррекцией на возраст, пол, величину артериального давления, концентрацию в сыворотке крови глюкозы и креатинина, наличие в анамнезе подагры

и гиперурикемии было выявлено, что отложение уратов независимо ассоциировалось с образованием бляшек (OR = 13,69, 95% ДИ: 7,53–22,95, $p = 0,035$). Учитывая системный характер атеросклероза, можно с известной долей уверенности говорить о том, что в брахиоцефальных артериях происходят аналогичные изменения.

В настоящее время уратснижающая терапия не показана при бессимптомной гиперурикемии [20]. Хроническая болезнь почек и гиперурикемия взаимосвязаны с повышенным риском и худшим прогнозом острого ишемического инсульта [21].

В острой фазе ишемического инсульта концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови увеличиваются уже в первые часы, постепенно снижаясь до исходного уровня в течение нескольких дней [21, 22]. Пациенты с гиперурикемией имеют более высокий риск внутрибольничной смерти от ишемического инсульта независимо от наличия сопутствующих заболеваний. В связи с этим была выдвинута гипотеза о взаимосвязи между тяжестью инсульта и уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови [23]. Кроме того, у пациентов с гиперурикемией высока частота таких факторов риска, как пожилой возраст, плохо контролируемая артериальная гипертензия, СН, ХБП, ожирение и т.п., которые потенциально могут быть играть самостоятельную роль в определении как риска инсульта, так и негативных его последствий [24–28].

Известно, что распространенность гиперурикемии при ХБП колеблется в широких пределах от 20 до 60% [29]. Вместе с тем, и распространенность артериальной гипертензии весьма высока. Кроме того, она чаще всего носит резистентный характер. Сочетание этих двух факторов может обуславливать усиление отека в остром периоде ишемического инсульта. В исследовании B.S. Yildiz и соавт. [30] было показано, что повышенный уровень мочевой кислоты связан с резистентностью к антиагрегантам (ацетилсалициловая кислота). Отсутствие эффекта одного из обязательных компонентов терапии ишемического инсульта, несомненно, заслуживает особого внимания. Хотя бы потому, что в реальной клинической практике редко встречается возможность определять чувствительность к ацетилсалициловой кислоте.

Однако наличие корреляций не позволяет полностью исключить вероятность того, что гиперурикемия может выступать в качестве комменсала других, более сильных факторов риска, связанных с худшим прогнозом при ишемическом инсульте, таких как фибрилляция предсердий или сердечная недостаточность. Текущие рекомендации не поддерживают лечение бессимптомной гиперурикемии даже среди субъектов с высоким риском

сердечно-сосудистых заболеваний [31]. Полезность снижения сывороточного уровня мочевой кислоты с помощью ингибиторов ксантиноксидазы в условиях ишемического инсульта и других острых сосудистых заболеваний все еще требует дальнейшей оценки с помощью рандомизированных контролируемых исследований с соответствующим дизайном [17].

По клиническим сценариям гиперурикемию подразделяют на бессимптомный и симптомный варианты. Снижение ненужных затрат и предотвращение основных нежелательных реакций имеют приоритет над приемом лекарств при тщательном учете интересов пациентов с бессимптомной гиперурикемией. Кажется нет необходимости проводить медикаментозное лечение для множества пациентов с бессимптомной гиперурикемией. У них отмечается повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, но нет признаков или симптомов нефролитиаза или подагры, отложения кристаллов моноводяного урата, ХБП не ниже 3а стадии. Считается, что при этом достаточно изменить образ жизни, например, соблюдать диетические ограничения, применять регулярные дозированные физические нагрузки [32, 33]. Уратснижающие препараты, вероятно, будут полезны для пациентов с бессимптомной гиперурикемией, которым проводится терапия цитостатиками. Альтернативными стратегиями для эффективного лечения гиперурикемии могут быть варианты, представленные на рисунке 3.

Уратснижающие препараты можно условно разделить на три основные категории: снижающие синтез мочевой кислоты (ингибиторы ксантиноксидазы), усиливающие выведение мочевой кислоты (ингибиторы URAT1) и регулирующие метаболический гидролиз мочевой кислоты (ингибиторы уриказы). Ингибиторы ксантиноксидазы, классифицированные как аналоги пурина (включая аллопуринол) и непуринные аналоги (включая фебуксостат и топироксостат), могут снижать синтез мочевой кислоты и, соответственно снижать эндогенную долю ее концентрации в сыворотке крови [34, 35]. Аллопуринол, конкурентный ингибитор ксантиноксидазы на основе пурина, может метаболизироваться до аллоксантина, ингибитора фермента ксантиноксидазы. В результате замедляется превращение гипоксантина в ксантин и далее в мочевую кислоту. Аллопуринол также способствует вторичной утилизации гипоксантина и ксантина для синтеза нуклеиновой кислоты и нуклеотидов посредством метаболической реакции, связанной с гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазой (HGPRase). Эта реакция приводит к повышению уровня нуклеотидов и по принципу обратной свя-

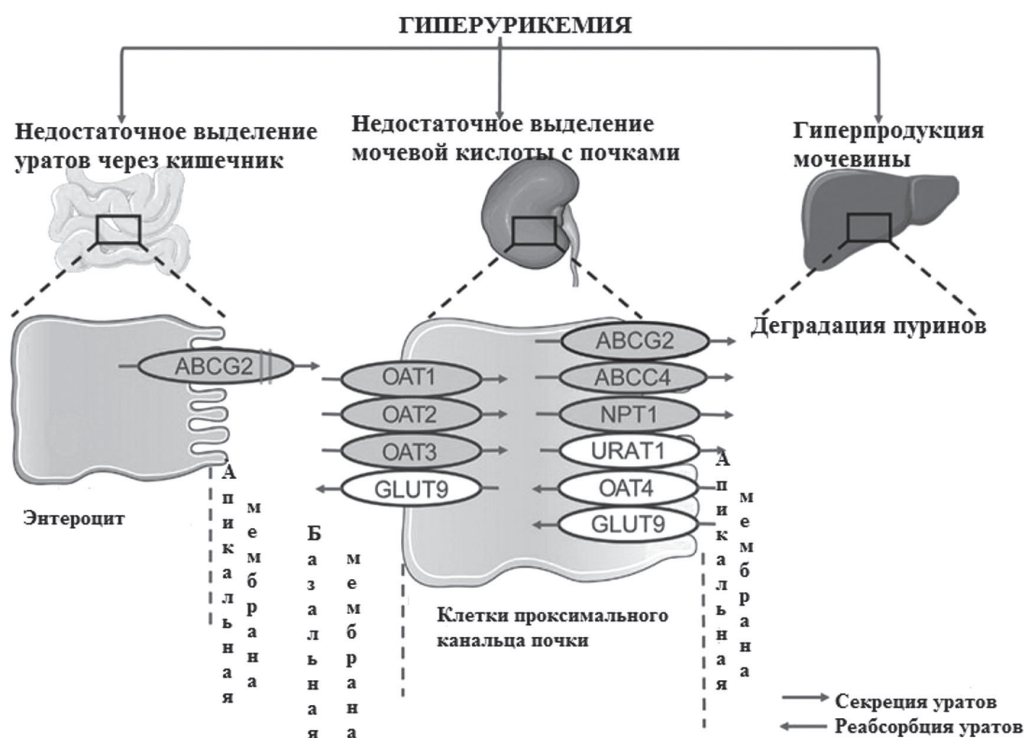


Рисунок 2. Транспортеры уратов.

Figure 2. Urates transporters.

Примечание. Гиперпродукция и недостаточная экскреция уратов приводят к гиперурикемии. Недостаточная экскреция уратов происходит, преимущественно, в проксимальных почечных канальцах. Гиперпродукция уратов в печени и недостаточная экскреция уратов в кишечнике могут привести к возникновению гиперурикемии. В кишечнике генетические варианты ABCG2 ингибируют выведение уратов и способствуют его недостаточному выделению. Многочисленные трансмембранные переносчики, такие как ABCG2, URAT1 и GLUT9, играют решающую роль в обратном захвате и секреции уратов. OAT – переносчик органических анионов; NPT1 – натрий-зависимый фосфатный котранспортер типа 1; ABCG2 – член 2-го семейства транспортеров G ABC; URAT1 – урат-анионит 1; GLUT9 – транспортер глюкозы 9-го типа; ABCC4 – член 4-го подсемейства C АТФ-связывающей кассеты [7].

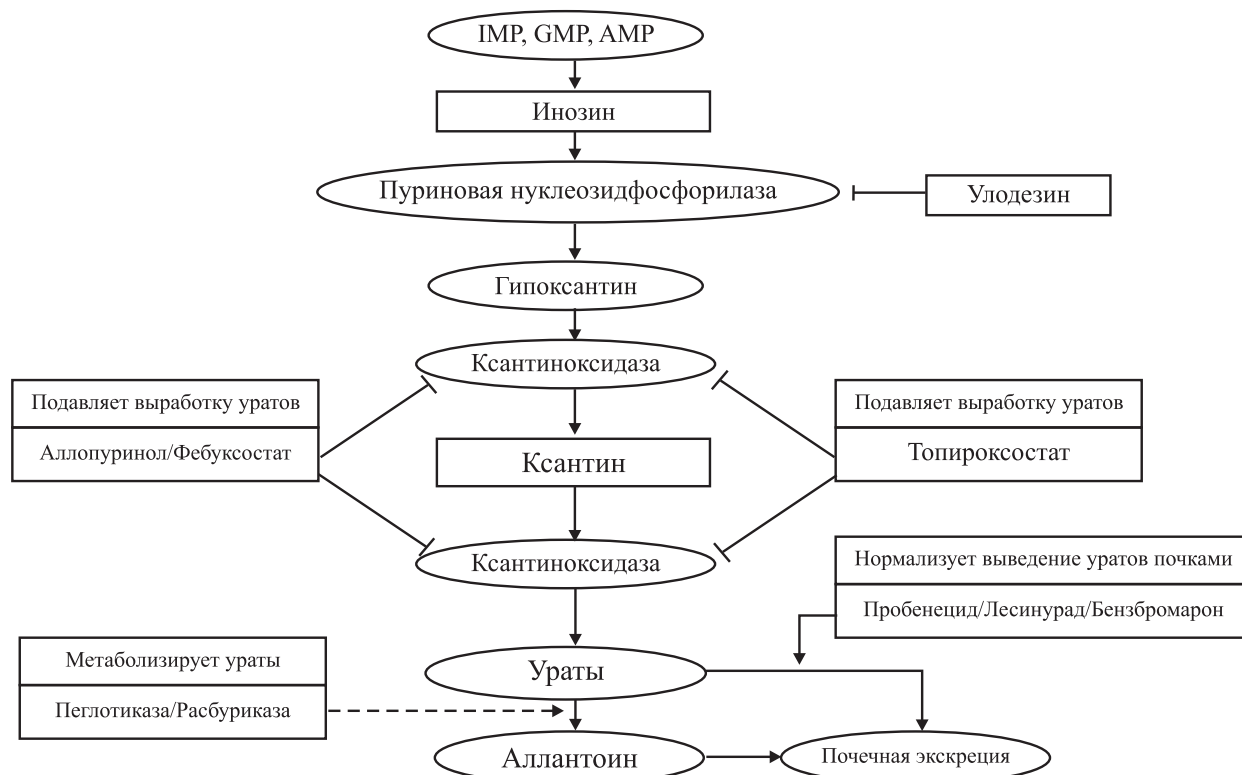


Рисунок 3. Варианты уратснижающей терапии гиперурикемии.

Figure 3. Alternative for urate-reducing therapy of hyperuricemia.

зи к подавлению синтеза пуринов de novo [36, 37]. Фебуксостат, непуриновый ингибитор ксантиноксидазы, может снижать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, но не подавляет активность различных ферментов, связанных с метаболизмом и синтезом пиримидина и пурина. Метаболизм действия фебуксостата зависит от ферментов уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (UGT) (включая UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9 и UGT2B7), ферментов цитохрома P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2C8 и CYP2C9) и ферментов, не относящихся к P450 [36, 38]. Топироксостат, непуриновый ингибитор ксантиноксидазы, взаимодействует с многочисленными аминокислотными остатками в канале растворителя и ковалентно связывается с ионом молибдена (IV), образуя гидроксированный метаболит 2-пиридина для ингибирования ксантиноксидазы. Кроме того, топи-роксостат может сдерживать АТФ-связывающий кассетный транспортер G2 (ABCG2), который участвует в восстановлении почечной мочевой кислоты и секреции мочевой кислоты из кишечника [39]. Пробенецид, прототипный урикозурический агент, препятствует почечной элиминации органических анионов и ухудшает канальцевую реабсорбцию уратов. Кроме того, он может снижать выведение почками других препаратов и, следовательно, является многообещающим ингибитором транспортера мочевой кислоты 1 (URAT1) для лечения почечной недостаточности. Пробенецид ограничивает канальцевую реабсорбцию уратов, способствуя выведению мочевой кислоты с мочой, а также снижая концентрацию уратов в сыворотке крови. Кроме того, пробенецид, возможно, снижает связывание уратов белками плазмы и снижает секрецию мочевой кислоты в почечных канальцах [34, 40]. Еще один ингибитор URAT1 – лезинурад – снижает уровень мочевой кислоты в сыворотке крови посредством подавления URAT1 и OAT4. URAT1, транспортер мочевой кислоты, связан с реабсорбцией мочевой кислоты из почечных канальцев. Транспортер органических анионов 4 (OAT4), переносчик мочевой кислоты, связан с независимым от натрия транспортом и выведением органических анионов, участвующих в гиперурикемии, индуцированной диуретиками [37]. Расбуриказа (рекомбинантная уриказа) катализирует превращение мочевой кислоты в аллантоин, который является метаболитом, существующим в неактивной и растворимой форме [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность гиперурикемии постепенно, но неуклонно растет практически во всех странах мира. Очевидно, что высокий уровень мо-

чевой кислоты ассоциирован с ишемическим инсультом. Несмотря на то, что она обладает рядом протективных физиологических свойств, многие исследования связывают гиперурикемию с традиционными факторами риска атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии, что, в конечном итоге, приводит к увеличению вероятности возникновения ишемического инсульта. У лиц, перенесших даже один такой эпизод, уровень мочевой кислоты в сыворотке крови значимо выше, чем в общей популяции.

Для эффективного лечения гиперурикемии имеется достаточно широкий спектр эффективных препаратов. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения показаний к началу урат-снижающей терапии в зависимости от характера основного и коморбидных заболеваний.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:0–596
2. Maida CD, Norrito RL, Daidone M, Tuttolomondo A, Pinto A. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches. *Int J Mol Sci* 2020;21:6454
3. Hyperuricemia (high URIC ACID) [Aug; 2021]; <https://chemocare.com/chemotherapy/side-effects/hyperuricemia-high-uric-acid.aspx> 2021
4. Irfan M, Jawaid W, Hashmat O et al. Association between hyperuricemia and acute ischemic stroke in patients at a tertiary care hospital. *Cureus* 2020;12:0
5. Li L, Zhang Y, Zeng C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *Am J Transl Res* 2020;12:3167–3181
6. Kang DH, Ha SK. Uric acid puzzle: dual role as anti-oxidant and pro-oxidant. *Electrolyte Blood Press* 2014;12:1–6
7. Li L, Zhang Y, Zeng C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *Am J Transl Res* 2020 Jul 15;12(7):3167–3181
8. Singh G, Lingala B, Mithal A. Gout and hyperuricaemia in the USA: prevalence and trends. *Rheumatology (Oxford)* 2019 Dec 1;58(12):2177–2180. doi: 10.1093/rheumatology/kez196
9. Roman YM. The Daniel K. Inouye College of Pharmacy Scripts: Perspectives on the Epidemiology of Gout and Hyperuricemia. *Hawaii J Med Public Health* 2019 Feb;78(2):71–76
10. Padda J, Khalid K, Padda S, Boddeti NL, Malhi BS, Nepal R, Cooper AC, Jean-Charles G. Hyperuricemia and Its Association With Ischemic Stroke. *Cureus* 2021 Sep 21;13(9):e18172. doi: 10.7759/cureus.18172
11. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008;27:608–619
12. Meshkani R, Zargari M, Larijani B. The relationship between uric acid and metabolic syndrome in normal glucose tolerance and normal fasting glucose subjects. *Acta Diabetol* 2011;48:79–88
13. Seet RCS, Kasiman K, Gruber J et al. Is uric acid protective or deleterious in acute ischemic stroke? A prospective cohort study. *Atherosclerosis* 2010;209:215–219
14. Zhou Y, Zhao M, Pu Z, Xu G, Li X. Relationship between oxidative stress and inflammation in hyperuricemia: analysis based on asymptomatic young patients with primary hyperuricemia. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:0
15. Maruhashi T, Hisatome I, Kihara Y, Higashi Y. Hyperuricemia

and endothelial function: from molecular background to clinical perspectives. *Atherosclerosis* 2018;278:226–231

16. Falsetti L, Capeci W, Tarquinio N et al. Serum Uric Acid, Kidney Function and Acute Ischemic Stroke Outcomes in Elderly Patients: A Single-Cohort, Perspective Study. *Neurol Int* 2017 Mar 27;9(1):6920. doi: 10.4081/ni.2017.6920

17. Prasad Sah OS, Qing YX. Associations between hyperuricemia and chronic kidney disease: a review. *Nephrourol Mon* 2015;7:3

18. Lyngdoh T, Marques-Vidal P, Paccaud F et al. Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population-based Colaus study. *PLoS One* 2011;6:19901

19. Ren H, Qu H, Zhang Y, Gu Y et al. Detection of monosodium urate depositions and atherosclerotic plaques in the cardiovascular system by dual-energy computed tomography. *Heliyon* 2024 Jan 17;10(2):e24548. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e24548

20. Kim SY, Guevara JP, Kim KM et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009 Jul 15;61(7):885–892. doi: 10.1002/art.24612

21. Gagliardi ACM, Miname MH, Santos RD. Uric acid: a marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2009;202:11–17

22. Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM et al. Serum uric acid and outcome after acute ischemic stroke: PREMIER study. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:168–174

23. Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM et al. Serum uric acid and outcome after acute ischemic stroke: PREMIER study. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:168–174

24. Nakayama H, Jørgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. The influence of age on stroke outcome. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1994;25:808–813

25. Cicero AFG, Rosticci M, Tocci G et al. Serum uric acid and other short-term predictors of electrocardiographic alterations in the Brisighella Heart Study cohort. *Eur J Intern Med* 2015;2015:3–7

26. Haeusler KG, Laufs U, Endres M. Chronic heart failure and ischemic stroke. *Stroke* 2011;42:2977–2982

27. Wang Z, Lin Y, Liu Y et al. Serum uric acid levels and outcomes after acute ischemic stroke. *Mol Neurobiol* 2015; 53:1753–1759

28. Soltani Z, Rasheed K, Kapusta DR, Reisin E. Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: is it time for reappraisal? *Curr Hypertens Rep* 2013;15:175–181

29. Johnson RJ, Sanchez Lozada LG, Lanaspas MA et al. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: Still More to Do. *Kidney Int Rep* 2022 Dec 5;8(2):229–239. doi: 10.1016/j.ekir.2022.11.016

30. Yildiz BS, Ozkan E, Esin F et al. Does high serum uric acid level cause aspirin resistance? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016;27:412–418

31. Pasina L, Brucato AL, Djade CD et al. Inappropriate prescription of allopurinol and febuxostat and risk of adverse events in the elderly: results from the REPOSI registry. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:1495–1503

32. Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. *Eur J Intern Med* 2020 Apr;74:8–17. doi: 10.1016/j.ejim.2020.01.001

33. Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB et al. Gout. *Nat Rev Dis Primers* 2019 Sep 26;5(1):69. doi: 10.1038/s41572-019-0115-y

34. Dong Y, Zhao T, Ai W, Zalloum WA et al. Novel urate transporter 1 (URAT1) inhibitors: a review of recent patent literature (2016–2019). *Expert Opin Ther Pat* 2019 Nov;29(11):871–879. doi: 10.1080/13543776.2019.1676727

35. Shekelle PG, Newberry SJ, FitzGerald JD et al. Management of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2017 Jan 3;166(1):37–51. doi: 10.7326/M16-0461

36. Battelli MG, Bortolotti M, Polito L, Bolognesi A. Metabolic syndrome and cancer risk: The role of xanthine oxidoreductase. *Redox Biol* 2019 Feb;21:101070. doi: 10.1016/j.redox.2018.101070

37. Lesinurad/Allopurinol (Duzallo) for Gout-Associated Hy-

peruricemia. *JAMA* 2018 Jan 9;319(2):188–189. doi: 10.1001/jama.2017.20189

38. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005 Dec 8;353(23):2450–2461. doi: 10.1056/NEJMoa050373

39. Strilchuk L, Fogacci F, Cicero AF. Safety and tolerability of available urate-lowering drugs: a critical review. *Expert Opin Drug Saf* 2019 Apr;18(4):261–271. doi: 10.1080/14740338.2019.1594771

40. Pascart T, Richette P. Investigational drugs for hyperuricemia, an update on recent developments. *Expert Opin Investig Drugs* 2018 May;27(5):437–444. doi: 10.1080/13543784.2018.1471133

41. Coiffier B, Mounier N, Bologna S et al. Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma. Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) study. *J Clin Oncol* 2003 Dec 1;21(23):4402–4406. doi: 10.1200/JCO.2003.04.115

Сведения об авторах:

Проф. Юсупов Фуркат Абдулахатович, д-р мед. наук 714000, Кыргызстан, г. Ош, ул. Ленина, д. 331. Ошский государственный университет, медицинский факультета, каф. неврологии, психиатрии и нейрохирургии, зав. кафедрой, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана. Тел.: (+996) 557202071. E-mail: furcat_y@mail.ru. ORCID:0000-0003-0632-6653

Аспирант Юлдашев Акмал Акбарович, 714000, Кыргызстан, г. Ош, ул. Ленина, д. 331. Ошский государственный университет, медицинский факультета, каф. неврологии, психиатрии и нейрохирургии. Тел.: (+996) 559062491 E-mail: akmal.yuldashev.2017@list.ru. ORCID:0000-0002-4179-9205.

About the authors:

Prof. Yusupov Furkat Abdulakhatovich, MD, PhD, DMedSci 331 Lenin Street, Osh, Kyrgyzstan, 714000., Osh State University, Medical Faculty, Department of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery, Head, member of the Board of the Society of Specialists in Chronic Kidney Disease of Kyrgyzstan. Phone: (+996) 557202071. E-mail: furcat_y@mail.ru. ORCID:0000-0003-0632-6653

Postgraduate student Yuldashev Akmal Akbarovich, MD 331 Lenin Street, Osh, Kyrgyzstan, 714000., Osh State University, Medical Faculty, Department of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery, Head, member of the Board of the Society of Specialists in Chronic Kidney Disease of Kyrgyzstan. Phone: (+996) 559062491 E-mail: akmal.yuldashev.2017@list.ru. ORCID:0000-0002-4179-9205

Вклад авторов: авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflicts of interest.

Статья поступила в редакцию 15.09.2023;
одобрена после рецензирования 15.01.2024;
принята к публикации 27.05.2024
The article was submitted 15.09.2023;
approved after reviewing 15.01.2024;
accepted for publication 27.05.2024