

DOI: 10.33454/1728-1261-2026-1-53-65

УДК 616.633.857.5-073.43:612.461.25

Результаты исследования по влиянию нормализации уровня мочевой кислоты у пациентов с гиперурикемией на показатели гемодинамики почек

П. И. Пятницкая¹, Э. Н. Оттева², Е. В. Полухина²¹ КГБУЗ «Клинико-диагностический центр» министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия² КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия

Резюме

Цель. Определить влияние повышенного уровня мочевой кислоты (МК) у пациентов с разными вариантами гиперурикемии (ГУ) на основные показатели внутривисочечного кровотока при помощи ультразвукового метода исследования, а также их динамику после достижения нормурикемии.

Материал и методы. Обследовано 178 пациентов с ГУ, которые были разделены на три группы: 1-я группа – пациенты с бессимптомной гиперурикемией (БГУ) без коморбидных заболеваний (n = 58); 2-я группа – пациенты с БГУ с коморбидными заболеваниями (сердечно-сосудистая патология, хроническая болезнь почек не выше 3Б стадии, сахарный диабет 2-го типа, ожирение) (n = 60); 3-я группа – пациенты с подагрой (n = 60). В качестве группы контроля отобрано 40 практически здоровых лиц. Всем пациентам было проведено общеклиническое, лабораторное обследование, ультразвуковое исследование почек с оценкой внутривисочечной гемодинамики, которое было выполнено дважды – при первичном обращении и после нормализации уровня МК.

Результаты. При первом скрининге ультразвукового исследования с доплерографией индекс резистентности (RI) почечных артерий был выше, а скоростные показатели ниже во 2-й и 3-й группах, в то время как у пациентов 1-й группы показатели кровотока и сосудистого сопротивления почечных артерий были приближены к значениям группы контроля. Степень выраженности хронической болезни почек ассоциировалась с увеличением сосудистого сопротивления артерий. Корреляционной связи между повышенной концентрацией МК и RI в исследуемых группах выявлено не было.

Оценивая показатели внутривисочечного кровотока после нормализации уровня МК в группе пациентов с подагрой, обнаружили значимое снижение RI в основных (p = 0,003), междольковых (p = 0,017) и междольковых (p < 0,001) артериях; в группе пациентов с БГУ и коморбидной патологией – в основных (p < 0,001) и междольковых (p = 0,026) артериях; в 1-й группе исследования отмечено статистически значимое снижение общего сосудистого сопротивления в междольковых артериях (p = 0,048).

В группе пациентов с подагрой регрессионный анализ динамики показателей выявил, что увеличение разницы МК на 1 % приводило к увеличению показателей систолической, средней и диастолической скоростей кровотока на 0,21 %, 0,26 %, 0,44 % соответственно. Во 2-й группе исследования при увеличении креатинина на 1 % происходило уменьшение RI на 0,31 % в междольковых артериях (p = 0,002), а при увеличении МК на 1 % – увеличение сопротивления на 0,74 % в основных артериях и на 0,79 % в междольковых (p < 0,001). У пациентов без коморбидной патологии при увеличении МК на 1 % происходило уменьшение сосудистого сопротивления на 0,29 % (p = 0,037) и уменьшение систолической скорости кровотока на 0,47 % (p = 0,002) в междольковых артериях.

Заключение. Повышенная концентрация МК в сыворотке крови значимо влияет на повышение сосудистого сопротивления почечных артерий и снижение скорости кровотока у пациентов со всеми видами ГУ, но в большей степени в группах с подагрой и БГУ в сочетании с коморбидными заболеваниями. Нормализация уровня МК сыворотки крови приводит к статистически значимому снижению уровня креатинина и увеличению скорости клубочковой фильтрации. Своевременная коррекция как БГУ, так и повышенного уровня МК у пациентов с подагрой благоприятно влияет на нефропротекцию, улучшая показатели внутривисочечного кровотока.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, коморбидные заболевания, почки, внутривисочечная гемодинамика, подагра

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

Е. В. Полухина – ORCID: 0000-0002-8760-4880

Для цитирования: Пятницкая П. И., Оттева Э. Н., Полухина Е. В. Результаты исследования по влиянию нормализации уровня мочевой кислоты у пациентов с гиперурикемией на показатели гемодинамики почек. Здравоохранение Дальнего Востока. 2026, 1: 53–65. DOI: 10.33454/1728-1261-2026-1-53-65

Results of a study on the impact of normalizing uric acid levels on renal hemodynamic parameters in patients with Hyperuricemia

P. I. Pyatnitskaya¹, E. N. Otteva², E. V. Polukhina²

¹ Clinical and Diagnostic Center of the Khabarovsk Krai Ministry of Health, Khabarovsk, Russia

² Postgraduate Institute for Public Health Workers of the Khabarovsk Krai Ministry of Health, Khabarovsk, Russia

Abstract

Objective – to determine the effect of elevated uric acid (UA) levels on key intrarenal blood flow parameters in patients with different types of hyperuricemia (HU) using ultrasound imaging, as well as their dynamics after normuricemia was achieved.

Materials and Methods. A total of 178 patients with HU were examined and divided into three groups: Group 1 – patients with asymptomatic hyperuricemia (aHU) without comorbidities (n=58); Group 2 – patients with aHU and comorbidities (cardiovascular pathology, chronic kidney disease stage 3B or lower, type 2 diabetes mellitus, obesity) (n=60); Group 3 – patients with gout (n=60). Forty apparently healthy individuals served as a control group. All patients underwent a general clinical and laboratory examination, as well as a renal ultrasound examination to assess intrarenal hemodynamics. This was performed twice: at the initial presentation and after normalization of UA levels.

Results. At the initial ultrasound screening with Doppler, the renal artery resistance index (RI) was higher and velocity parameters were lower in groups 2 and 3, while in patients in group 1, renal artery blood flow and vascular resistance parameters were similar to those in the control group. The severity of chronic kidney disease was associated with increased arterial vascular resistance. No correlation was found between elevated UA concentrations and RI in the study groups.

When assessing intrarenal blood flow parameters after normalization of UA levels in the group of patients with gout, a significant decrease in RI was found in the main (p=0.003), interlobar (p=0.017), and interlobular arteries (p<0.001); in the group of patients with bHU and comorbid pathology - in the main (p<0.001) and interlobar arteries (p=0.026); in Group 1 of the study, a statistically significant decrease in total vascular resistance in the interlobar arteries was noted (p=0.048).

In the group of patients with gout, regression analysis of the dynamics of the parameters revealed that an increase in the UA difference by 1 % led to an increase in systolic, mean, and diastolic blood flow velocities by 0.21 %, 0.26 % and 0.44 % respectively. In Group 2, a 1 % increase in creatinine was associated with a 0.31 % decrease in RI in the interlobular arteries (p=0.002), while a 1 % increase in UA was associated with a 0.74 % increase in resistance in the main arteries and a 0.79 % increase in resistance in the interlobular arteries (p<0.001). In patients without comorbidities, a 1 % increase in UA was associated with a 0.29 % decrease in vascular resistance (p=0.037) and a 0.47 % decrease in systolic blood flow velocity (p=0.002) in the interlobular arteries.

Conclusion. Elevated serum UA concentrations significantly increase renal artery vascular resistance and decrease blood flow velocity in patients with all types of HU, but to a greater extent in those with gout and bHU combined with comorbidities. Normalization of serum uric acid levels leads to a statistically significant reduction in creatinine and an increase in glomerular filtration rate. Timely correction of both uric acid deficiency and elevated uric acid levels in patients with gout has a beneficial effect on renal protection, improving intrarenal blood flow.

Keywords: uric acid, hyperuricemia, comorbid diseases, kidneys, intrarenal hemodynamics, gout

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

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

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

E. V. Polukhina – ORCID: 0000-0002-8760-4880

To cite this article: Pyatnitskaya P. I., Otteva E. N., Polukhina E. V. Results of a study on the impact of normalizing uric acid levels on renal hemodynamic parameters in patients with Hyperuricemia. *Public Health of the Far East*. 2026, 1: 53–65. DOI: 10.33454/1728-1261-2026-1-53-65

Введение

Повышение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови более 360 мкмоль/л определяется как гиперурикемия (ГУ). Если клинические симптомы подагры отсутствуют, то ГУ считается бессимптомной. Тема бессимптомного повышения уровня мочевой кислоты становится всё более актуальной для обсуждения и исследования в терапевтическом обществе, так как частота ее встречаемости высока, в особенности у коморбидных

пациентов. Распространенность ГУ в разных странах увеличивается в последние годы [1–3], что связано с изменением образа жизни людей (гиподинамия, распространенность метаболического синдрома и ожирения), нарушением пищевых привычек (большое потребление продуктов, богатых пуринами, фастфуда) [4, 5], приемом лекарственных препаратов, способных повышать концентрацию МК (например, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, β-адреноблокаторы, диуретики).

В настоящее время многими клиническими и эпидемиологическими исследованиями доказан факт того, что с повышенным уровнем МК связано не только возникновение подагры, но и увеличение риска развития и прогрессирования иных заболеваний – сердечно-сосудистой патологии, заболеваний почек и метаболических нарушений [6–11].

Патофизиологическое воздействие ГУ на почечную ткань связано с влиянием на сосудистое русло. Существует несколько этапов воздействия повышенного уровня МК на сосуды почек. На клеточном уровне происходит уменьшение синтеза оксида азота в эндотелиальных клетках, гипертрофия гладкомышечных клеток внутрипочечных артериол, развивается гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз [12]. Помимо этого, возникает вазоконстрикция почечных артериол, ведущая к внутрипочечной гипертензии [13, 14], дисфункции гломерулярных эндотелиоцитов [15], что неуклонно приводит к нарушению работы почечной ткани и прогрессированию почечной недостаточности. Также ГУ приводит к увеличению в размерах мезангиальных клеток, усилению ими выработки вазоактивных медиаторов [16].

Кроме того, кристаллизованный МК способна самостоятельно откладываться в сосудистой стенке и паренхиме почек в виде депозитов моноурата натрия, вызывая прямое механическое микрокристаллическое воспаление. Данные процессы подтверждены в исследовании R. Gancheva et al., где ученые показали, что пациенты с тофусной формой подагры имеют более высокие значения индекса сопротивления почечных артерий, чем пациенты без отложения моноуратов натрия в суставах [17].

Количество исследований по изучению внутрипочечной гемодинамики при ГУ ограничено. Нами была поставлена цель – определить влияние повышенного уровня МК у пациентов с разными вариантами ГУ на основные показатели внутрипочечного кровотока, определяемые ультразвуковым методом исследования, а также динамику этих показателей после достижения нормоурикемии в сыворотке крови исследуемых групп.

Материал и методы

С 2022-го по 2024 год в исследуемые группы было отобрано 178 пациентов с повышенным уровнем мочевой кислоты, обратившихся на первичный амбулаторный прием ревматолога в КГБУЗ «Клинико-диагностический центр» г. Хабаровска. Для отбора в группы исследования использовались критерии включения и невключения.

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты обоего пола старше 18 лет с бессимптомной гиперурикемией, пациенты с установленным диагнозом «подагра» (согласно классификационным критериям American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology, ACR/EULAR 2020 г.) как при отсутствии, так и на фоне лечения уратснижающими препаратами, не достигшие целевого уровня МК (менее 360 мкмоль/л, а для пациентов с тофусной подагрой – менее 300 мкмоль/л), подписанное информированное согласие.

Критерии невключения: пациенты младше 18 лет, беременные, выраженное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ менее 30 мл/мин (формула СКД-ЕPI)), вторичный характер подагры (развившаяся на фоне хронической болезни почек (ХБП)), наличие других ревматологических заболеваний, онкологические заболевания в момент получения химио-/лучевой терапии, нормальный или сниженный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, обострение хронических или появление острых воспалительных заболеваний в процессе исследования, нежелание пациента участвовать в исследовании, отказ от подписания информированного добровольного согласия.

В зависимости от вида гиперурикемии и наличия коморбидных заболеваний все пациенты были разделены на три группы: 1-я группа – пациенты с бГУ без значимых коморбидных заболеваний (n = 58); 2-я группа – пациенты с бГУ с коморбидными заболеваниями (сердечно-сосудистая патология, цереброваскулярные заболевания, атеросклероз сосудов, установленный ранее, ХБП не выше 3Б стадии, сахарный диабет 2-го типа, ожирение) (n = 60); 3-я группа – пациенты с подагрой как с коморбидными заболеваниями, так и с их отсутствием (n = 60). В соответствии с задачами исследования была сформирована контрольная группа (n = 40) практически здоровых некурящих лиц, сопоставимых по полу и возрасту с обследуемыми пациентами, не имевших значимой коморбидной патологии и с нормальным уровнем МК в сыворотке крови. От всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось с одобрения локального комитета по этике КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения», г. Хабаровск.

Всем пациентам из групп наблюдения проводилось общеклиническое исследование, включавшее сбор жалоб, анамнез заболевания

и жизни, физикальный осмотр, также рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (по формуле CKD-Epidemiology Collaboration 2009) [18] и риск сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE2 в соответствии с клиническими рекомендациями по артериальной гипертензии у взрослых [19]. Лабораторное обследование включало проведение общеклинического анализа крови, определение уровня мочевины, креатинина, глюкозы, холестерина, С-реактивного белка, гликированного гемоглобина, АСТ и АЛТ. Лабораторное обследование пациентов проводилось в централизованной лаборатории клинической диагностики, клинической патоморфологии и цитологии КГБУЗ «Клинико-диагностический центр».

В соответствии с целью исследования пациентам всех групп выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и почечных сосудов на ультразвуковых аппаратах Logiq E9 (GE Healthcare, США) с использованием мультисекторного конвексного датчика (1,8–5,0 МГц) и Logiq F8 (GE Healthcare, США) с использованием мультисекторного конвексного датчика (2,0–5,0 МГц). Исследования проводились в режиме серой шкалы, цветового, энергетического и импульсно-волнового доплеровского картирования.

В режиме серой шкалы оценивались размер почек, толщина паренхимы и коркового слоя, структура почек. В режимах цветового и энергетического доплеровского картирования уточнялось положение внутрипочечных сосудов, оценивалась степень васкуляризации почечной паренхимы. В режиме спектрального импульсно-волнового доплера оценивались качественные характеристики спектра доплеровских кривых, скоростные показатели и индекс резистентности (RI). Оценку почечного кровотока проводили на уровне основной почечной артерии, междольковых и междольковых артерий. Проводили измерение пиковой систолической (V_s), конечной диастолической (V_d) и средней (V_{ave}) скоростей кровотока. Оценивали индекс резистентности на всех уровнях исследования почечного кровотока с помощью программы, заложенной в ультразвуковой сканер по формуле $RI = (V_s - V_d) / V_s$. Ультразвуковое исследование почек и почечных сосудов проводилось на базе КГБУЗ «Краевая клиническая больница» имени профессора С. И. Сергеева.

Исходя из целей исследования ультразвуковое исследование почечного кровотока проводилось пациентам дважды – при первом обращении на фоне повышенного уровня МК сыворотки крови и повторно после нормализации уровня МК немедикаментозными

и медикаментозными методами, спустя 3–6 месяцев от ее нормализации.

Статистическая обработка выполнена с использованием программного обеспечения с открытым исходным кодом R версии 4.4.1 (The R Foundation). Предварительно был проведен разведочный анализ данных (exploratory data analysis, EDA). В качестве описательных характеристик анализируемых параметров были использованы: среднее значение и стандартное отклонение (при нормальном выборочном распределении) или медиана и 25-й и 75-й процентиля, а также минимальное и максимальное значения (при смещенном выборочном распределении). При анализе показателей внутрипочечной гемодинамики производилось усреднение между показателями правой и левой почек по одному пациенту, а ввиду отсутствия значимых различий показателей между правой и левой сторонами для анализа впоследствии использовались средние показатели. Для сравнительного анализа количественных характеристик групп были использованы однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с поправкой Уэлча, тест Краскела–Уоллиса. Для сравнительного анализа качественных характеристик и анализа таблиц сопряженности использовался тест хи-квадрат Пирсона. При наличии статистически значимых различий по указанным тестам проводилось попарное сравнение групп с помощью попарного теста Стьюдента с поправкой Уэлча или теста Уилкоксона для количественных переменных и тест хи-квадрат Пирсона для качественных переменных. Статистически значимыми считались различия при значении $p < 0,05$. Корреляционная связь между количественными и качественными параметрами определялась с применением коэффициента ранговой корреляции Кендалла, между количественными или количественными и бинарными показателями – коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для определения силы корреляции были использованы условные уровни оценки силы корреляции в соответствии со шкалой Чеддока.

При сравнении количественных показателей до и после начала лечения были использованы: для проверки гипотезы о равенстве выборочных средних – t-тест Уэлча для связанных выборок (PairedsampleWelch'st-test), для проверки гипотезы о равенстве рангов при анализе параметров со смещенным распределением – тест Уилкоксона для связанных выборок (Wilcoxon signed-rank test). Статистически значимыми считались различия при значении p , не превышающем 0,05. Для построения регрессионных моделей были ис-

пользованы данные корреляционного анализа разниц выбранных лабораторных показателей и разниц показателей почек до и после лечения по всем группам. Коэффициенты регрессии и соответствующие доверительные интервалы представлены в виде процента, на который увеличивается (при положительном значении коэффициента) или уменьшается (при отрицательном значении коэффициента) разница показателей почек при увеличении разницы лабораторного показателя на 1 %.

Результаты

При оценке демографических показателей групп исследования статистическая разница ($p < 0,05$) была обнаружена в показателях среднего возраста, во 2-й группе были пациенты несколько старше по сравнению с пациентами контроля, средний возраст 1-й и 3-й групп значимо не отличался. Кроме того, во 2-й и 3-й группах чаще встречались курящие пациенты с повышенным индексом массы тела ($p < 0,001$). Исходя из деления пациентов на группы, высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых событий, рассчитанный по шкале SCORE2, также имели пациенты только 2-й и 3-й групп наблюдения (табл. 1).

По результатам ультразвуковой оценки исходных показателей внутрипочечной гемодинамики на всех исследуемых уровнях почечного кровотока, в том числе в артериях паренхимы, RI был выше, а скоростные показатели ниже во 2-й и 3-й группах, то есть в тех, которые имели значимые коморбидные заболевания, в том числе ХБП ($p < 0,001$ для всех исследуемых артерий), в то время как у пациентов с БГУ без коморбидной патологии показатели кровотока и RI были приближены к значениям группы контроля во всех исследуемых артериях. Увеличение стадии ХБП приводило к увеличению RI, а увеличение рСКФ, напротив, к его уменьшению у пациентов 2-й и 3-й групп. Корреляционной связи между повышенным уровнем МК и RI в исследуемых группах не было выявлено. Но была определена связь повышенного риска ССО с увеличением RI у пациентов с подагрой и со скоростными показателями кровотока у пациентов с БГУ и коморбидной патологией.

Перед проведением второго этапа исследования всем пациентам был нормализован уровень МК сыворотки крови по алгоритму проекта консенсуса по ведению пациентов

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Возраст (лет), M ± SD		Контроль (n = 40)	1-я группа (n = 58)	2-я группа (n = 60)	3-я группа (n = 60)
		49,6 ± 10,2	51,6 ± 7,6	54,7 ± 10,3*	53,4 ± 9,9
Пол	18 (45,0)	14 (24,1)	36 (60,0)	22 (36,7)	22 (36,7 %)
	22 (55,0)	44 (75,9)	24 (40,0) <i>p3***</i>	38 (63,3) <i>p1*</i>	38 (63,3 %) <i>p1*</i>
ИМТ (кг/м ²), M ± SD		22,6 ± 2,0	25,3 ± 2,2	32,9 ± 7,9*** <i>p3***</i>	30,0 ± 5,0*** <i>p1**</i> <i>p2***</i>
Курение, n (%)		0 (0,0)	8 (13,8)*	14 (23,3)**	18 (30,0)***
Риски развития сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE2, n (%)					
низкий		40 (100,0)	34 (58,6)	0 (0,0)	6 (10,0)
умеренный		0 (0,0)	24 (41,4)	6 (10,0)	17 (28,3)
высокий		0 (0,0)	0 (0,0)	11 (18,3)	19 (31,7)
очень высокий		0 (0,0)	0 (0,0)	43 (71,7)	18 (30,0)
ХБП (всего)			0 (0,0)	52 (86,7)	
нет		0 (0,0)	58 (100,0)	8 (13,3)***	56 (93,3)
2-й степени		40 (100,0)	0 (0,0)	30 (50,0)	4 (6,7)***
3-й степени		0 (0,0)	0 (0,0)	22 (36,7) <i>p3***</i>	32 (53,3) <i>p1***</i> <i>p2***</i>

Статистическая значимость при сравнении с контрольной группой: * – при $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; *p1* – при сравнении 2-й и 3-й групп; *p2* – при сравнении 1-й и 3-й групп, *p3* – при сравнении 1-й и 2-й групп. Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ХБП – хроническая болезнь почек.

Таблица 2

Сравнительная характеристика лабораторных показателей групп исследования до и после нормализации уровня МК

	Контроль (n = 40)	1-я группа (n = 58)		p	2-я группа (n = 60)		p	3-я группа (n = 60)		p
		До	После		До	После		До	После	
Мочевая кислота (мкмоль/л), M ± SD	274,09 ± 38,86	494,72 ± 66,43	320,71 ± 39,93	<0,001	522,99 ± 168,92	300,18 ± 43,65	<0,001	587,10 ± 133,75	296,52 ± 46,27	<0,001
Креатинин (мкмоль/л), M ± SD	83,77 ± 20,23	94,91 ± 14,17	86,24 ± 12,97	<0,001	92,27 ± 19,43	82,88 ± 14,32	<0,001	108,55 ± 19,21	93,05 ± 19,76	<0,001
СКФ (мл/мин/1,73 м ²), M ± SD	87,57 ± 16,32	84,74 ± 14,56	90,49 ± 13,91	<0,05	69,71 ± 21,35	77,15 ± 14,45	0,004	62,42 ± 14,23	72,43 ± 16,73	<0,001
Холестерин (ммоль/л), M ± SD	4,06 ± 0,51	4,75 ± 0,47	4,91 ± 0,67	0,064	4,75 ± 1,22	4,66 ± 0,94	0,51	5,12 ± 0,91	5,39 ± 1,03	0,10
Глюкоза (ммоль/л), M ± SD	5,47 ± 0,50	5,35 ± 0,52	5,16 ± 0,77	0,074	5,95 ± 0,64	6,71 ± 3,93	0,13	5,88 ± 0,65	6,01 ± 1,14	0,64
Гликированный гемоглобин, HbA1c (%), M ± SD	4,93 ± 0,42	4,75 ± 0,87	4,90 ± 0,30	0,24	5,33 ± 0,89	5,27 ± 0,56	0,65	5,25 ± 0,63	5,30 ± 0,66	0,71
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]; Мин, Макс	1,25 [0,00; 2,56]; 0,00, 3,59	1,20 [0,00; 2,41]; 0,00, 5,61	1,12 [0,00; 2,05]; 0,00, 5,60	0,052	0,60 [0,00; 2,13]; 0,00, 19,12	2,02 [0,00; 3,21]; 0,00, 10,04	0,16	0,11 [0,00; 1,76]; 0,00, 10,21	2,60 [0,00; 6,40]; 0,00, 28,63	0,082
АСТ (МЕ/л), Me [25-й; 75-й перцентили]; Мин, Макс	22,24 [17,78; 25,71]; 12,89, 40,60	21,47 [18,82; 27,15]; 13,20, 34,71	25,61 [19,92; 35,30]; 10,60, 56,97	<0,001	20,00 [17,56; 25,60]; 11,71, 67,91	28,92 [23,20; 32,10]; 5,83, 78,45	<0,001	29,11 [21,76; 37,12]; 8,92, 79,62	30,72 [24,98; 44,08]; 13,92, 67,39	0,003
АЛТ (МЕ/л), Me [25-й; 75-й перцентили]; Мин, Макс	24,84 [20,72; 29,50]; 11,00, 71,45	25,71 [19,31; 33,2] 0; 6,50, 57,23	23,10 [18,58; 29,32]; 12,27, 69,12	0,63	21,80 [16,90; 27,02]; 15,25, 74,61	30,70 [20,14; 35,11]; 10,90, 64,03	0,16	28,73 [25,73; 44,31]; 12,10, 77,53	28,29 [26,00; 59,07]; 10,68, 68,94	0,016

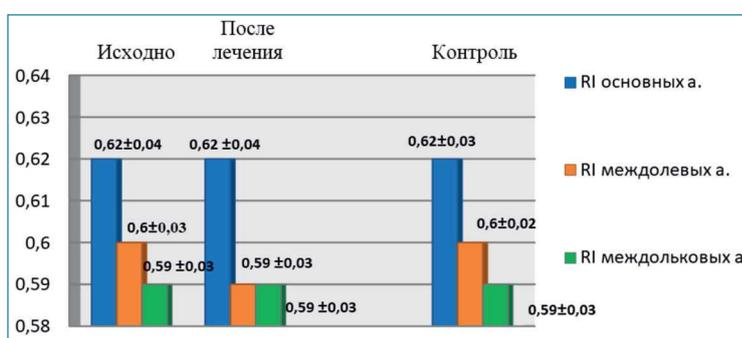
Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРБ – С-реактивный белок.

с бГУ от 2023 года [20]. Перед проведением УЗИ в динамике среднее время поддержания нормоурикемии у пациентов составило $146 \pm 26,5$ дня (или 5 ± 1 месяц). При этом необходимо отметить, что все пациенты исследуемых групп находились в исходном состоянии по сопутствующим заболеваниям, как и на первом этапе исследования – не было выявлено статистической разницы в уровне артериального давления, холестерина и глюкозы, лекарственная терапия оставалась прежней.

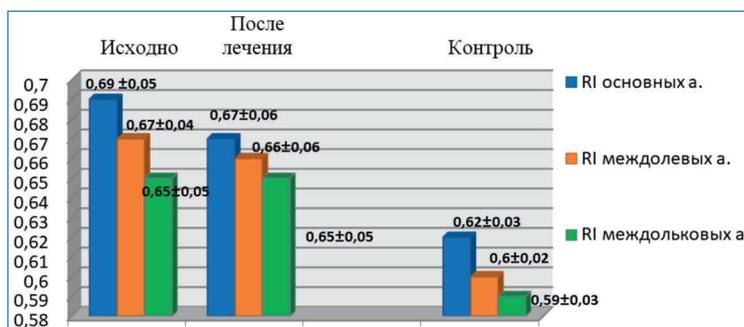
В таблице 2 приведены данные по динамике изменения лабораторных показателей у пациентов исследуемых групп до лечения и после.

Анализ лабораторных показателей в исследуемых группах выявил статистически значимые изменения (табл. 2). Во всех исследуемых группах после коррекции ГУ произошло достоверно значимое снижение уровня креатинина ($p < 0,001$) и, напротив, увеличение рСКФ ($p < 0,001$ для 3-й группы, $p = 0,004$ для 2-й группы, за исключением 1-й группы – $p = 0,054$). Кроме того, отмечено повышение уровня АСТ во всех группах, остальные показатели статистически значимо в динамике не изменились.

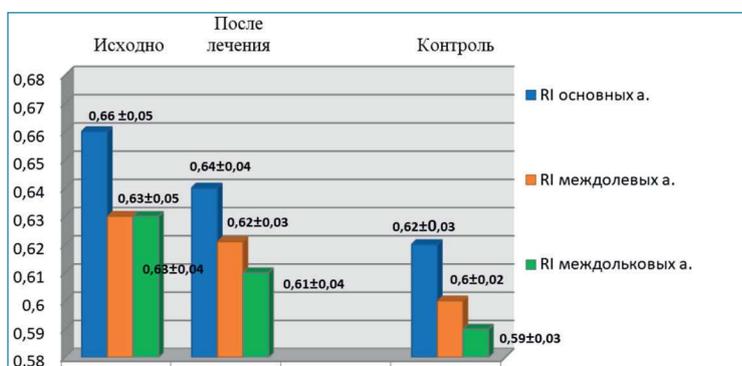
Оценивая показатели внутрипочечного кровотока на фоне нормализации уровня МК, также отметили статистически значимые изменения показателей в исследуемых группах (рис. 1).



а – показатели пациентов с бГУ без коморбидной патологии



б – показатели пациентов с бГУ с коморбидными заболеваниями



в – показатели пациентов с подагрой

Рис. 1. Динамика снижения RI в основных, междольевых и междольковых артериях почек у пациентов исследуемых групп в условиях нормализации уровня мочевой кислоты сыворотки крови (данные представлены в средних значениях и стандартном отклонении, $M \pm SD$)

В группе пациентов с подагрой обнаружены значимые различия до и после проведения терапии по следующим параметрам: повышение V_{ave} ($p = 0,040$) и снижение RI с $0,66 \pm 0,05$ до $0,64 \pm 0,04$ в основных артериях ($p = 0,003$), снижение RI с $0,63 \pm 0,05$ до $0,62 \pm 0,03$ в междолевых ($p = 0,017$) и в междольковых артериях – с $0,63 \pm 0,04$ до $0,61 \pm 0,04$ ($p < 0,001$) (табл. 3). В группе пациентов с бГУ и коморбидной патологией значимо увеличились значения V_d ($p = 0,009$) и V_{ave} ($p = 0,011$) в основных артериях, а также снизился RI с $0,69 \pm 0,05$ до $0,67 \pm 0,06$ в основных ($p < 0,001$) и в междолевых артериях – с $0,67 \pm$

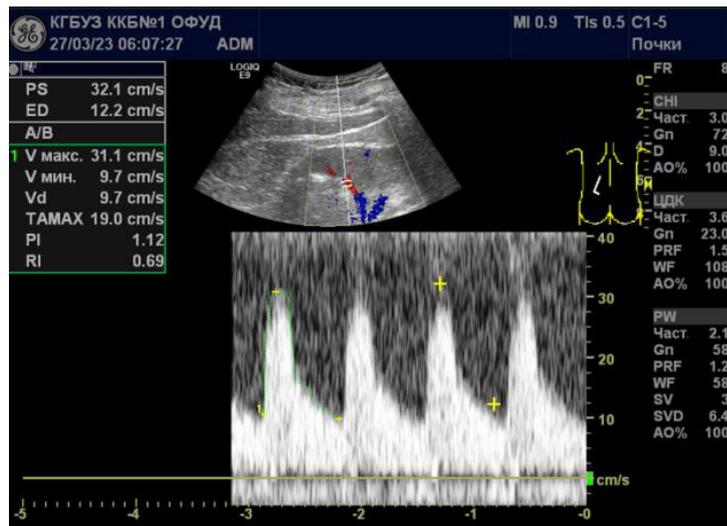
$0,04$ до $0,66 \pm 0,06$ ($p = 0,026$). При сравнении показателей почечного кровотока в 1-й группе исследования обратило внимание увеличение V_s ($p = 0,002$) в основных и уменьшение RI в междолевых ($p = 0,048$) артериях. Таким образом, нормализация уровня МК у пациентов ГУ приводила к статистически значимому снижению значений RI в основных, междолевых и междольковых артериях и увеличению показателей скорости кровотока в артериях почек во всех исследуемых группах. На рисунке 2 представлены эхограммы, отражающие динамику RI у пациента с ГУ и коморбидной патологией до лечения и после достижения нормурикемии.

Таблица 3

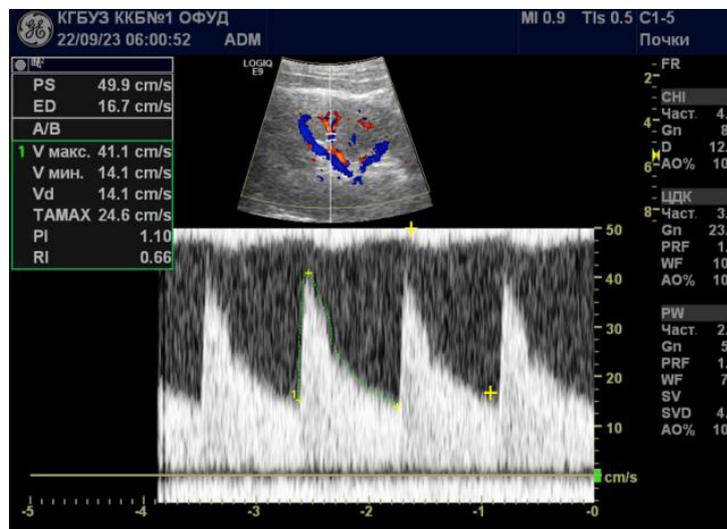
Сравнительная характеристика показателей внутрипочечной гемодинамики групп исследования до и после нормализации уровня МК

Уровень артерий	Параметр	Контроль (n = 40)	1-я группа (n = 58)		p	2-я группа (n = 60)		p	3-я группа (n = 60)		p
			До	После		До	После		До	После	
Основные артерии	$V_s, \text{ м/с}$	$0,77 \pm 0,12$	$0,76 \pm 0,15$	$0,81 \pm 0,14$	0,002	$0,76 \pm 0,12$	$0,77 \pm 0,09$	0,32	$0,69 \pm 0,09$	$0,71 \pm 0,08$	0,32
	$V_d, \text{ м/с}$	$0,29 \pm 0,05$	$0,29 \pm 0,05$	$0,29 \pm 0,05$	0,10	$0,23 \pm 0,03$	$0,25 \pm 0,05$	0,009	$0,23 \pm 0,04$	$0,25 \pm 0,04$	0,072
	$V_{ave}, \text{ м/с}$	$0,47 \pm 0,08$	$0,46 \pm 0,09$	$0,47 \pm 0,06$	0,24	$0,43 \pm 0,06$	$0,45 \pm 0,06$	0,011	$0,40 \pm 0,05$	$0,42 \pm 0,05$	0,040
	Ri	$0,62 \pm 0,03$	$0,62 \pm 0,04$	$0,62 \pm 0,04$	0,30	$0,69 \pm 0,05$	$0,67 \pm 0,06$	<0,001	$0,66 \pm 0,05$	$0,64 \pm 0,04$	0,003
Междолевые артерии	$V_s, \text{ м/с}$	$0,33 \pm 0,02$	$0,37 \pm 0,05$	$0,37 \pm 0,05$	0,17	$0,36 \pm 0,07$	$0,35 \pm 0,06$	0,94	$0,34 \pm 0,06$	$0,35 \pm 0,05$	0,39
	$V_d, \text{ м/с}$	$0,14 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,02$	0,084	$0,12 \pm 0,03$	$0,13 \pm 0,03$	0,19	$0,13 \pm 0,03$	$0,13 \pm 0,02$	0,22
	$V_{ave}, \text{ м/с}$	$0,21 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,02$	0,97	$0,22 \pm 0,05$	$0,21 \pm 0,05$	0,14	$0,21 \pm 0,04$	$0,22 \pm 0,03$	0,25
	Ri	$0,60 \pm 0,02$	$0,60 \pm 0,03$	$0,59 \pm 0,03$	0,048	$0,67 \pm 0,04$	$0,66 \pm 0,06$	0,026	$0,63 \pm 0,05$	$0,62 \pm 0,03$	0,017
Междольковые артерии	$V_s, \text{ м/с}$	$0,18 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,02$	0,12	$0,17 \pm 0,04$	$0,18 \pm 0,02$	0,35	$0,19 \pm 0,04$	$0,18 \pm 0,02$	0,44
	$V_d, \text{ м/с}$	$0,08 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,07$	$0,08 \pm 0,01$	0,12	$0,06 \pm 0,02$	$0,06 \pm 0,01$	0,057	$0,07 \pm 0,02$	$0,07 \pm 0,01$	0,69
	$V_{ave}, \text{ м/с}$	$0,11 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,01$	0,43	$0,10 \pm 0,02$	$0,10 \pm 0,01$	0,15	$0,12 \pm 0,03$	$0,12 \pm 0,02$	0,76
	Ri	$0,59 \pm 0,03$	$0,59 \pm 0,03$	$0,59 \pm 0,03$	0,11	$0,65 \pm 0,05$	$0,65 \pm 0,05$	0,091	$0,63 \pm 0,04$	$0,61 \pm 0,04$	<0,001

Примечание. Данные представлены в средних значениях и стандартном отклонении, $M \pm SD$.



а



б

Рис. 2. Эхограммы почки пациента с ГУ и коморбидной патологией: а – до лечения, RI на уровне междольковой артерии 0,69, б – через 6 мес на фоне нормализации уровня МК, RI на уровне междольковой артерии 0,66

В рамках данного исследования был проведен регрессионный анализ разниц показателей, направленный на количественную оценку взаимосвязей между динамикой ультразвуковых характеристик и соответствующих биохимических показателей у пациентов. Для построения регрессионных моделей было выбрано два лабораторных показателя, значения которых в динамике статистически значимо изменились во всех трех исследуемых группах – уровень МК и креатинина. В результате определения зависимости между полученными значениями в ходе лечения было обращено внимание на то, что в группе пациентов с подагрой увеличение разницы креатинина на 1 % приводило к уменьшению разницы в показателях Vs междольковых и междольковых артерий (на 0,51 % и 0,47 % соответственно, $p < 0,001$), а увеличение разницы МК на 1 % –

к увеличению показателей скорости кровотока основных артерий Vs, Vave и Vd на 0,21 %, 0,26 %, 0,44 % соответственно. При этом во 2-й группе БГУ регрессионный анализ разницы показателей выявил, что при увеличении уровня креатинина на 1 % происходит уменьшение RI на 0,31 % в междольковых артериях ($p = 0,002$), а также показателей скорости кровотока в междольковых (Vave на 0,28 %, $p = 0,002$) и междольковых артериях (Vs, Vave и Vd на 0,45 % ($p < 0,001$), 0,33 % ($p = 0,004$), 0,35 % ($p = 0,002$) соответственно). Кроме того, в данной группе исследования наибольшим эффектом характеризовалось влияние разницы МК на увеличение значений RI на 0,74 % в основных артериях и на 0,79 % в междольковых артериях ($p < 0,001$). У пациентов без коморбидной патологии увеличение разницы креатинина на 1 % приводило к увеличению

показателей скорости кровотока V_{ave} основных артерий на 0,45 % ($p < 0,001$), а увеличение разницы МК на 1 % – к уменьшению RI на 0,29 % ($p = 0,037$) и увеличению Vd на 0,44 % ($p = 0,007$) в основных артериях, а также к уменьшению показателей скорости кровотока в междольковых артериях – V_{ave} на 0,41 % и V_s на 0,47 % ($p = 0,002$).

Обсуждение

Большим количеством клинических и эпидемиологических исследований доказан тот факт, что ГУ является фактором риска развития ХБП [21]. При этом чем выше уровень МК в крови, тем ниже СКФ и тем больше риск развития ХБП. Значение МК в 420 мкмоль/л определяется как пороговый уровень развития повреждения почечной ткани, а риск усугубления почечной недостаточности увеличивается на 7 % при каждом увеличении уровня МК на 17,1 мкмоль/л [22–24].

Ранее считалось, что подагра является причиной развития ХБП посредством только отложения моноуратов натрия в почечной ткани [25, 26]. Данный постулат был опровергнут в исследовании, в котором лабораторным животным с ХБП искусственно вызывали ГУ, и почечная недостаточность быстро прогрессировала, несмотря на отсутствие кристаллов в почках [27]. Интерес в изучении влияния ГУ на почечную патологию рос, и в некоторых исследованиях учеными стала выдвигаться гипотеза о том, что ГУ является одним из основных факторов повреждения почек ввиду ее влияния на внутрипочечное сосудистое русло [28–30]. Исходя из патогенеза воздействия ГУ на развитие и прогрессирование ХБП, становится ясным, что одним из основных звеньев является влияние ГУ на сосудистую систему почек, изменение тонуса почечных артерий, что способствует их повреждению [31].

Наиболее доступным методом исследования состояния сосудов почек является ультразвуковое исследование с определением скорости кровотока и подсчетом индекса резистентности. В ряде работ была отмечена прогностическая значимость значения RI в оценке прогрессирования ХБП [32–34]. RI, определяемый при УЗИ, является основным показателем циркуляторного сопротивления в почечных артериях, увеличение которого характеризует почечную дисфункцию [35–37]. Ввиду этого определение данного показателя является полезным инструментом для отслеживания развития и прогрессирования заболеваний почек.

Скорость кровотока на различных уровнях внутрипочечного артериального русла различна и постепенно уменьшается от основной

почечной артерии до мелких сосудов коркового слоя. Скоростные показатели кровотока характеризуют интенсивность васкуляризации почек и зависят от целого ряда экстра-ренальных и интра-ренальных факторов. Так, например, показатели кровотока в основных артериях почек имеют сильную зависимость от показателей центральной гемодинамики, величины и частоты пульса, степени артериального давления, сердечного выброса, наличия атеросклеротического поражения крупных сосудов и состояния аорты. В одном из исследований было показано, что возраст, пульсовое давление, наличие сахарного диабета являются независимыми факторами, влияющими на почечное сосудистое сопротивление [38]. В другом исследовании ученые уточнили, что факторами риска повышенного сосудистого сопротивления почек при наличии ХБП являются возраст, женский пол, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротическое поражение периферических сосудов, повышенное систолическое артериальное давление и использование β -адреноблокаторов [39].

Было проведено небольшое количество исследований, доказывающих патологическую связь между ГУ и почечной гемодинамикой. Например, G. Geraci et al. в своей работе у пациентов с артериальной гипертензией и повышенным уровнем МК показали корреляцию ГУ с внутрипочечной гемодинамикой, при этом сосудистое сопротивление почечных сосудов увеличивалось у данных пациентов по мере ухудшения функции почек [40, 41].

В нашем исследовании показано, что пациенты из группы ГУ со значимыми коморбидными заболеваниями и подагрой имеют большие значения показателей сосудистого сопротивления почек и более низкие показатели скорости кровотока по данным УЗИ по сравнению с контрольной группой и пациентами с бГУ без коморбидной патологии.

Проведено немало исследований, доказывающих положительное влияние уратснижающей терапии на функцию работы почек. Эта стратегия позволяет предположить, что нормализация уровня МК в сыворотке крови может быть эффективной для предотвращения развития и прогрессирования ХБП. Метаанализ с участием 1211 пациентов с ХБП продемонстрировал, что назначение уратснижающих препаратов снижает риск развития почечной недостаточности на 55 %, сердечно-сосудистых исходов на 60 % [42].

В ретроспективном исследовании с участием 803 пациентов с ХБП при повышенном уровне МК в сыворотке крови наблюдался риск прогрессирования заболевания до терминаль-

ной стадии. Авторы продемонстрировали, что снижение уровня МК в сыворотке крови до 6,5 мг/дл может снизить риск развития терминальной стадии ХБП [43].

В метаанализе с общим числом участников 753 Wang et al. [44] указали, что снижение уровня мочевой кислоты связано со значительным снижением концентрации креатинина и увеличением рСКФ. Аналогичным образом в результате метаанализа 23 наблюдательных (обсервационных) когортных исследований нашими отечественными учеными были получены данные, демонстрирующие негативное воздействие ГУ на СКФ у пациентов с исходно нормальной функцией почек. Они показали, что нарастание уровня МК в сыворотке крови на 1 мг/дл вызывает снижение СКФ на 1,2 мл/мин/1,73 м² [45].

Результаты, полученные в ходе нашего исследования, также подтверждают данную тенденцию. Во всех исследуемых группах при нормализации уровня МК в сыворотке произошло статистически значимое снижение уровня креатинина ($p < 0,001$ для всех групп исследования) и, соответственно, увеличение рСКФ. Кроме того, исходя из результатов показателей внутрипочечного кровотока в динамике, результатов регрессионного анализа, можно сделать вывод о том, что нормализация уровня МК у пациентов со всеми видами гиперурикемии приводит к улучшению функции работы почек, сопровождающемуся снижением RI и увеличением скоростных показателей кровотока по данным ультразвукового исследования.

Заключение

В ходе нашего исследования мы показали, что повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови ассоциируется с ухудшением почечной функции у пациентов со всеми видами гиперурикемии (от бессимптомной до подагры). При этом у пациентов с подагрой и хроническими коморбидными заболеваниями ГУ статистически значимо влияет на повышение RI.

Повышенный уровень МК влечет за собой увеличение уровня креатинина и уменьшение рСКФ, что, в свою очередь, неуклонно приводит к снижению почечного кровотока и увеличению сосудистого сопротивления даже у пациентов без серьезных коморбидных заболеваний. В то же время нормализация уровня МК в сыворотке крови приводит к статистически значимому снижению сосудистого сопротивления в артериях почек, в том числе и у пациентов с бГУ без коморбидной патологии.

Полученные данные в ходе регрессионного анализа о наибольшем влиянии повышенного уровня МК на увеличение RI у пациентов с коморбидной патологией свидетельствуют о том, что своевременная коррекция бГУ у данной группы пациентов является оправданной мерой по протекции почечной функции. Кроме того, считаем оправданным назначение УЗИ сосудов почек с определением показателей индекса резистентности для выявления раннего повреждения почечной ткани и оценки показателей в динамике на фоне коррекции у пациентов с бГУ и подагрой.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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, C. Yokose, S. K. Rai et al. DOI 10.1002/art.40807 // *Arthritis & Rheumatology*. 2019. Vol. 71, № 6. P. 991–999.
2. Temporal trends in hyperuricaemia in the Irish health system from 2006–2014: A cohort study / A. U. A. Kumar, L. D. Browne, X. Li et al. DOI 10.1371/journal.pone.0198197 // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, № 5. P. e0198197.
3. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Г. В. Артамонова и др. DOI 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159 // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014. Т. 10, № 1. С. 153–159.
4. 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 & Rheumatology*. 2005. Vol. 52, № 1. P. 283–289. DOI 10.1002/art.20761
5. Choi H. K., Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Arthritis & Rheumatology*. 2004. Vol. 51, № 6. P. 1023–1029. DOI 10.1002/art.20821
6. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies / J. Wang, T. Qin, J. Chen et al. DOI 10.1371/journal.pone.0114259 // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, № 12. P. e114259.
7. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis / S. Y. Kim, J. P. Guevara, K. M. Kim et al. DOI 10.1002/acr.20065 // *Arthritis Care and Research*. 2010. Vol. 62, № 2. P. 170–180.
8. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality / A. G. Stack, A. Hanley, L. F. Casserly et al. DOI 10.1093/qjmed/hct083 // *QJM*. 2013. Vol. 106, № 7. P. 647–658.
9. Влияние бессимптомной гиперурикемии на коморбидные заболевания и возможность её коррекции / В. И. Мазуров, П. А. Башкинов, И. З. Гайдюкова и др. // *Рус. мед. журн.* 2021. Т. 29, № 7. С. 24–30.

- The influence of asymptomatic hyperuricemia on comorbid diseases and the possibilities of its correction / V. I. Mazurov, R. A. Bashkinov, I. Z. Gaidukova, et al. // Russ. med. journal. 2021. Vol. 29, No. 7. P. 24–30.*
10. Мадьянов И. В. Гиперурикемия и сахарный диабет // Рус. мед. журн. Мед. обозрение. 2019. Т. 1, № 1. С. 20–24.
Madyanov I. V. Hyperuricemia and diabetes mellitus // Russ. med. journal. Medical review. 2019. Vol. 1, No. 1. P. 20–24.
11. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies / L. Li, C. Yang, Y. Zhao et al. DOI 10.1186/1471-2369-15-122 // BMC Nephrology. 2014. Vol. 15. P. 122.
12. A role for uric acid in the progression of renal disease / D. H. Kang, T. Nakagawa, L. Feng et al. DOI 10.1097/01.asn.0000034910.58454.fd // J. of the Amer. Soc. of Nephrology. 2002. Vol. 13, № 12. P. 2888–2897.
13. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats / L. G. Sánchez-Lozada, E. Tapia, J. Santamaria et al. DOI 10.1111/j.1523-1755.2005.00074.x // Kidney Intern. 2005. Vol. 67, № 1. P. 237–247.
14. Kanellis J., Kang D. H. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease // Seminars in Nephrology. 2005. Vol. 25, № 1. P. 39–42. DOI 10.1016/j.semnephrol.2004.09.007
15. Фибринолитическая активность мочи как показатель поражения почек при нарушении обмена мочевой кислоты / А. В. Шербак, И. М. Балкаров, А. В. Козловская и др. // Терапевт. арх. 2001. Т. 73, № 6. С. 34–37.
Fibrinolytic activity of urine as an indicator of kidney damage in uric acid metabolism disorders / A. V. Shcherbak, I. M. Balkarov, L. V. Kozlovskaya et al. // Therapeutic arch. 2001. Vol. 73, No. 6. P. 34–37.
16. Soluble uric acid increases intracellular calcium through an angiotensin II-dependent mechanism in immortalized human mesangial cells / G. Albertoni, E. Maquigussa, E. Pessoa et al. DOI 10.1258/ebm.2010.010007 // Experimental Biology and Medicine. 2010. Vol. 235, № 7. P. 825–832.
17. Ultrasound proven monosodium urate crystal deposits in the joints are associated with smaller kidney size, decreased intrarenal blood flow and arteriosclerotic type vascular changes / R. Gancheva, T. Kundurzhiev, Z. Kolarov et al. DOI <https://doi.org/10.2478/amb-2020-0026> // Acta medica Bulgarica. 2020. Vol. 47, iss. 3. P. 5–12.
18. Levey A. S., Stevens L. A. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions // The Amer. J. of Kidney Diseases. 2010. Vol. 55, № 4. P. 622–627. DOI 10.1053/j.ajkd.2010.02.337
19. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода и др. DOI 10.15829/1560-4071-2024-6117 // Рос. кардиол. журн. 2024. Т. 29, № 9. С. 230–329.
Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2024 / J. D. Kobalava, A. O. Konradi, S. V. Nedogoda, et al. DOI 10.15829/1560-4071-2024-6117 // Russ. cardiological journal. 2024. Vol. 29, No. 9. P. 230–329.
20. «В фокусе гиперурикемия». Резолюция совета экспертов / О. М. Драпкина, В. И. Мазуров, А. И. Мартынов и др. DOI 10.15829/1728-8800-2023-3564 // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2023. Т. 23, № 4. С. 77–84.
“Focus on hyperuricemia”. Resolution of the expert council / O. M. Drapkina, V. I. Mazurov, A. I. Martynov, et al. DOI 10.15829/1728-8800-2023-3564 // Cardiovascular therapy and prevention. 2023. Vol. 23, No. 4. P. 77–84.
21. Risk factors for development of decreased kidney function in a Southeast Asian population: a 12-year cohort study / S. Domrongkitchaiporn, P. Sritara, C. Kitiyakara et al. DOI 10.1681/ASN.2004030208 // J. of the Amer. Soc. of Nephrology. 2005. Vol. 16, № 3. P. 791–799.
22. 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, K. Hu, J. Jin et al. DOI 10.1186/s12882-018-0982-6 // BMC Nephrology. 2018. Vol. 19, № 1. P. 190.
23. 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, G. Yu, G. Wang et al. DOI 10.1007/s10157-019-01705-w // Clinical and Experimental Nephrology. 2019. Vol. 23, № 7. P. 871–879.
24. Serum uric acid and progression of kidney disease: a longitudinal analysis and mini-review / C. W. Tsai, S. Y. Lin, C. C. Kuo et al. DOI 10.1371/journal.pone.0170393 // PLoS One. 2017. Vol. 12, № 1. P. e0170393.
25. Barlow K. A., Beilin L. J. Renal disease in primary gout // QJM. 1968. Vol. 37, № 145. P. 79–96.
26. Talbott J. H., Terplan K. L. The kidney in gout // Medicine (Baltimore). 1960. Vol. 39. P. 405–467.
27. A role for uric acid in the progression of renal disease / D. H. Kang, T. Nakagawa, L. Feng et al. DOI 10.1097/01.asn.0000034910.58454.fd // J. of the Amer. Soc. of Nephrology. 2002. Vol. 13, № 12. P. 2888–2897.
28. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism / M. Mazzali, J. Kanellis, L. Han et al. DOI 10.1152/ajprenal.00283.2001 // Amer. J. of Physiology-Renal Physiology. 2002. Vol. 282, № 6. P. F991–F997.
29. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats / L. G. Sanchez-Lozada, E. Tapia, C. Avila-Casado et al. DOI 10.1152/ajprenal.00170.2002 // Amer. J. of Physiology-Renal Physiology. 2002. Vol. 283, № 5. P. F1105–F1110.
30. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats / L. G. Sanchez-Lozada, E. Tapia, J. Santamaria et al. DOI 10.1111/j.1523-1755.2005.00074.x // Kidney Intern. 2005. Vol. 67, № 1. P. 237–247.
31. An association between uric acid levels and renal arteriopathy in chronic kidney disease: a biopsy-based study / K. Kohagura, M. Kochi, T. Miyagi et al. DOI 10.1038/hr.2012.135 // Hypertension Research. 2013. Vol. 36, № 1. P. 43–49.
32. The pulsatility index and the resistive index in renal arteries. Associations with long-term progression in chronic renal failure / L. J. Petersen, J. R. Petersen, U. Tallenrhuus et al. DOI 10.1093/ndt/12.7.1376 // The Nephrology Dialysis Transplantation. 1997. Vol. 12, № 7. P. 1376–1380.
33. Resistive index in chronic nephropathies: predictive value of renal outcome / G. Splendiani, C. Parolini, L. Fortunato et al. DOI 10.5414/cnp57045 // Clinical Nephrology. 2002. Vol. 57, № 1. P. 45–50.
34. Sugiura T., Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease: results of a 4-year follow-up // Clinical and Experimental Nephrology. 2011. Vol. 15, № 1. P. 114–120. DOI 10.1007/s10157-010-0371-3
35. Intrarenal Doppler approaches in hemodynamics: a major application in critical care / X. Qian, J. Zhen, Q. Meng et al. DOI 10.3389/fphys.2022.951307 // Frontiers in Physiology. 2022. Vol. 13. Art. 951307.
36. Elevated intrarenal resistive index predicted faster renal function decline and long-term mortality in non-proteinuric chronic kidney disease / G. Romano, R. Mioni, N. Danieli et al. DOI 10.3390/jcm11112995 // J. of Clinical Medicine. 2022. Vol. 11, № 11. Art. 2995.
37. Resistivity index in the diagnosis and assessment of loss of renal function in diabetic nephropathy / Y. O. Jinadu, Y. R. Raji, S. O. Ajayi et al. DOI 10.5830/CVJA-

2021-032 // *Cardiovascular J. of Africa*. 2022. Vol. 33, № 1. P. 26–32.

38. Renal resistance index in renal allograft recipients: a role for ADMA / I. P. Bergmann, R. H. Boger, E. Marti et al. DOI 10.1053/j.ajkd.2009.04.028 // *The Amer. J. of Kidney Diseases*. 2009. Vol. 54, № 2. P. 327–333.

39. Renal resistive index and mortality in chronic kidney disease / C. Toledo, G. Thomas, J. D. Schold et al. DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05536 // *Hypertension*. 2015. Vol. 66, № 2. P. 382–388.

40. Association Between Uric Acid and Renal Hemodynamics: Pathophysiological Implications for Renal Damage in Hypertensive Patients / G. Geraci, G. Mulè, M. Mogavero et al. DOI 10.1111/jch.12812 // *J. of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2016. Vol. 18, № 10. P. 1007–1014.

41. Association of renal resistive index with aortic pulse wave velocity in hypertensive patients / G. Geraci, G. Mule, C. Geraci et al. DOI 10.1177/2047487314524683 // *The Europ. J. of Preventive Cardiology*. 2015. Vol. 22, № 4. P. 415–422.

42. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis / X. Su, B. Xu,

B. Yan et al. DOI 10.1371/journal.pone.0187550 // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, № 11. e0187550.

43. Targeting uric acid and the inhibition of progression to end-stage renal disease – a propensity score analysis / S. Uchida, W. X. Chang, T. Ota et al. DOI 10.1371/journal.pone.0145506 // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, № 12. e0145506.

44. Effects of urate-lowering therapy in hyperuricemia on slowing the progression of renal function: a meta-analysis / H. Wang, Y. Wei, X. Kong et al. DOI 10.1053/j.jrn.2012.08.005 // *J. of Renal Nutrition*. 2013. Vol. 23, № 5. P. 389–396.

45. Метаанализ наблюдательных когортных исследований о взаимосвязях бессимптомной гиперурикемии с хронической болезнью почек / В. И. Мазуров, О. М. Драпкина, А. И. Мартынов и др. DOI <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.10.21-39> // *Терапия*. 2023. Т. 9, № 10. С. 21–39.

Meta-analysis of observational cohort studies on the relationship between asymptomatic hyperuricemia and chronic kidney disease / V. I. Mazurov, O. M. Drapkina, A. I. Martynov, et al. DOI <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.10.21-39> // *Therapy*. 2023. Vol. 9, No. 10. P. 21–39.