

DOI: 10.33454/1728-1261-1-2023-60-67

УДК: 616-002.78-02:616.153.857]-06

Подагра, гиперурикемия: состояние вопроса

П. И. Пятницкая¹, Э. Н. Оттева²¹ КГБУЗ «Клинико-диагностический центр» министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия² КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия

Gout, hyperuricemia: status of the issue

P. I. Pyatnitskaya¹, E. N. Otteva²¹ Clinical Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Khabarovsk Krai, Khabarovsk, Russia² Postgraduate Institute for Public Health Workers of the Ministry of Health of the Khabarovsk Krai, Khabarovsk, Russia

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

П. И. Пятницкая – ORCID: 0000-0002-6732-1146

Э. Н. Оттева – ORCID: 0000-0002-2365-5734

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

P. I. Pyatnitskaya – ORCID: 0000-0002-6732-1146

E. N. Otteva – ORCID: 0000-0002-2365-5734

Резюме

Мочевая кислота (МК) имеет очень большое значение для организма человека. Помимо положительных моментов МК, ее повышенный уровень является независимым фактором риска повреждения эндотелия, а следовательно, возникновения и прогрессирования ряда хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), таких как сердечно-сосудистые события, хроническая болезнь почек, метаболический синдром, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, что доказано в многочисленных клинических и эпидемиологических исследованиях. В статье приведены данные о метаболизме мочевой кислоты и гиперурикемии, о ее влиянии на организм, о патогенезе заболеваний, которые могут развиваться при длительно персистирующей гиперурикемии. Представлен обзор по клиническим рекомендациям медицинских сообществ по назначению уратснижающей терапии.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, подагра, коморбидность, почки

Abstract

Uric acid (UA) is very important for the human body. In addition to the positive aspects of UA, its elevated level is an independent risk factor for endothelial damage, and therefore the occurrence and progression of a number of chronic non-communicable diseases (CNCD), such as cardiovascular events, chronic kidney disease, metabolic syndrome, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, which has been proven in numerous clinical and epidemiological studies. The article presents data on the metabolism of uric acid and hyperuricemia, on its effect on the body, on the pathogenesis of diseases that can develop with long-term persistent hyperuricemia. A review of the clinical recommendations of the medical communities for prescribing urate-lowering therapy is presented.

Keywords: uric acid, hyperuricemia, gout, comorbidity, kidneys

Мочевая кислота является продуктом метаболизма пуриновых оснований гуанина и аденина и пуриносодержащих соединений (таких как нуклеиновые кислоты и трифосфат аденозина). У большинства млекопитающих сывороточные концентрации циркулирующей формы мочевой кислоты относительно низки (1–3 мг/дл) из-за присутствия уриказы (также известной как уратоксидаза), фермента в печени (или иногда в почке), которая разлагает мочевую кислоту до 5-гидроксиизоурата и в конечном итоге до аллантина [1].

Химическая структура мочевой кислоты похожа на кофеин, и, следовательно, мочевая кислота может влиять на умственную работоспособность, драйв, время реакции и импульсивность. Она может действовать как антиок-

сидант, а значит, способна блокировать эффекты окислительного стресса, связанные со старением и раком. Действительно, потеря активности уриказы может противодействовать потере антиоксидантной активности, связанной с мутацией в L-гулонолактоноксидазе, которая приводит к неспособности синтезировать витамин С. Наконец, новые данные свидетельствуют о том, что потеря уриказы обеспечивает выживаемость благодаря способности мочевой кислоты регулировать кровяное давление, стимулировать запасы жира, гликогена и глюконеогенез [2, 3, 4, 5]. Ряд исследований показали, что при введении МК улучшалась функция эндотелия, а это еще раз доказывает ее антиоксидативное действие на организм [6].

В то же время повышенный уровень МК в крови является фактором риска повреждения эндотелия, повышения артериального давления (АД), снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) почек, что доказано в многочисленных клинических и эпидемиологических исследованиях.

Гиперурикемия (ГУ) классически определяется как повышение концентрации МК в крови за порогом растворимости.

Гиперурикемия – это повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови выше 7 мг/дл (420 мкмоль/л) у мужчин и у женщин после менопаузы и выше 6 мг/дл (360 мкмоль/л) у женщин до менопаузы.

Отсутствие уриказы приводит лишь к незначительному увеличению МК в сыворотке (на 1–2 мг/дл), но имеющиеся варианты генов, кодирующих транспортеры МК или ферменты, участвующие в метаболизме мочевой кислоты, могут изменять концентрацию мочевой кислоты. Факторы окружающей среды также могут способствовать гиперурикемии. Например, люди, придерживающиеся западной диеты, обычно имеют более высокие концентрации МК в сыворотке, чем люди, живущие на естественной (незападной) диете. Этот эффект частично обусловлен диетами с высоким содержанием сахара (который содержит фруктозу), пуринов (особенно из животных белков) и алкоголя (особенно пива). Ожирение, инсулинорезистентность и артериальная гипертензия (которые обычно связаны с западной диетой) также связаны со снижением фракционной экскреции МК. Кроме того, некоторые лекарственные средства (такие как тиазидовые и петлевые диуретики) могут ухудшать экскрецию мочевого пузыря и, следовательно, способствовать возникновению этих факторов. Наконец, гиперурикемия часто встречается у пациентов с хроническим заболеванием почек, так, до начала диализа у половины – гиперурикемия.

Распространенность ГУ в разных странах увеличивается в последние годы [7–9], что связано с изменением образа жизни (гиподинамия, распространенность метаболического синдрома у людей, повышение ИМТ), пищевых привычек (большое потребление продуктов, богатых пуринами: красное мясо, морепродукты, сладкие газированные напитки, пиво) [10, 11], а также с приемом ряда лекарственных средств (например, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК), β -адреноблокаторы, диуретики). А вот прием статинов, фибратов, сахароснижающих препаратов, напротив, способствует снижению уровня МК [12].

Распространенность подагры в США приближается к 6 % у мужчин и 2 % у женщин, колеблется от 0,1 до 10 % во всем мире и, по видимому, продолжает увеличиваться во многих развитых странах.

В Российской Федерации распространенность ГУ – 16,8 % (примерно 14,9 млн взрослого населения). При этом среди мужчин она встречается почти в 2 раза чаще (25,3 %), а среди женщин – в 11,3 % случаев [9].

Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению подагры выделяют две стадии ГУ: без отложения моноуратов натрия (МУН) и с отложением депозитов МУН, но без симптомов или анамнеза подагры [13]. Если ГУ длительное время себя не проявляет ни клинически, ни объективно, то она считается бессимптомной. Если клинически появляются новые симптомы: приступы артрита, наличие тофусов, то выставляется диагноз подагры.

Основным источником МК являются пуриновые основания (аденин и гуанин). Кроме пуринов, поступающих в организм с пищей, на которые приходится около 25 %, ее выработка связана с катаболизмом собственных пуриновых нуклеотидов в печени, мышцах, кишечнике. Метаболизм МК регулируется различными механизмами. Основная часть МК организма выводится через почки (85 %), остальное – через тонкий кишечник, где она разрушается микрофлорой до CO_2 и воды. Происходят данные процессы с помощью различных переносчиков: из почек в основном мочекислым или уратным переносчиком 1 (URAT1), а из тонкой кишки – переносчиком глюкозы типа 9 (GLUT9) [14].

Основным заболеванием, связанным с повышенным уровнем МК, является подагра. Основа патогенеза заключается в отложении моноуратов натрия (МУН), их кристаллизации и развитии иммунного воспаления. На процесс кристаллизации влияют концентрация МУН, локальная температура и уменьшение концентрации соединений, удерживающих ураты в растворенном состоянии (протеогликаны), снижение pH синовиальной жидкости [15].

Поражение суставов – это основной клинический признак подагры. Заболевание имеет несколько форм: острый подагрический артрит, интермиттирующие артриты или хронические артриты с формированием параартикулярных тофусов. Как правило, в большинстве случаев дебютирует заболевание с моноартрита первого плюснефалангового сустава стопы. Но в настоящее время всё чаще встречается атипичная локализация впервые вы-

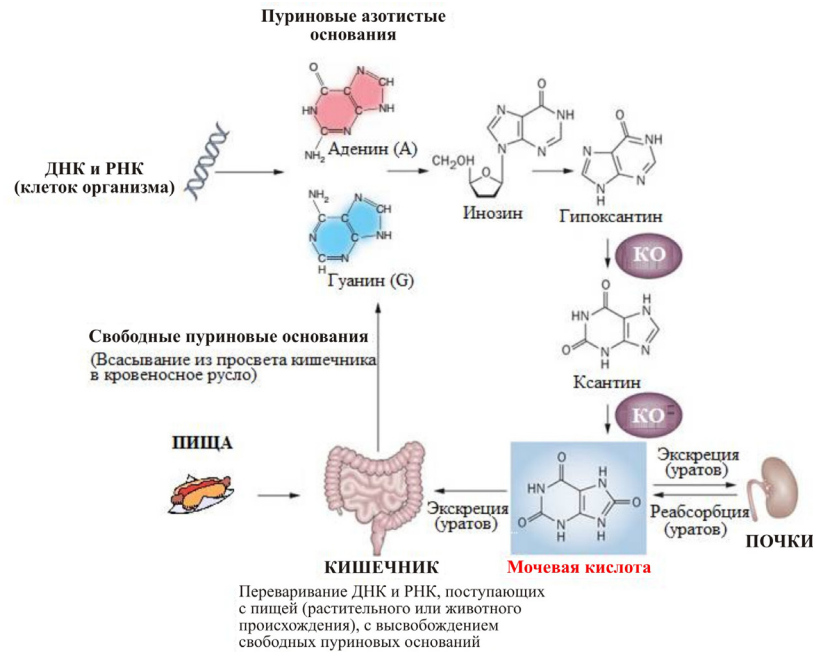


Рис. 1. Пути выведения мочевой кислоты в организме
<https://openburgskaya-cr6.pf/info/interesnoe/otlozhenie-solej-v-sustavah>

явленного подагрического артрита (голеностопные, локтевые суставы, мелкие суставы кистей). Острый подагрический артрит развивается в первые сутки от начала воспаления, сустав становится отечным, гиперемизированным, резко болезненным. Купирование приступа происходит самостоятельно (в начале развития болезни) или с применением противовоспалительных препаратов.

Однако не у всех пациентов с повышенной МК в крови развивается подагра. Так, при уровне МК более 9 мг/дл и выше заболеваемость подагрическим артритом достигла 22 % через 5 лет наблюдения [16]. Причем риски развития подагрического артрита были выше у пациентов с сопутствующими заболеваниями (СД, АГ, метаболическим синдромом).

За последние десятилетия проведено множество исследований, доказывающих, что ГУ является независимым мощным фактором риска развития таких заболеваний, как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), хроническая болезнь почек (ХБП), метаболический синдром (МС), сахарный диабет 2-го типа.

Feig D. I. и соавт. доказали связь развития эссенциальной артериальной гипертензии у 89 % исследуемых подростков с повышенным уровнем МК в крови [17].

Krishnan E. и соавт. в ходе наблюдения в течение 15 лет за 5012 пациентами без СД выяснили, что бессимптомная гиперурикемия (БГУ) в подростковом возрасте увеличивала риск развития СД 2-го типа и инсули-

норезистентности по сравнению с пациентами контрольной группы [18]. В результате проведения двух больших метаанализов установлено, что относительный риск развития СД 2-го типа увеличивается пропорционально увеличению уровня МК в сыворотке крови: при увеличении уровня МК в крови на каждый 1 мг/дл риск развития СД 2-го типа увеличивается на 6–11 %. Напротив, большое количество исследований показывает, что при назначении уратснижающей терапии (УСТ) происходит улучшение показателей здоровья человека. Так, в 7-летнем рандомизированном исследовании у 113 пациентов с расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м², принимавших аллопуринол, произошло уменьшение риска развития почечной недостаточности на 68 %, а риска развития сердечно-сосудистых катастроф – на 57 % [19].

Воздействие повышенного уровня МК на метаболические нарушения показано в исследовании, проведенном в Тайване, где в результате наблюдения за пациентами было установлено, что пациенты с подагрой имели более высокие риски развития сахарного диабета 2-го типа. Однако применение уратснижающей терапии снижало эти риски [20]. Связь с рисками развития СД 2-го типа может быть объяснена тем, что высокие уровни МК проникают в клетку и снижают уровень оксида азота (NO) в клетках, в результате чего уменьшается поглощение инсулина в тканях, уменьшается транслокация перенос-

чика глюкозы, снижается чувствительность к инсулину и уменьшается секреция инсулина дельта-клетками поджелудочной железы, что, в свою очередь, повышает уровень глюкозы в крови.

ГУ, снижая количество оксида азота в эндотелиальных клетках, ведет к развитию вазоконстрикции и атеросклероза сосудов, а также вызывает нарушение внутривисцеральной гемодинамики. Существует несколько механизмов влияния ГУ на развитие ССЗ.

1. ГУ активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) за счет повреждения клубочков и канальцев почек, что приводит к повышению уровня артериального давления [21].

2. ГУ способствует адгезии и агрегации тромбоцитов к сосудистой стенке, увеличению количества гладкомышечных клеток сосудов, усилению воспалительного процесса [22].

3. МУН способны откладываться непосредственно на стенках аорты и других гемодинамически значимых сосудах, что ведет к образованию бляшек и кальцификации [23].

Большое количество данных свидетельствует о том, что гиперурикемия участвует в прогрессировании ССЗ и является показателем высокого сердечно-сосудистого риска [24, 25].

В исследовании National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2008 годов, куда вошли 5707 участников в возрасте от 20 лет и старше, АГ была диагностирована у 74 % пациентов, хроническая болезнь почек – у 71 %, ожирение – у 53 %, СД 2-го типа – у 26 %, уролитиаз – у 24 %, инфаркт миокарда в анамнезе – у 14 %, хроническая сердечная недостаточность – у 11 %, 10 % пациентов перенесли инсульт [26]. Перечисленные заболевания чаще всего наблюдались у пациентов с гиперурикемией.

Krishnan E. и соавт. подтвердили связь между риском развития инфаркта миокарда и гиперурикемией. Авторы сделали вывод при наблюдении за 4524 пациентами, что МК и нелеченая подагра являются независимым прогностическим маркером увеличения смертности от всех причин, в т.ч. и от ИБС пациентов, недавно перенесших острый инфаркт миокарда [27].

Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC, 2018) и Российского кардиологического общества (РКО, 2020) по ведению пациентов с АГ отмечают, что определение уровня МК в крови у таких пациентов является обязательным (уровень достоверности доказательств 2) [28, 29].

Эксперты Европы в области кардиологии (Borghesi C. и соавт.) и эксперты Российской Фе-

дерации (РМОАГ) опубликовали данные, свидетельствующие о том, что пациенты с ГУ и высокими сердечно-сосудистыми рисками должны получать УСТ препаратом аллопуринолом при неэффективности немедикаментозных методов лечения [30].

Как известно, большинство пациентов с ГУ или подагрой и сопутствующей АГ более подвержены повреждению почек за счет прогрессирующего атеросклероза, гломерулосклероза, интерстициального фиброза.

Повреждение почек и развитие ХБП – еще один негативный эффект ГУ. Следует дать определение, что же такое хроническая болезнь почек. Хроническая болезнь почек – это структурные изменения или функциональные нарушения почек, сохраняющиеся более 3 месяцев. У пациентов с ХБП практически всегда в сыворотке крови определяется ГУ. Доказано, что ГУ является самостоятельным фактором риска развития ХБП, а не только следствием уже имеющегося снижения почечной функции.

Развитие ХБП связано с несколькими механизмами: усиленное отложение МУН в почечной ткани и канальцах почек, а также увеличение риска развития МКБ [31, 32]. Так, в исследовании **Bardin T. выявили у вьетнамских пациентов с тофусной подагрой гиперэхогенный мозговой слой почек, который ассоциировался с признаками тубулоинтерстициального нефрита.** Это открытие подтверждает факт микрокристаллической нефропатии при подагре [31].

За счет активации РААС (как это упоминалось выше) происходит вазоконстрикция сосудов почек, что ведет к нарушению почечного кровотока, а за счет пролиферации гладкомышечных клеток сосудов происходит механическая ишемия почечной ткани и, как следствие, нарушение функции почек. Данные процессы продемонстрированы в исследовании, где у крыс гиперурикемия вызывала артериопатию прегломерулярных сосудов, что привело к клубочковой гипертензии. За счет уменьшения просвета утолщенной сосудистой стенки происходила тяжелая почечная гипоперфузия. Возникающая в результате ишемия являлась мощным фактором, который вызывал тубулоинтерстициальное воспаление и фиброз, а также артериальную гипертензию [33].

Хроническое воспаление при ГУ развивается на фоне низкой кислотности мочи, при благоприятных условиях отложения кристаллов моноуратов натрия, что приводит к развитию тубулоинтерстициального фиброза. Образование кристаллов МУН способствует сти-

муляции NLRP3 инфламмосомы, активизации фермента каспаза-1, а он, в свою очередь, приводит к росту продукции ИЛ-1 β и ИЛ-18 и стимуляции хронического воспалительного процесса почечной ткани [34].

В исследовании Verzola D. с соавт. показано, что повышенная концентрация мочевой кислоты снижала жизнеспособность клеток канальцев и увеличивала их апоптоз. Был сделан вывод, что мочевая кислота увеличивает восприимчивость клеток проксимальных канальцев почек к апоптозу, запуская путь, включающий передачу сигналов NADPH-оксидазой и транспорт URAT-1. Эти данные привели к объяснению хронического тубулоинтерстициального повреждения, наблюдаемого при гиперурикемических состояниях [35].

ГУ – фактор риска развития заболевания почек. Чем выше уровень МК в крови, тем ниже скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и тем больше риск развития ХБП. Пороговый уровень развития повреждения почечной ткани определяется в 420 мкмоль/л, риск прогрессирования почечной недостаточности увеличивается на 7 % на каждое увеличение исходного уровня МК на 17,1 мкмоль/л [36, 37, 38].

Таким образом, становится понятно, что наличие ГУ в организме, помимо эволюционной пользы, принесло проблемы, связанные с возникновением и прогрессированием определенного ряда заболеваний. Встает вопрос о целесообразности лечения ГУ с целью снижения риска развития коморбидных состояний в организме. Проведено большое количество экспериментальных и рандомизированных клинических исследований влияния уратснижающей терапии (УСТ) на течение ССЗ, метаболической патологии и нефрологических заболеваний.

Kanbay M. и соавт. исследовали 30 пациентов с ГУ, получавших аллопуринол 300 мг/сут, 37 контрольных пациентов с ГУ и 30 пациентов с нормальным уровнем МК в крови. В первой группе на фоне аллопуринола выявлено снижение систолического АД, уровня С-реактивного белка и увеличение расчетной СКФ [39].

В крупном метаанализе, выполненном Su X. и соавт. на основе 16 исследований, участвовало 1211 пациентов с ХБП, которые получали различные уратснижающие препараты (в основном аллопуринол и фебуксостат). В результате установлено снижение рисков развития почечной недостаточности на 55 %, сердечно-сосудистых катастроф на 60 %, умеренное снижение протеинурии (на 0,23 стандартной девиации) и расчетной СКФ на 4,10 мл/мин/1,73 м² в год [40].

Отмечено положительное влияние УСТ на развитие СД 2-го типа у пациентов с подагрой [20]. У пациентов с подагрой без соответствующей УСТ риск развития СД2 был значительно выше, чем в контрольной группе. Среди пациентов с подагрой, получавших УСТ, исключая пробенецид, все имели значительно более низкий риск развития СД2, чем пациенты с подагрой без УСТ.

При наличии у пациента подагры вопрос о лечении не встает. При лечении подагры основной целью является снижение уровня МК ниже точки насыщения, что, в свою очередь, приводит к предотвращению кристаллизации и усилению растворения кристаллов моноуратов натрия. Для этого используются ингибиторы ксантиноксидазы (ИКО), блокирующие синтез МК (аллопуринол, фебуксостат). Они применяются в качестве препаратов первой линии. Урикозурические препараты, в том числе бензбромарон, сульфинпиразон и пробенецид, блокируют реабсорбцию уратов в почечных канальцах (не используются на территории Российской Федерации). Они действуют преимущественно на URAT-1, предотвращая обратный захват МК в проксимальных почечных канальцах, что увеличивает почечную экскрецию МК.

В настоящее время активно обсуждается вопрос, нужно ли назначать терапию при бессимптомной ГУ. Согласно клиническим рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR) [41], Американской коллегии ревматологов (ACR) [42] и Ассоциации ревматологов России [13], не рекомендуется проведение медикаментозной терапии пациентам с БГУ в качестве профилактики подагры или развития мочекаменной болезни (МКБ), несмотря на уровень МК и наличие или отсутствие коморбидных заболеваний. На первом этапе врачу необходимо сделать акцент на модификацию образа жизни пациента, воздействие на факторы риска ГУ, определить, какие препараты принимает пациент (оценить возможность отмены препаратов, влияющих на повышение уровня МК в крови).

В настоящий момент согласно клиническим рекомендациям первой линией УСТ является аллопуринол. При отсутствии эффекта или аллергической реакции на прием аллопуринола рекомендуется перевод на фебуксостат.

Согласно исследованиям CARES (Goutand Cardiovascular Morbidities), пациентам с ССЗ предпочтительнее использовать аллопуринол. Смертность от всех причин и от ССЗ на фоне приема аллопуринола в сравнении с фебуксостатом ниже на 22 % и 34 % соответственно [43].

Важным является вопрос о назначении УСТ при имеющейся ХБП, большие дозы аллопуринола противопоказаны (табл. 1) [47].

Таблица 1

**Подбор дозы аллопуринола
в зависимости от СКФ (Мухин Н. А., 2005 г.)**

СКФ, мл/мин	Доза аллопуринола, мг/сут
Более 100	Более 300 (600–900)
100–80	250
80–60	200
60–40	150
40–20	100
20–10	100 через день
Менее 10	100 1 раз в три дня

В последнее время появились сообщения об отсутствии отрицательного влияния фебуксостата как на почки, так и на ССЗ.

Lee J. W. и Lee K. H. в ходе 4-летнего наблюдения за пациентами с умеренным снижением рСКФ не обнаружили отрицательной динамики при терапии фебуксостатом, напротив, при приеме аллопуринола она сохра-

нялась. Стабилизация функции почек происходила при замене аллопуринола на фебуксостат [44].

В исследовании Танака К. и соавт. пациенты с ХБП III стадии и гиперурикемией в течение 12 недель получали УСТ фебуксостатом, что способствовало снижению уровней биомаркеров почечной патологии и приводило к значительно большему снижению МК в сыворотке, чем традиционная терапия. В контрольной же группе данных изменений не отмечено, в результате чего можно предположить нефропротективный эффект фебуксостата [45].

Отмечено положительное влияние ингибиторов ксантиноксидазы на профилактику обострения подагрических приступов. Так, по данным Schumacher H. R. и соавт., 93 % пациентов достигали целевого уровня МК при назначении фебуксостата, что снижало частоту острых приступов подагры и уменьшало размеры тофусов [46].

Вероятно, фебуксостат наряду с аллопуринолом будет относиться к препаратам первой линии УСТ.

Таким образом, ГУ является одним из главных независимых факторов риска развития и прогрессирования коморбидных заболеваний: ССЗ, СД2, метаболического синдрома, почек. Продолжаются дискуссии о влиянии БГУ на эти же коморбидные состояния, о показаниях назначения урикоостатической терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases / J. T. Kratzer [et al.] // *Proc. of the Nat. Acad. of Sciences of the USA*. 2014. Vol. 111, iss. 10. P. 3763–3768. DOI 10.1073/pnas.1320393111.
2. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure / F. Leyva [et al.] // *Europ. Heart J.* 1997. Vol. 18, iss. 5. P. 858–865. DOI 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015352.
3. Staub M. [Uric acid as a scavenger in oxidative stress] // *Orv. Hetil.* 1999. Vol. 140, iss. 6. P. 27–279.
4. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis / F. J. Nieto [et al.] // *Atherosclerosis*. 2000. Vol. 148, iss. 1. P. 131–139. DOI 10.1016/s0021-9150(99)00214-2.
5. Cytosolic 5'-nucleotidase hyperactivity in erythrocytes of Lesch-Nyhan syndrome patients / R. Pesl [et al.] // *Neuroreport*. 2000. Vol. 11, iss. 9. P. 1827–1831. DOI 10.1097/00001756-200006260-00006.
6. Uric acid restores endothelial function in patients with type 1 diabetes and regular smokers / W. S. Waring [et al.] // *Diabetes*. 2006. Vol. 55, iss. 11. P. 3127–3132. DOI 10.2337/db06-0283.
7. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: the national health and nutrition examination survey, 2007–2016 / M. Chen-Xu [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. 2019. Vol. 71, iss. 6. P. 991–999. DOI 10.1002/art.40807.
8. Temporal trends in hyperuricaemia in the Irish health system from 2006–2014: a cohort study / A. U. A. Kumar [et al.] // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, iss. 5. Art. e0198197. DOI 10.1371/journal.pone.0198197.
9. Гиперурикемия и её корреляты в **российской** популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / С. А. Шальнова [и др.] // *Рацион. фармакотерапия в кардиологии*. 2014. Т. 10, № 2. С. 153–159. DOI 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159.
- Shalnova SA et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of the ESSE-RF epidemiological study). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2014;10(2):153–159. DOI 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159. (In Russ.).
10. Choi H. K., Liu S., Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the third national health and nutrition examination survey // *Arthritis and Rheumatology*. 2005. Vol. 52, iss. 1. P. 283–289. DOI 10.1002/art.20761.
11. Choi H. K., Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey // *Arthritis and Rheumatology*. 2004. Vol. 51, iss. 6. P. 1023–1029. DOI 10.1002/art.20821.

12. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском / И. В. Чазова [и др.] // Систем. гипертензии. 2019. Т. 16, № 4. С. 8–21. DOI 10.26442/2075082X.2019.4.190686.
- Chazova IV et al. Consensus on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Sistemnyye gipertenzii*. 2019;(16)4:8–21. DOI 10.26442/2075082X.2019.4.190686.
13. Подагра : клин. рекомендации / М-во здравоохранения Рос. Федерации, Ассоц. ревматологов России. М., 2018. 50 с.
- Gout: clinical guidelines. Ministry of Health Russian Federation, Association of rheumatologists of Russia. М., 2018. (In Russ.).
14. Молчанова О. В., Бритов А. Н., Платонова Е. В. Значение повышенного уровня мочевой кислоты в развитии и профилактике хронических неинфекционных заболеваний // Профилат. медицина. 2020. Т. 23, № 2. С. 102–108. DOI 10.17116/profmed202023021102.
- Molchanova OV, Britov AN, Platonova EV. Significance of elevated levels of uric acid in the development and prevention of chronic non-communicable diseases. *Profilakticheskaya meditsina*. 2020;(23)2:102–108. DOI 10.17116/profmed202023021102. (In Russ.).
15. Клиническая ревматология : рук. для врачей / под ред. В. И. Мазурова. 3-е изд., перераб. и доп. М. : Е-ното, 2021. 696 с.
- Clinical rheumatology: handbook for doctors. Edited by Mazurova VI. 3rd edition, revised and updated. М. : E-noto, 2021. (In Russ.).
16. Campion E. W., Glynn R. J., DeLabry L. O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study // *The Amer. J. of Medicine*. 1987. Vol. 82, iss. 3. P. 421–426. DOI 10.1016/0002-9343(87)90441-4.
17. Feig D. I., Johnson R. J. Hyperuricemia in childhood primary hypertension // *Hypertension*. 2003. Vol. 42, iss. 3. P. 247–252. DOI 10.1161/01.HYP.0000085858.66548.59.
18. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study / E. Krishnan [et al.] // *J. of Epidemiology*. 2012. Vol. 176, iss. 2. P. 108–116. DOI 10.1093/aje/kws002.
19. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: longterm follow-up of a randomized clinical trial / M. Goicoechea [et al.] // *Amer. J. Kidney Diseases*. 2015. Vol. 65, iss. 4. P. 543–549. DOI 10.1053/j.ajkd.2014.11.016.
20. Association between gout, urate-lowering therapy, and risk of developing type 2 diabetes mellitus: a Nationwide population-based retrospective cohort study / Y. J. Fang [et al.] // *BioMed Research Intern*. 2020. Art. 6358954. DOI 10.1155/2020/6358954.
21. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? / R. J. Johnson [et al.] // *Hypertension*. 2003. Vol. 41, iss. 6. P. 1183–1190. DOI 10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5.
22. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? / J. F. Baker [et al.] // *The Amer. J. of Medicine*. 2005. Vol. 118, iss. 8. P. 816–826. DOI 10.1016/j.amjmed.2005.03.043.
23. Systemic urate deposition: an unrecognized complication of gout? / P. Khanna [et al.] // *J. of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9, iss. 10. Art. 3204. DOI 10.3390/jcm9103204.
24. Borghi C., Desideri G. Urate-lowering drugs and prevention of cardiovascular disease: the emerging role of xanthine oxidase inhibition // *Hypertension*. 2016. Vol. 67, iss. 3. P. 496–498. DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06531.
25. An evidence-based review on urate-lowering treatments: implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia / M. Bove [et al.] // *Vascular Health and Risk Management*. 2017. Vol. 13. P. 23–28. DOI 10.2147/VHRM.S115080.
26. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the national health and nutrition examination survey 2007–2008 / Y. Zhu [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. 2011. Vol. 63, iss. 10. P. 3136–3141. DOI 10.1002/art.30520.
27. Hyperuricemia and untreated gout are poor prognostic markers among those with a recent acute myocardial infarction / E. Krishnan [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. 2012. Vol. 14. Art. R10. DOI 10.1186/ar3684.
28. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams [et al.] // *Europ. Heart J*. 2018. Vol. 39, iss. 33. P. 3021–3104. DOI 10.1093/eurheartj/ehy339.
29. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава [и др.] // *Рос. кардиол. журн*. 2020. Т. 25, № 3. С. 149–218. DOI 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Kobalava ZhD et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020*. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal*. 2020;25(3):149–218. DOI 10.15829/1560-4071-2020-3-3786. (In Russ.).
30. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk / C. Borghi [et al.] // *Cardiology J*. 2018. Vol. 25, № 5. P. 545–564. DOI 10.5603/CJ.2018.0116.
31. A cross-sectional study of 502 patients found a diffuse hyperechoic kidney medulla pattern in patients with severe gout / T. Bardin [et al.] // *Kidney Intern*. 2021. Vol. 99, iss. 1. P. 218–226. DOI 10.1016/j.kint.2020.08.024.
32. Development of nephrolithiasis in asymptomatic hyperuricemia: a cohort study / S. Kim [et al.] // *Amer. J. of Kidney Diseases*. 2017. Vol. 70, iss. 2. P. 173–181. DOI 10.1053/j.ajkd.2017.01.053.
33. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats / L. G. Sánchez-Lozada [et al.] // *Kidney Intern*. 2005. Vol. 67, iss. 1. P. 237–247. DOI 10.1111/j.1523-1755.2005.00074.x.
34. Елисеев М. С. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности урат-снижающей терапии // *Соврем. ревматология*. 2018. Т. 12, № 1. С. 60–65. DOI 10.14412/1996-7012-2018-1-60-65.
- Eliseyev MS. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Sovremennaya revmatologiya*. 2018;(12)1:60–65. DOI 10.14412/1996-7012-2018-1-60-65. (In Russ.).
35. Uric acid promotes apoptosis in human proximal tubule cells by oxidative stress and the activation of NADPH oxidase NOX 4 / D. Verzola [et al.] // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, iss. 12. Art. e115210. DOI 10.1371/journal.pone.0115210.
36. The association between time-mean serum uric acid levels and the incidence of chronic kidney disease in the general population: a retrospective study / M. Ye [et al.] // *BMC Nephrology*. 2018. Vol. 19. Art. 190. DOI 10.1186/s12882-018-0982-6.
37. Association of serum uric acid levels with the incident of kidney disease and rapid eGFR decline in Chinese individuals with eGFR > 60 mL/min/1.73 m² and negative proteinuria / F. Zhou [et al.] // *Clinical and Experimental Nephrology*. 2019. Vol. 23, iss. 7. P. 871–879. DOI 10.1007/s10157-019-01705-w.
38. Serum uric acid and progression of kidney disease: a longitudinal analysis and mini-review / C.-W. Tsai [et al.] // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, iss. 1. Art. e0170393. DOI 10.1371/journal.pone.0170393.
39. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic

hyperuricemic subjects with normal renal function : [published corr. appears in *Clinical J. of the Amer. Society of Nephrology*, 2011, Vol. 6, iss. 12, p. 2901–2902] / M. Kanbay [et al.] // *Clinical J. of the Amer. Society of Nephrology*. 2011. Vol. 6, iss. 8. P. 1887–1894. DOI 10.2215/CJN.11451210.

40. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis / X. Su [et al.] // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, iss. 11. Art. e0187550. DOI 10.1371/journal.pone.0187550.

41. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout / P. Richette [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017. Vol. 76, iss. 1. P. 29–42. DOI 10.1136/annrheumdis-2016-209707.

42. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout / J. D. FitzGerald [et al.] // *Arthritis Care and Research*. 2020. Vol. 72, № 6. P. 744–760. DOI 10.1002/acr.24180.

43. Cardiovascular safety of Febuxostat or Allopurinol in patients with gout / W. B. White [et al.] // *The New England J. of Medicine*. 2018. Vol. 378, iss. 13. P. 1200–1210. DOI 10.1056/NEJMoa1710895.

44. Lee J. W., Lee K. H. Comparison of renoprotective effects of Febuxostat and Allopurinol in hyperuricemic patients with chronic kidney disease // *Intern. Urology and Nephrology*. 2019. Vol. 51, iss. 3. P. 467–473. DOI 10.1007/s11255-018-2051-2.

45. Renoprotective effects of Febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial / K. Tanaka [et al.] // *Clinical and Experimental Nephrology*. 2015. Vol. 19, iss. 6. P. 1044–1053. DOI 10.1007/s10157-015-1095-1.

46. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study / H. R. Schumacher [et al.] // *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009. Vol. 48, iss. 2. P. 188–194. DOI 10.1093/rheumatology/ken457.

47. Михайлова З., Михайлова Ю. Подагрическая нефропатия: диагностика, подходы к лечению // *Врач*. 2018. Т. 29, № 7. С. 26–29. DOI 10.29296/25877305-2018-07-04.

Mikhailova Z, Mikhailova Yu. Gouty nephropathy: diagnosis, approaches to treatment. *Vrach*. 2018;(29)7:26–29. DOI 10.29296/25877305-2018-07-04. (In Russ.).