

# Менеджмент пациентов с бессимптомной гиперурикемией – лечить или не лечить?

И.Ю. Головач<sup>1</sup>, Е.Д. Егудина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

<sup>2</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства охраны здоровья Украины», г. Днепр

В статье рассмотрены причины возникновения гиперурикемии, в том числе влияние таких факторов, как ожирение, метаболический синдром, снижение функции почек.

Гиперурикемией называется повышение уровня мочевой кислоты сыворотки крови более 360 мкмоль/л у женщин и более 420 мкмоль/л у мужчин. Наиболее обоснованным считается уровень мочевой кислоты не более 6,8 мг/дл (400 мкмоль/л), при котором в физиологических условиях происходит кристаллизация. Распространенность сопутствующих заболеваний, ассоциированных с гиперурикемией, увеличилась в течение последних двух десятилетий.

Гиперурикемия (и/или подагра) может быть причиной или следствием сопутствующей патологии. В то время как эпидемиологические исследования предполагают, что гиперурикемия может быть связана с сердечно-сосудистыми, метаболическими и почечными сопутствующими заболеваниями, исследования менделевской рандомизации не предоставили доказательства того, что эти связи являются причинно-следственными. Расхождения между результатами обсервационных и клинических исследований не позволяют выработать рекомендации о потенциальных преимуществах урат-снижающей терапии (УСТ) у отдельных пациентов с бессимптомной гиперурикемией. Соотношение риска и пользы УСТ остается неясным. Риск развития подагры в результате бессимптомной гиперурикемии, оцениваемый в 50%, должен быть сопоставлен с риском кожных и сердечно-сосудистых побочных эффектов ингибиторов ксантиноксидазы. Напротив, необходимость в оптимальном менеджменте сопутствующих заболеваний общепризнана. Среди лекарственных препаратов, принимаемых пациентами для лечения сопутствующих заболеваний, следует отменить агенты, обладающие гиперурикемическим действием и заменить на препараты, которые оказывают противоположное действие. Изменения в образе жизни, снижение массы тела и достаточная физическая активность полезны для улучшения общего состояния здоровья. О том, оказывает ли УСТ благоприятное влияние на сопутствующие заболевания, станет известно только при наличии мощных интервенционных испытаний с соответствующими первичными конечными точками.

**Ключевые слова:** бессимптомная гиперурикемия, подагра, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, уратснижающая терапия, диета, модификация образа жизни.

## Management of patients with asymptomatic hyperuricemia – to treat or not to treat?

I. Yu. Golovach, Ye. D. Yehudina

The article discusses the causes of hyperuricemia, including the influence of factors such as obesity, metabolic syndrome, decreased renal function. Hyperuricemia is called an increase in serum uric acid more 360 μmol/l in women and more than 420 μmol/l in men. The most reasonable level of uric acid is considered to be no more than 6.8 mg/dl (400 μmol/L), at which crystallization occurs under physiological conditions. The prevalence of comorbidities associated with hyperuricemia has increased over the past two decades.

Hyperuricemia (and/or gout) can be a cause or consequence of a comorbid condition. While epidemiological studies suggest that hyperuricemia may be associated with cardiovascular, metabolic, and renal concomitant diseases, Mendelian randomization studies have not provided evidence that these relationships are causative. The discrepancies between the results of observational and clinical studies do not allow making recommendations about the potential benefits of urate-lowering therapy (ULT) in individual patients with asymptomatic hyperuricemia. The relationship between risk and benefit of ULT is unclear.

The risk of gout developing as a result of asymptomatic hyperuricemia, estimated at 50%, must be matched with the risk of skin and cardiovascular side effects of xanthine oxidase inhibitors. On the contrary, the need for optimal management of comorbidities is widely recognized. Among the drugs taken by patients to treat comorbidities, those therapeutic agents with hyperuricemic action should be canceled and replaced with drugs that have the opposite effect. Lifestyle changes, weight loss, if necessary, and sufficient physical activity are useful for improving overall health. Whether ULT has a beneficial effect on comorbidities will only be known if there are powerful intervention tests with appropriate primary endpoints.

**Key words:** asymptomatic hyperuricemia, gout, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, chronic kidney disease, urate-lowering therapy, diet, lifestyle changes.

## Менеджмент пацієнтів із бессимптомною гіперурикемією – лікувати чи не лікувати?

І.Ю. Головач, Є.Д. Єгудіна

У статті розглянуто причини виникнення гіперурикемії, у тому числі вплив таких чинників, як ожиріння, метаболічний синдром, зниження функції нирок.

Гіперурикемією називається підвищення рівня сечової кислоти сироватки крові понад 360 мкмоль/л у жінок і понад 420 мкмоль/л у чоловіків. Найбільш обґрунтованим вважається рівень сечової кислоти не вище 6,8 мг/дл (400 мкмоль/л), за якого у фізіологічних умовах відбувається кристалізація. Поширеність супутніх захворювань, асоційованих з гіперурикемією, збільшилася протягом останніх двох десятиліть.

Гіперурикемія (і/або подагра) може бути причиною або наслідком супутньої патології. У той самий час як епідеміологічні дослідження припускають, що гіперурикемія може бути пов'язана із серцево-судинними, метаболічними і нирковими супутніми захворюваннями, дослідження менделівської рандомізації не надали докази того, що ці зв'язки є причинно-наслідковими. Розбіжності між результатами обсерваційних і клінічних досліджень не дозволяють виробити рекомендації про потенційні переваги уратзнижувальної терапії (УЗТ) у окремих пацієнтів із бессимптомною гіперурикемією. Співвідношення ризику і користі УЗТ неясно.

Ризик розвитку подагри в результаті бессимптомної гіперурикемії, оцінений у 50%, повинен бути зіставлений з ризиком шкірних і серцево-судинних побічних ефектів інгібіторів ксантиноксидази. Навпаки, необхідність в оптимальному менеджменті супутніх захворювань загальноновизнана. Серед лікарських препаратів, що приймаються пацієнтами для лікування супутніх захворювань, слід скасувати ті терапевтичні агенти, що мають гіперурикемічну дію, і замінити на препарати, які справляють протилежну дію. Зміни у способі життя, втрата маси тіла, якщо в такий є необхідність, і достатня фізична активність корисні для поліпшення загального стану здоров'я. Про те, чи робить УЗТ сприятливий вплив на супутні захворювання, стане відомо тільки за наявності потужних інтервенційних випробувань з відповідними первинними кінцевими точками.

**Ключові слова:** бессимптомна гіперурикемія, подагра, метаболічний синдром, серцево-судинні захворювання, хронічна хвороба нирок, уратзнижувальна терапія, дієта, модифікація способу життя.

**Б**ессимптомная гиперурикемия – это термин, традиционно применяемый к состояниям, при которых в сыворотке крови концентрация мочевой кислоты стойко повышена, однако ни симптомов, ни признаков заболеваний, сопровождающихся отложением (депозицией) кристаллов моноурата натрия (МУН), таких, как подагра или заболевания почек, не наблюдается. Эти заболевания могут развиваться у пациентов с гиперурикемией в любой момент, однако около 2/3 или более таких лиц остаются бессимптомными достаточно длительно, и у них никогда не развиваются ни подагра, ни острый подагрический артрит, ни острая/хроническая гиперурикемическая нефропатия или нефролитиаз. Корифей отечественной терапии, в частности академик Е.М. Тареев, называли бессимптомную гиперурикемию «химической» подагрой, а сейчас ее относят к метаболическим заболеваниям.

По данным эпидемиологических исследований заболеваемость подагрой увеличилась более чем в два раза за последние два десятилетия [31]. Однако распространенность гиперурикемии, которая является основным фактором риска развития подагры, увеличилась лишь незначительно: с 19,1% в 1988–1994 годах до 21,5% в 2007–2008 годах согласно национальной программе проверки здоровья и питания (NHANES) [93]. Это несоответствие доказывает, что гиперурикемия является не единственным фактором, который способствует росту заболеваемости подагрой. Значительную распространенность гиперурикемии в последние десятилетия, которая возрастает из года в год, можно объяснить ростом эпидемии ожирения во всем мире, в большей степени за счет изменения рациона питания, в том числе увеличения потребления обработанных пищевых продуктов, богатых пурином, алкоголя и фруктозы, и все большее использование диуретиков среди врачей первичной медицинской помощи.

В последние 20 лет наблюдалось значительное увеличение частоты сопутствующих заболеваний, связанных с гиперурикемией и подагрой: гипертония (+15%), сахарный диабет (+19%), почечная недостаточность (+17%), гиперлипидемия (+40%) и патологическое ожирение (+19%) [31]. Гиперурикемия и/или подагра может быть причиной или следствием вышеперечисленных коморбидностей. Поэтому лечение сопутствующих заболеваний, связанных с гиперурикемией, заслуживает пристального внимания [52, 63], особенно в случае бессимптомной гиперурикемии [11], хотя доказательств причинно-следственной связи на сегодня еще недостаточно.

Действительно, в то время как эпидемиологические данные указывают на связь между гиперурикемией и сопутствующими заболеваниями, исследования менделевской рандомизации, в которых сравнивались фенотипы пациентов с и без генетических факторов восприимчивости к гиперурикемии, не дали убедительных доказательств того, что гиперурикемия способствует возникновению сердечно-сосудистых, метаболических или почечных заболеваний [39, 44, 45, 50, 51]. Тем не менее в исследовании пациентов, не имеющих сопутствующих заболеваний, чтобы устранить погрешность бессимптомная гиперурикемия была ассоциирована с высоким коэффициентом риска 1,82 возникновения кардиоваскулярных событий [86].

Другим фактором, который придает большое значение бессимптомной гиперурикемии и ассоциированным коморбидностям, является независимая U-образная ассоциация, связывающая гиперурикемию со смертностью. Эта ассоциация сохраняется как у мужчин, так и у женщин даже после поправки на возможные искажающие факторы, включая функцию почек [23]. Эти данные требуют оценки наилучшего менеджмента пациентов с бессимптомной гиперурикемией и обсуждения вопроса о том, следует ли и в какой степени снижать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови.

### Эпидемиология: у кого гиперурикемия развивается чаще и когда?

Гиперурикемия является чрезвычайно распространенной биохимической аберрацией, что выявляется при однократном определении сывороточных уратов у 20–25% взрослых мужчин и у меньшей доли женщин [93]. Гиперурикемия у мужчин часто начинается в период полового созревания. Нормальные значения у взрослых мужчин превышают таковые у женщин репродуктивного возраста из-за увеличения экскреции мочевой кислоты (МК) почками с участием эстрогенных соединений, что доказано изменением концентраций сывороточной МК (сМК) во время менструального цикла и ингибирующего влияния эндогенного эстрадиола [58]. Следовательно, гиперурикемия у женщин обычно не проявляется до менопаузы, а в постменопаузе сывороточные значения сМК у женщин увеличиваются и приближаются к таковым у мужчин соответствующего возраста [37]. Следует также отметить, что концентрации уратов у женщин, получающих заместительную гормональную терапию, значительно ниже [37]. Механизмы, лежащие в основе этого эффекта эстрогенных соединений, обусловлены посттранскрипционным подавлением ими транспортеров МК ABCG2 и GLUT9 [91].

Хотя заболеваемость подагрой возрастает с увеличением возраста как у мужчин, так и у женщин [57], уровень заболеваемости начинает увеличиваться с 30 лет у мужчин и только после 50 лет у женщин. Таким образом, связанные с кристаллами МУН проявления гиперурикемии как у мужчин, так и у женщин, происходят в среднем на два десятилетия позже, чем первоначальное физиологическое повышение концентрации сывороточных уратов. Это наблюдение предполагает, что существует длительный период бессимптомной гиперурикемии, предшествующей возникновению подагры.

### Как классифицировать гиперурикемию?

Стойкая гиперурикемия является распространенной биохимической аномалией, которая возникает в результате чрезмерного производства уратов, абсолютного или относительного нарушения клиренса мочевой кислоты в почках, снижения кишечной секреции или комбинации этих механизмов [3].

Помимо повышенного образования МК, клиренс МК почками играет ведущую роль в появлении гиперурикемии. В почечных канальцах отдельные группы транспортеров обеспечивают реабсорбцию отфильтрованных уратов и секрецию циркулирующих уратов через проксимальный канальцевый эпителий. Концентрация сМК определяется в значительной степени относительным балансом этих двух противоположных путей. Нарушения функционирования реабсорбционного или секреторного путей приводит к гиперурикемии или гиперурикемии, соответственно подчеркивая двунаправленную природу трансэпителиального потока уратов в проксимальном канальце [41].

Поскольку был определен широкий список специфических генетических, сопутствующих заболеваний и факторов окружающей среды (лекарственные препараты, диета, алкоголь и токсическое воздействие), способствующих гиперурикемии (табл. 1 и 2), первая классификация гиперурикемии как первичная (идиопатическая) или вторичная уступила место обозначению гиперурикемии, возникающей в результате множества путей, которые влияют на продукцию уратов и/или на клиренс мочевой кислоты. Клиническая экспрессия этих факторов приводит к образованию и депозиции кристаллов уратов (подагра и, реже, патология почек, связанная с кристаллами мочевой кислоты) и, возможно, к ассоциированным некристаллическим заболеваниям.

**Причины гиперурикемии, связанные с повышенным биосинтезом уратов**

<p><b>Унаследованные дефекты ферментов, приводящие к избыточной продукции уратов (редкие моногенные нарушения)</b></p> <p>Дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозил трансферазы Сверхактивность фосфорибозилпирофосфат синтетазы Дефицит глюкозо-6-фосфатазы (болезнь накопления гликогена, тип I)</p>
<p><b>Клинические состояния, приводящие к избыточной продукции уратов</b></p> <p>Миелопролиферативные заболевания Лимфопролиферативные заболевания Злокачественные новообразования Гемолиз Псориаз Ожирение Синдром Дауна Болезни накопления гликогена (типы III, V, VII)</p>
<p><b>Избыточная продукция уратов, вызванная приемом наркотиков, диетой или влиянием токсинов</b></p> <p>Этиловый спирт Чрезмерное употребление в пищу пуринов Фруктоза Дефицит витамина B12 Никотиновая кислота Этиламино-1,3,4-тиадиазол Цитотоксические препараты</p>

**Причины гиперурикемии, обусловленные снижением клиренса мочевой кислоты**

<p><b>Клинические состояния</b></p> <p>Хроническая почечная недостаточность Свинцовая нефропатия (свинцовая подагра) Снижение эффективного объема крови (потеря жидкости, сердечная недостаточность) Диабетический или голодный кетоацидоз Лактоацидоз Преэклампсия Ожирение Гиперпаратиреоз Гипотиреоз Саркоидоз Хроническая бериллиевая болезнь</p>
<p><b>Редкие моногенные нарушения, вызывающие снижение клиренса мочевой кислоты</b></p> <p>Аутосомно-доминантное тубулоинтерстициальное заболевание почек, вызванное патогенными вариантами UMOD Поликистоз почек</p>
<p><b>Распространенные варианты генов, кодирующих транспортеры, регулирующие клиренс мочевой кислоты через почки или кишечник (гены с наибольшим зарегистрированным эффектом)</b></p> <p>SLC2A9 ABCG2 SLC17A1 SLC22A11 PDZK1 SLC16A9 SLC22A12</p>
<p><b>Лекарственные препараты или диета, снижающие экскрецию мочевой кислоты</b></p> <p>Диуретики (тиазиды и петлевые диуретики) Циклоспорин и такролимус Низкие дозы салицилатов Этамбутол Пиразинамид Этиловый спирт Леводопа Метоксифлуран Злоупотребление слабительными (алкалоз) Ограничение употребления соли</p>

**От бессимптомной гиперурикемии к подагре: какой уровень мочевой кислоты является критическим?**

Гиперурикемия может быть определена на основе статисти-

ческих и физико-химических критериев. Обозначена критическая точка насыщения, которая представляет собой уровень МУН в плазме, выше которого он не может больше растворять-

ся и, следовательно, кристаллизуется, как у мужчин, так и у женщин. Точка насыщения МУН в плазме составляет 6,8 мг/дл (408 мкмоль/л) для мужчин и 7,0 мг/дл (420 мкмоль/л) для женщин [63]. Однако эти значения меняются при изменении температуры тела и составляют 6,4–6,6 мг/дл (384–392 мкмоль/л) при 37 °С и 6,0 мг/дл (360 мкмоль/л) при 35 °С (расчетная температура на большом пальце ноги) [9]. Точка насыщения МУН в тканях суставов неизвестна.

Альтернативой, предложенной экспертами Европейской противоревматической лиги (EULAR) в качестве практического и клинически значимого определения гиперурикемии, является концентрация мочевой кислоты (МК) в сыворотке, превышающая 6 мг/дл (360 мкмоль/л). Это значение включает оценочный порог пожизненного риска развития клинических последствий гиперурикемии с широко рекомендуемым диапазоном целей для клинически успешного снижения уровня уратов при подагре [68].

Эпидемиологические исследования существенно помогают в определении оптимального уровня уратов. Так, в исследовании нормативного старения (Normative Aging Study) было обнаружено, что частота первой подагрической атаки резко увеличивалась в зависимости от роста уровня сывороточной мочевой кислоты (сМК) у 2046 мужчин без подагры, наблюдение за которыми велось в течение 15 лет [18]. Кумулятивный показатель заболеваемости подагрой за 5 лет составил 30,5% при уровнях сМК выше 10,0 мг/дл (600 мкмоль/л) по сравнению с 0,6% для диапазона 6,0–6,9 мг/дл (360–414 мкмоль/л) и 0,5% для значений ниже 6,0 мг/дл (360 мкмоль/л). Тем не менее среди мужчин, у которых исходный уровень уратов был выше 9,0 мг/л (540 мкмоль/л), у 78% не развивался подагрический артрит в течение последующих 5 лет.

В исследовании 18 889 пациентов уровень заболеваемости подагрой за 15 лет увеличился с 1,1% (95% ДИ; 0,9–1,3%) для уровней сМК <6,0 мг/дл (360 мкмоль/л) до 49% (95% ДИ; 31–67%) для уровней сМК >10,0 мг/дл (600 мкмоль/л) [28]. Таким образом, примерно у половины участников исследования, у которых исходный уровень МК был выше >10,0 мг/дл, не развилась подагра. Аналогичные данные приведены в систематическом обзоре проспективных когортных исследований, проведенных А. Shiozawa и соавторами (2014). Обзор показал, что частота подагры составила менее чем 1/1000 человеко-лет для уровней уратов <6,0 мг/дл (360 мкмоль/л) и до 70/1000 человеко-лет для уровней уратов >10,0 мг/дл (600 мкмоль/л) [74]. Эти данные свидетельствуют о том, что устойчивые уровни уратов выше 6,0 мг/дл (360 мкмоль/л) увеличивают риск развития подагры, которая зависит не только от уровней уратов, но и от продолжительности хронической гиперурикемии. Интервал от бессимптомной гиперурикемии до тофусной подагры варьируется от 3 до 42 лет (в среднем – 11 лет) [74].

Приведенные данные подчеркивают роль других значимых факторов, помимо уровня уратов, в развитии подагры. Например, веществ, которые усиливают или способствуют образованию кристаллов, когда уровни МУН в тканях достаточно высокие, и/или генетических факторов, приема лекарственных веществ, факторов окружающей среды, особенностей питания и способа жизни (например, потребление фруктозы, частое посещение сауны, обезвоживание, злоупотребление алкогольными напитками, особенно пивом), которые могут моделировать воспалительный ответ при отложении кристаллов МУН в тканях (см. табл. 1, 2).

Таким образом, показателем по поводу критического уровня сМК весьма разнятся, но, как уже указывалось выше, экспертами было принято решение об определении верхнего предела сМК на уровне 6,0 мг/дл (360 мкмоль/л), что обеспечивает уменьшение риска возникновения подагры, обострений на фоне существующего заболевания и является целевой мишенью для уратснижающей терапии (УСТ) [3].

Однако пороговое значение уровня сМК, выше которого увеличивается риск сердечно-сосудистых, метаболических и почечных заболеваний, не установлено. В когорте молодых людей повышенный риск развития гипертонии наблюдался при уровнях сМК ниже уровней, обуславливающих депозицию МУН, 57 мг/дл (342 мкмоль/л) у мужчин и 4,5 мг/л (270 мкмоль/л) у женщин [33].

### Визуализационные методы исследования в диагностике бессимптомной гиперурикемии

Бессимптомная подагра (также известная как предподагра или скрытая подагра) – это состояние, которое можно диагностировать при помощи визуализационных методов исследования у пациентов с хронической гиперурикемией и с клинически бессимптомной депозицией МУН [65]. Однако ни риск, ни время, через которое разовьется симптоматическая подагра у пациентов с бессимптомной депозицией кристаллов, не известны [75].

В нескольких исследованиях, выполненных при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) или двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ), были визуализированы депозиты МУН в суставах и сухожилиях у 30–50% пациентов с хронической бессимптомной гиперурикемией [32, 43, 67, 78, 84]. Отложения МУН выявляются как «двойной контур» или как тофусы с эрозиями костей или без них [65].

Тем не менее отсутствуют убедительные доказательства того, что такая «бессимптомная гиперурикемия с отложениями кристаллов МУН в тканях» может обуславливать более раннее начало и/или ухудшение течение последующей развивающейся клинической подагры, и что есть необходимость начала медикаментозной фармакотерапии, снижающей уровень уратов [11]. Также не было доказано, что обнаружения депозитов МУН влияют на возникновение или тяжесть сопутствующих заболеваний, связанных с гиперурикемией. Наконец, видимые невооруженным глазом или обнаруженные только при визуализации, очаговые или диффузные отложения МУН могут быть безболезненными и абсолютно бессимптомными, особенно при подкожном расположении у пациентов с бессимптомной гиперурикемией [27].

Однако наличие МУН на УЗИ или ДЭКТ должно насторожить специалистов. Обнаружено, что среди взрослых сыновей пациентов с подагрой почти 30% имели бессимптомные отложения МУН, видимые при УЗИ плюсне-фаланговых суставов [4], при этом уровни сМК у них были >5,0 мг/дл (>300 мкмоль/л). Таким образом, пациентам с семейным анамнезом подагры необходимо проводить УЗИ первых плюсне-фаланговых суставов и исследовать сывороточные уровни МК с определенной периодичностью [4]. У 75% пациентов с депозитами МУН была продемонстрирована высокая степень воспаления с помощью доплерографического исследования, что подтверждает роль кристаллов МУН как триггеров воспаления за счет образования и продукции интерлейкина-6 (ИЛ-6) и ИЛ-8 у пациентов с бессимптомной гиперурикемией [32].

Эти данные побудили ученых к разработке новой системы стадийности подагры [8, 28] с добавлением стадии бессимптомной депозиции МУН между стадиями бессимптомной гиперурикемии без депозитов и интермиттирующими подагрическими атаками с депозитами. Эта новая классификация, основанная на возможностях визуализационных методов исследований, может потребовать переоценки показаний для старта УСТ. Европейское медицинское агентство (ЕМА) одобрило ингибитор ксантиноксидазы фебуксостат для менеджмента хронической бессимптомной гиперурикемии с депозицией МУН [20]. Однако вопрос остается дискуссионным, поскольку другие ведущие европейские и американские эксперты не поддержали данную инициативу. Поэтому прием УСТ при бессимптомной гиперурикемии, даже с наличием депозитов МУН, не отображен в действующих рекомендациях.



**Необходимо ли лечить бессимптомную гиперурикемию при наличии сердечно-сосудистых, метаболических и почечных коморбидностей?**

О связи между гиперурикемией и сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями впервые заговорили еще в прошлом веке. Эпидемиологические и экспериментальные данные, полученные за последнее десятилетие, указывают на тесную связь между гиперурикемией и гипертензией, сердечно-сосудистыми событиями, почечной недостаточностью, синдромом «сонных апноэ» и метаболическими заболеваниями [11, 16, 73]. Исследования клеточных культур и научные эксперименты с участием животных моделей предоставили дополнительные доказательства ассоциации гиперурикемии с развитием почечной недостаточности, гипертензии и метаболического синдрома [39, 96]. Тем не менее длительный интервал времени от начала гиперурикемии до возникновения сердечно-сосудистых и почечных коморбидностей осложняет понимание факта влияния сМК: является ли гиперурикемия маркером риска или независимым причинным фактором для сопутствующих заболеваний [29, 47, 48, 61]. И хотя гиперурикемия, как правило, предшествует сопутствующим заболеваниям, нельзя исключать обратную связь [11]. Возможные причины, объясняющие расхождения в результатах эпидемиологических исследований и рандомизированных клинических испытаний, представлены ниже [61]:

- Исходно различные уровни урикемии у мужчин и женщин.
- Отсутствие корректировки на ассоциированные вторичные факторы (например, потребление фруктозы).
- Гиперурикемия как причина или следствие сопутствующих заболеваний.
- Обсервационные исследования не всегда могут обеспечить доказательную причинно-следственную связь.
- Количество событий для параметров исследования было небольшим в группах низкого риска.
- Неоднородность популяции в мета-анализах.
- Небольшой размер выборки, статистическая мощность ограничена в рандомизированных клинических исследованиях уратснижающей терапии.
- Уратснижающая терапия охватывает не только ингибиторы ксантиноксидазы, необходимы исследования урикозурических препаратов.
- В исследованиях менделевской рандомизации популяции были гетерогенными, не учитывались факторы окружающей среды; кроме того, нет никаких данных о потенциальном воздействии генетического полиморфизма на ассоциированные с гиперурикемией биологические механизмы.

*Уровень уратов и почки*

Связь между гиперурикемией и хронической болезнью почек (ХБП) является безусловным фактом, однако, причинная роль гиперурикемии при ХБП не установлена [39]. ХБП – значимая сопутствующая патология при подагре. Анализ данных Национального обследования здоровья и питания (NHANES) с 2007 по 2008 г. выявил 16% распространенность 3-й стадии ХБП и выше у мужчин с подагрой и 31,4% – у женщин [93]. Почечная дисфункция, в свою очередь, является основным фактором риска возникновения тофусной подагры [54]. Еще одним доказательством, подтверждающим причинно-следственную связь между гиперурикемией и развитием ХБП – снижение почечной экскреции уратов, предшествующее развитию почечной недостаточности у пациентов с семейной ювенильной гиперурикемической нефропатией [71].

Концентрация сМК увеличивается с прогрессированием ХБП, хотя обратная причинная роль гиперурикемии в этом явлении является спорной [97]. В 16 из 20 эпидемиологических исследований уровни сМК ассоциировались с развитием или прогрессированием хронической почечной недо-

статочности [46]. В 13 мета-анализах и 15 обсервационных исследованиях гиперурикемия была независимым фактором риска хронической почечной недостаточности у пациентов с нормальной исходной функцией почек [49, 95]. Одновременно четыре обсервационных исследования не обнаружили значимой связи между гиперурикемией и прогрессированием хронической почечной недостаточности [46]. Гиперурикемия оценивается как фактор риска развития острой почечной недостаточности, она также связана со смертностью у пациентов с хронической почечной недостаточностью [87, 88].

Постулируется, что гипертензия может выступать в качестве посредника между гиперурикемией и развитием хронической почечной недостаточностью [72], а также может служить маркером ухудшения течения почечной недостаточности [80].

Гиперурикемия при ХБП обусловлена снижением эффективности выведения МК, но обычно не сопровождается гиперурикозурией [39]. Степень и показатели, при которых депонирование кристаллов МУН способствует ассоциации гиперурикемии и хронической почечной недостаточности, остаются неопределенными. Стойкая гиперурикемия рассматривается как причина медленно прогрессирующей хронической почечной недостаточности, для которой характерно отложение уратов в почечном интерстиции, приводя к воспалительной реакции и прогрессирующему тубулоинтерстициальному повреждению [82].

Высказывается предположение, что гиперурикемия не имеет клинического значения в отношении ХБП, пока уровни сМК в сыворотке стойко не превышают, по крайней мере, 13 мг/дл (773 мкмоль/л) у мужчин и 10 мг/дл (595 мкмоль/л) у женщин. Именно такие уровни рассматриваются как нефротоксические [59].

Нефролитиаз является еще одним распространенным и ассоциированным с гиперурикемией заболеванием почек. Повышенная экскреция МК с мочой связана с более высоким риском образования уратных, но не оксалатных камней [26]. Заболеваемость мочекаменной болезнью приближается к 50% у пациентов с суточной экскрецией мочевой кислоты более 1100 мг (6,5 мкмоль) [26]. Однако настолько выраженная гиперурикозурия встречается редко, обычно нефролитиаз обусловлен снижением pH мочи.

Недавние гетерогенные интервенционные исследования [13, 46] и два мета-анализа [51, 79] продемонстрировали многообещающие результаты, связанные с применением УСТ при гиперурикемии и ХБП. При применении УСТ отмечены более медленные темпы прогрессирования ХБП, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), увеличение СКФ с 79 до 92 мл/мин, снижение артериального давления и протеинурии. Ренопротективный эффект УСТ (аллопуринола и фебуксостата) активно изучается и обсуждается, однако для окончательных рекомендаций в отношении их применения при бессимптомной гиперурикемии требуются дополнительные клинические исследования [30, 92].

В Японии 84–89% нефрологов поддерживают идею применения УСТ у пациентов с бессимптомной гиперурикемией и ХБП 3–5 стадии, тогда как в США только 4% ревматологов инициируют УСТ у пациентов с бессимптомной гиперурикемией [60]. Эти несоответствия в назначениях, вероятно, связаны с различиями в знаниях о подагре и целях лечения, которая заключается в предотвращении прогрессирования ХБП у нефрологов и отсутствии соответствующих рекомендаций у ревматологов.

*Уровень уратов и кардиоваскулярные заболевания*

Во многих эпидемиологических исследованиях установлены значимые ассоциации между уровнями сМК, кардиоваскулярными факторами риска (гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, почеч-

ная недостаточность) и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Гиперурикемия рассматривается либо как маркер, либо как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [11, 53].

Гиперурикемия ассоциируется с развитием сердечно-сосудистых заболеваний у огромной популяции пациентов с бессимптомной гиперурикемией, а также у пациентов с сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий или ишемической болезнью сердца [16]. Кальцификации коронарных артерий, обнаруженные с помощью коронарной ангиографии, были более распространены у пациентов с бессимптомной гиперурикемией и ультразвуковыми свидетельствами отложения МУН в полости суставов, чем у пациентов с гиперурикемией, но без депозитов МУН, и у пациентов с нормальным уровнем уратов [7]. Данные эпидемиологических исследований также подтверждают причинную связь между гиперурикемией и артериальной гипертензией [61, 64]. Рефрактерность артериальной гипертензии к лечению была выше у пациентов с гиперурикемией, ХБП, сахарным диабетом (СД) 2-го типа или метаболическим синдромом [61].

Известно, что ксантиноксидаза продуцирует активные формы кислорода, которые, в свою очередь, ингибируют выработку оксида азота, потенциально приводя к повреждению эндотелия. В observational исследованиях и рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых участвовали пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, продемонстрировано, что ингибиторы ксантиноксидазы обладали не только уратснижающим действием, но и антиоксидантным [62]. Ингибиторы ксантиноксидазы уменьшают частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, однако кардиопротективный эффект аллопуринола исчезал при дозе выше 300 мг/сут, особенно при одновременном назначении фуросемида [17]. Доза 600 мг/сут аллопуринола не приводила к улучшению/стабилизации течения сердечной недостаточности [34]. Терапия аллопуринолом при бессимптомной гиперурикемии более эффективна в профилактике сердечно-сосудистых событий с уровнями сМК 7,0 мг/дл (> 420 мкмоль/л) у мужчин и у женщин с уровнями сМК >5,0 мг/дл (300 мкмоль/л) [6].

Сегодня терапия ингибиторами ксантиноксидазы не рекомендуется и не применяется для профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с бессимптомной гиперурикемией [69, 76]. Прием аллопуринола и фебуксостата связан с более частыми обострениями подагры, которые, в свою очередь, могут привести к увеличению количества сердечно-сосудистых событий. Кроме того, последнее исследование сердечно-сосудистой безопасности фебуксостата и аллопуринола (CARES) предупреждает о повышенных сердечно-сосудистых рисках на фоне применения фебуксостата [1, 85].

#### *Уровни уратов и метаболический синдром*

В мета-анализе [90] и проспективном исследовании, проведенном в Италии [15], было продемонстрировано, что повышение уровня сМК в среднем на 1,0 мг/дл связано с повышением риска метаболического синдрома на 30% и 50% соответственно. Кроме того, в итальянском исследовании каждое увеличение на 1,0 мг/дл было также связано с риском повышения уровня глюкозы натощак и развитием СД 2-го типа [15]. В другом исследовании каждое увеличение сМК на 1,0 мг/дл ассоциировалось с увеличением риска развития СД 2-го типа на 6–11% [56]. Тем не менее исследование, проведенное методом менделевской рандомизации, не выявило причинно-следственной связи между гиперурикемией и СД 2-го типа [45]. Точно так же клинические испытания не смогли убедительно доказать, что снижение уровня сМК эффективно в предотвращении ХБП у пациентов с СД [36].

#### **До какого уровня необходимо снижать сМК: две стороны одной медали**

В течение нескольких десятилетий результаты observational исследований, а также нескольких экспериментальных, подтверждают идею, что более высокие уровни уратов, благодаря их антиоксидантному эффекту, способны снизить риск дегенеративных и воспалительных неврологических расстройств, таких, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [2]. Подтверждение этой концепции, без сомнения, важно в отношении этих неврологических расстройств, но также и в отношении увеличивающегося количества пациентов с подагрой, у которых рекомендуемой целью долгосрочного лечения является фармакологическое снижение концентрации сМК ниже уровня насыщения: 360 мкмоль/л для всех пациентов с подагрой и 300 мкмоль/л – при тофузной подагре. Коррекция высоких уровней сМК чрезвычайно важна для оптимального управления риском сердечно-сосудистых заболеваний. Но, с другой стороны, учитывая важные антиоксидантные свойства МК, поддержание слишком низкого уровня сМК в долгосрочной перспективе может наоборот подвергать пациентов с подагрой повышенному окислительному стрессу и связанным с ним расстройствам.

В многочисленных исследованиях указывается, что подагра обратно пропорционально связана с риском развития болезни Альцгеймера, указывает на важность проспективной оценки этой взаимосвязи [55]. Несмотря на значительную неоднородность существующих исследований, в связи с различными характеристиками изучаемых популяций и неоднородными методами оценки когнитивной дисфункции, гипотезируется, что сМК различными путями модулирует когнитивную функцию в соответствии с этиологией деменции. МК может оказывать нейропротективное действие при болезни Альцгеймера и Паркинсона, а гипоурикемия представляет фактор риска для более быстрого прогрессирования нейродегенеративных заболеваний и может быть возможным маркером недостаточности питания у таких пациентов.

#### **Менеджмент бессимптомной гиперурикемии**

У пациентов с впервые выявленным уровнем сМК 7–8 мг/дл (416–480 мкмоль/л) необходимо провести подтверждающее тестирование. При повторном обнаружении повышенных уровней уратов последующее тестирование назначают через 6 и 12 мес до начала более подробной оценки [8, 13]. У пациентов с показателями сМК ниже 7 мг/дл (416 мкмоль/л) повторное тестирование не рекомендуется [8, 13]. Решение не подвергать дальнейшему исследованию лиц с уровнями уратов  $\leq 7$  мг/дл ( $\leq 416$  мкмоль/л) является практическим компромиссом, основанным на низкой частоте случаев подагры у большинства пациентов с урикемией между 7–8 мг/дл [70]. Другие эксперты, наоборот, рекомендуют проводить детальную оценку возможной причины бессимптомной гиперурикемии сразу при впервые выявленном повышенном уровне сМК. Основные шаги скрининга таких пациентов представлены в табл. 3 [20, 64].

Дальнейшая оценка – это определение фракционной экскреции мочевой кислоты с мочой, которая представляет соотношение экскреции мочевой кислоты с мочой на единицу скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в процентном выражении. Это исследование рекомендуют пациентам, у которых не установлена исходная причина гиперурикемии при первоначальной оценке и у которых сохранена почечная функция. Это тестирование позволит дифференцировать причины, обусловленные либо повышенной продукцией уратов (см. табл. 1), либо сниженным клиренсом мочевой кислоты (см. табл. 2). Обнаружение различий между избыточным образованием и недостаточной экскрецией уратов может способствовать дальнейшему установлению

**Менеджмент пациента с выявленной гиперурикемией  
(адаптировано нами по [64])**

Идентифицируйте факторы, вызывающие или способствующие гиперурикемии (образ жизни, употребление алкоголя, ожирение, применение лекарственных препаратов, повышающих уровень мочевой кислоты).
Исследуйте пациента на возможную причину гиперурикемии.
Идентифицируйте все коморбидные состояния (индекс массы тела, окружность живота, сахар крови, артериальное давление, оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний) и обеспечьте оптимальное лечение каждого из них.
Выполните физикальное обследование и УЗИ на предмет обнаружения возможных депозитов МУН (кожа, суставы, почки).
Регулярно контролируйте уровни сывороточной МК и функцию почек.
Выполните следующие лабораторные анализы: общий анализ крови, функциональные печеночные тесты, уровень глюкозы в сыворотке крови, липидный профиль, тесты для оценки функции почек и уровни кальция и фосфатов.
Оцените фракционную экскрецию уратов и измерьте pH мочи.

Примечание. МК – мочевая кислота, МУН – моноурат натрия, УЗИ – ультразвуковое исследование.

**Позитивные и негативные аспекты уратснижающей терапии при бессимптомной гиперурикемии**

Данные «за» уратснижающую терапию при бессимптомной гиперурикемии	Данные «против» уратснижающей терапии при бессимптомной гиперурикемии
Может предотвратить развитие симптоматической подагры [65]	У 50% пациентов с бессимптомной гиперурикемией не развивается подагра [27, 28].
Может предотвращать прогрессирование структурного поражения суставов (эрозии, деструкции) [67]	УЗИ 1-го ПФС не выявило структурных повреждений у 50% пациентов с бессимптомной гиперурикемией [78]
Может предотвращать воспаление в тканях, обусловленное депозитами МУН [32]	На УЗИ 1-го ПФС не было выявлено признаков воспаления у пациентов с бессимптомной гиперурикемией [78]
Мочевая кислота участвует в патогенезе сердечно-сосудистых, метаболических и почечных заболеваний [15, 46, 49, 61, 64, 72, 95]	Исследования менделевской рандомизации не смогли подтвердить, что уровни уратов ассоциированы с развитием коморбидностей [45]
Терапия аллопуринолом связана со снижением уровня смертности [62]	Соотношение риска и пользы УСТ неясно; аллопуринол вызывает кожные побочные явления, фебуксостат – сердечно-сосудистые, повышает риск смертности от всех причин [85]
	Нет доступных интервенционных исследований для подтверждения, что УСТ улучшает течение и прогноз сопутствующих заболеваний [75, 76]
	Нет соответствующих рекомендаций по применению УСТ при бессимптомной гиперурикемии (кроме Японии [89])

Примечание. УЗИ – ультразвуковое исследование, МУН – моноурат натрия, ПФС – плюснефаланговый сустав, УСТ – уратснижающая терапия.

первопричины гиперурикемии и полезно при выборе уратснижающих препаратов.

Фракционная экскреция уратов определяется разницей между количеством креатинина и уратов и в нормальных условиях соответствует 7–12%, что и определяет собой процент отфильтрованных уратов, которые в конечном итоге выводятся из организма. Экскреция МК с мочой, превышающая 800 мг/сут (4,8 ммоль/сут) или 12 мг/кг/сут (71 мкмоль/кг/сут), определяется как гиперурикозурия, в то время как суточная экскреция ниже этого уровня свидетельствует о снижении клиренса мочевой кислоты (с нормальным или сниженным выделением МК с мочой) [12].

#### Фармакологическая уратснижающая терапия

Учитывая несоответствия между наблюдательными исследованиями и клиническими испытаниями, слишком рано давать рекомендации относительно потенциальных преимуществ УСТ у лиц с бессимптомной гиперурикемией. В табл. 4 перечислены «плюсы и минусы» УСТ при бессимптомной гиперурикемии. Соотношение риска и пользы УСТ остается неясным. Данных об эффективности аллопуринола и фебуксостата в лечении других состояний, кроме подагры, недостаточно для рекомендательного уровня. Уровень доказательств недостаточен, чтобы утверждать, что снижение уровня уратов у бессимптомных пациентов может предотвратить пода-

гру, кардиометаболические заболевания или почечную недостаточность [68, 76].

EULAR, Британское общество ревматологии (BSR) и Американский колледж ревматологов (ACR) не рекомендуют применение УСТ у пациентов с бессимптомной гиперурикемией [69]. Тем не менее Японское общество подагры и метаболизма нуклеиновых кислот (JSGNM) предполагает, что УСТ следует начинать у бессимптомных пациентов при уровнях сМК >8,0 мг/дл (480 мкмоль/л) [89].

Риск развития подагры должен быть сопоставлен с риском неблагоприятных эффектов препаратов УСТ. Ни аллопуринол, ни фебуксостат не имеют жизнеугрожающих побочных эффектов. Исследование тяжелых кожных побочных реакций у 602 пациентов, зарегистрированных во французском реестре в 2003–2016 гг., показало, что основным виновником этого побочного явления был аллопуринол, назначенный по нецелесообразным показаниям (51,9%, 95% ДИ, 42,3–61,5%), основным среди которых была бессимптомная гиперурикемия [19].

У пациентов, которым впервые назначили аллопуринол, ежегодные случаи реакций гиперчувствительности, госпитализации и смерти составляли 0,5%, 0,2% и 0,04% соответственно, а риск побочных эффектов был в два раза выше у лиц, получавших аллопуринол по поводу бессимптомной гиперурикемии [77]. Среди пациентов с выраженным аллопуринол-индуцированным токсическим эпидермальным некролизом

86% принимали лечение по поводу бессимптомной гиперурикемии. При использовании фебуксостата риск побочных явлений со стороны кожи умеренно выше у пациентов, у которых отмечали аллопуринол-индуцированные побочные реакции в анамнезе [10].

Фебуксостат и аллопуринол имеют сходные профили побочных эффектов. Это сходство распространяется на ассоциацию с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, о которых сообщили в недавних исследованиях. В исследовании CARES у 6190 пациентов, которые были рандомизированы на две группы, применяли фебуксостат и аллопуринол. Пациентам наблюдались в среднем в течение 32 мес. Основным критерием оценки был комплексный критерий, включающий сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и коронарный синдром, требующий аортокоронарного шунтирования или стентирования [85]. Доля пациентов, отвечающих этому критерию, составила 10,8% при приеме фебуксостата и 10,4% – аллопуринола (относительный риск [ОР], 1,03). Однако в группе фебуксостата были обнаружены более высокие значения, чем в группе аллопуринола относительно смертности от всех причин (ОР 1,22; 95% ДИ: 1,01–1,47) и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,34; 95% ДИ: 1,03–1,73).

Учитывая эти данные, следует приложить все усилия, чтобы избежать назначения УСТ по нецелесообразным показаниям с целью предотвращения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и кожных явлений. В феврале 2013 года Французское национальное агентство по безопасности лекарственных средств (Agence Nationale de Sécurité du Médicament, ANSM) внесло изменения в характеристики аллопуринола, четко заявляя, что бессимптомная гиперурикемия не является показанием для назначения аллопуринола [20].

Напротив, пациентам с бессимптомной гиперурикемией должно быть обеспечено надлежащее медицинское лечение сопутствующих заболеваний. Должны быть выполнены все физикальные и инструментальные методы исследования, необходимые для оценки наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний (см. табл. 3). По возможности, препараты, повышающие уровень уратов, следует отменить. Примеры таких лекарств включают бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецептора ангиотензина II, отличные от лозартана, диуретики и аспирина в низких дозах, некоторые препараты метаболитического действия (рибоксин). Вместо этого следует назначать препараты, повышающие почечную экскрецию уратов, такие, как фенофибрат или аторвастатин для лечения дислипидемии, лозартан или ингибиторы кальциевых каналов при гипертензии, бигуаниды и глитазоны при сахарном диабете (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, известные как iSGLT2), клопидогрель вместо аспирина и спиронолактон в качестве предпочтительного мочегонного средства, когда это допускает клиническая ситуация [25, 83].

### Нефармакологические методы лечения

#### Модификация образа жизни

Изменения образа жизни, особенно пересмотр рациона питания, может уменьшить чрезмерную продукцию МК [24]. Диета со строгим ограничением пуриносодержащих продуктов больше не рекомендуется, учитывая ее ограниченную эффективность, вкусовые качества и низкую приверженность пациентов. Кроме того, строгое ограничение пуринов приводит к увеличению потребления очищенных углеводов и насыщенных жиров, что, в свою очередь, приводит к инсулинорезистентности и повышению уровня глюкозы, триглицеридов и холестерина ЛПНП в крови [66].

Диетические рекомендации должны быть направлены на предотвращение сердечно-сосудистых заболеваний и метабо-

лического синдрома (ожирение и инсулинорезистентность) с возможным снижением уровня уратов в качестве возможной дополнительной пользы. Направленная на борьбу с гипертензией диета содержит большое количество фруктов, овощей, орехов, бобовых, нежирных молочных продуктов и цельного зерна, пищу с низким содержанием соли, газированных и алкогольных напитков, красного и переработанного мяса. У пациентов с исходными уровнями МК выше 6,0 и 7,0 мг/дл эта диета приводила к снижению уровня уратов на 1,0 и 1,3 мг/дл соответственно [40]. Этот эффект достигался в течение 30 дней и удерживался через 90 дней [81].

Требуемые диетические изменения очень просты и могут быть обобщены в пяти направлениях [14]:

- 1) исключить алкогольное и безалкогольное пиво, крепкие алкогольные напитки и газированные напитки, содержащие фруктозу;
- 2) ограничить потребление животного белка и нескольких продуктов, богатых пуринами (красное мясо, морепродукты), замена простых сахаров сложными углеводами, уменьшение насыщенных жиров путем чередования нежирного мяса и рыбы в умеренных количествах;
- 3) предпочтение следует отдавать нежирным молочным продуктам: от 250 до 500 мл молока или его эквивалента в других молочных продуктах обеспечивает от 10% до 20% потребности в белке (1 г/кг/день);
- 4) разрешено кофе, включая кофе без кофеина;
- 5) рекомендуется прием витамина С (от 500 до 2000 мг/сут, за исключением пациентов с оксалатным почечным литиазом в анамнезе), что снижает уровень уратов и обладает кардиопротективным действием.

Молочные продукты (молоко, сыр, йогурт, мороженое) бедны пуринами, но содержат белки, обладающие урикозурическим действием, и рекомендованы к употреблению при гиперурикемии. Несколько крупных исследований подтвердили наличие дозозависимого уратснижающего эффекта регулярного потребления кофе. Данные, что потребление растительной пищи, богатой пуринами (соя, бобовые), оказывает негативное влияние на уратный обмен, в настоящее время не подтвердились.

Средиземноморская диета, известная своими антиоксидантными и противовоспалительными эффектами, была ассоциирована с 20% снижением уровня сМК в небольшом исследовании пациентов с бессимптомной гиперурикемией [21]. Кроме того, в испанской популяции пожилых пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий тщательное соблюдение средиземноморской диеты ассоциировалось с более низким риском развития гиперурикемии [35]. Однако нет никаких доказательств, что у симптомных пациентов с подагрой изменения и ограничения в питании оказывают терапевтическое воздействие [38].

Изменение образа жизни оказывает незначительное влияние на уровень уратов, но остается необходимым условием для улучшения общего состояния здоровья, учитывая высокую частоту сопутствующих заболеваний у пациентов с гиперурикемией или подагрой. Следует настаивать на отказе от курения, лечить и контролировать все компоненты метаболического синдрома. Наконец, следует установить реалистичные цели снижения веса (от 5 до 15%) и поощрять физическую активность.

#### Снижение массы тела и физические нагрузки

Снижение массы тела (>5 кг), достигнутое в результате изменения образа жизни или бариатрической хирургии, как сообщается, снижает уровень уратов на 10,0–28,0 мкмоль/л [5]. Многочисленные преимущества физической активности включают улучшение самочувствия, профилактику хронических заболеваний, снижение смертности и благоприятный



мультисистемный эффект. У 100 японских женщин в постменопаузе программа скандинавской ходьбы выявила синергетическую связь между снижением уровня уратов и триглицеридов и снижением резистентности к инсулину [42]. Обширное тайваньское исследование проанализировало 467 976 пациентов, включая 25% с уровнями сМК >7,0 мг/дл (420 мкмоль/л), сравнивая «активных» участников (физическая активность в течение 150 мин в неделю или в течение 30 мин в день, по крайней мере, 5 дней в неделю) с «неактивными» пациентами [22]. У «активных» пациентов с гиперурикемией смертность была на 11% ниже, а у «неактивных» пациентов – на 27% выше по сравнению с пациентами без гиперурикемии. Занятия физической активностью были ассоциированы со снижением уровня сМК на 3,7 мг/дл (222 мкмоль/л) и увеличением продолжительности жизни на 4–6 лет по сравнению с отсутствием активности. Влияние физической активности было одинаковым у пациентов с сопутствующими заболеваниями и без них.

К сожалению, пациенты плохо придерживаются этих нефармакологических рекомендаций [5] в связи с недостаточным объемом знаний как о подагре, так и о пользе изменения образа жизни для общего самочувствия. Кроме того, многие врачи проявляют ограниченный интерес к образованию пациентов в области питания и физической нагрузки. Наконец, частое чувство обиды среди пациентов, что их обвиняют в неправильных привычках питания, порождает негативизм и снижает приверженность к нефармакологической терапии.

## Выводы

Длительно неконтролируемая гиперурикемия, в силу связанных с ней сердечно-сосудистых, почечных и метаболических расстройств, признана одной из ведущих причин высокой смертности среди пациентов с подагрой. Поскольку в настоящее время гиперурикемия рассматривается как патологическое состояние, ассоциированное с коморбидными состояниями – сердечно-сосудистой и ренальной патологиями, а также с метаболическими расстройствами, основной задачей является достижение целевых значений сМК и их пожизненное поддержание.

## Сведения об авторах

**Головач Ирина Юрьевна** – Центр ревматологии, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, 03680, г. Киев, ул. Ак.Заболотного, 21; тел.: (050) 654-21-88. E-mail: [golovachirina@gmail.com](mailto:golovachirina@gmail.com)

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6930-354X>

**Егудина Елизавета Давидовна** – Кафедра внутренней медицины Государственного учреждения «Днепропетровская медицинская академия Министерства охраны здоровья Украины», 49044, г. Днепр, ул. В.Вернадского, 9; тел.: (099) 059-54-75. E-mail: [elizavetaegudina@gmail.com](mailto:elizavetaegudina@gmail.com).

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8702-5638>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Головач И.Ю. Расширение границ уратснижающей терапии: место фебуксостата в лечении подагры / И.Ю. Головач, Е.Д. Егудина // Травма. – 2019. – Т. 2, № 20. – С. 20–30.
2. Головач И.Ю. Мочевая кислота и деменция: патогенный фактор или маркер когнитивного здоровья? / И.Ю. Головач, Е.Д. Егудина // Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 34–44.
3. Головач И.Ю. Подагра: старая знайома в рамках сучасних рекомендацій / І.Ю. Головач, Е.Д. Егудина // Практикуючий лікар. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 9–27.
4. Monosodium urate crystal deposits are common in asymptomatic sons of people with gout – the sons of gout study. / A. Abhishek, P. Courtney, W. Jenkins, et al. // Arthritis Rheumatol. – 2018. – Vol. 70. – P. 1847–52.
5. Abhishek A. Education and non-pharmacological approaches for gout / A. Abhishek, M. Doherty // Rheumatology. – 2018. – Vol. 57. – P. 51–8.
6. Treatment of asymptomatic hyperuricemia: a decision analytic approach. / R. Akkineni, S. Tapp, A.N. Tosteson, et al. // J Rheumatol. – 2014. – Vol. 41. – P. 739–48.
7. Silent monosodium urate deposits are associated with severe coronary calcification in asymptomatic hyperuricemia: an exploratory study / M. Andrés, M.A. Quintanilla, F. Sivera, et al. // Arthritis Rheumatol. – 2016. – Vol. 68. – P. 1531–9.
8. Bardin T. Definition of hyperuricemia and gouty conditions / T. Bardin, P. Richette // Curr Opin Rheumatol. – 2014. – Vol. 26. – P. 186–91.
9. Bardin T. Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dL) / T. Bardin // Joint Bone Spine. – 2015. – Vol. 82. – P. 141–3.
10. Risk of cutout adverse reactions with febuxostat treatment. A retrospective, hospital-based study of 101 patients with consecutive allopurinol and febuxostat treatment / T. Bardin, G. Chalès, T. Pascart, et al. // Joint Bone Spine. – 2016. – Vol. 83. – P. 314–7.
11. Bardin T. Impact of comorbidities on the gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options / T. Bardin, P. Richette // BMC Med. – 2017. – Vol. 15. – P. 123.
12. Becker MA. Clinical aspects of monosodium urate monohydrate crystal deposition disease (gout) / M.A. Becker // Rheum Dis Clin North Am. – 1988. – Vol. 14. – P. 377.
13. Bellomo G, Selvi A. Uric acid: the lower the better? / G. Bellomo, A. Selvi // Contrib Nephrol. – 2018. – Vol. 192. – P. 69–76.
14. Beyl Jr R.N. Update on importance

- of diet in gout / R.N. Beyl Jr, L. Hughes, S. Morgan // *Am J Med.* – 2016. – Vol. 129. – P. 1153–8.
15. Uric acid metabolic syndrome, impaired fasting, glucose and diabetes mellitus associazioni study / M. Bombelli, F. Quarti-Trevano, M. Tadic, et al. // *J Hypertens.* – 2018. – Vol. 36. – P. 1492–8.
16. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease / C. Borghi, E.A. Rosei, T. Bardin, et al. // *J Hypertens.* – 2015. – Vol. 33. – P. 1729–41.
17. Xanthine oxidase inhibitors for cardiovascular events: a systematic review and randomized controlled trials / M. Brede-meier, L.M. Lopes, M.A. Eisenreich, et al. // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2018. – Vol. 18. – P. 24.
18. Campion E.W. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study / E.W. Campion, R.J. Glynn, L.O. Delabry. // *Am J Med.* – 1987. – Vol. 82. – P. 421–6.
19. Severe cut chemical adverse reactions due to inappropriate medication use / G. Chaby, L. Valeryie-Allanore, T.A. Duong, et al. // *Br J Dermatol.* – 2018. – Vol. 179. – P. 329–36.
20. Chalès G. How should we manage asymptomatic hyperuricemia? / G. Chalès // *Joint Bone Spine.* – 2019. – Vol. 86, N 4. – P. 437–443.
21. Mediterranean diet intervention for patients with hyperuricemia: a pilot study / M. Chatzipavlou, G. Magiorkinis, L. Koutsogeorgopoulou, D. Kassimos // *Rheumatol Int.* – 2014. – Vol. 34. – P. 759–62.
22. Attenuating the mortality risk of high serum uric acid: the role of physical activity underused / J.H. Chen, C.P. Wen, S.B. Wu, et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2015. – Vol. 74. – P. 2034–42.
23. U-Shaped association between serum: a cohort study / S.K. Cho, Y. Chang, I. Kim, S. Ryu // *Arthritis Rheumatol.* – 2018. – Vol. 70. – P. 1122–32.
24. Choi H.K. A prescription for lifestyle changes in patients with hyperuricemia and gout / H.K. Choi // *Curr Opin Rheumatol.* – 2010. – Vol. 22. – P. 165–72.
25. Patients with hypertension: population-based case-control study / H.K. Choi, L.C. Soriano, Y. Zhang, et al. // *BMJ.* – 2012. – Vol. 344. – P. 8190.
26. Curhan G.C. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones / G.C. Curhan, E.N. Taylor. // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 73. – P. 489.
27. Dalbeth N. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? / N. Dalbeth, L. Stamp // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 1598–600.
28. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis / N. Dalbeth, A. Phipps-Green, C. Frampton, et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2018. – Vol. 77. – P. 1048–52.
29. An evaluation of longitudinal changes in serum uric acid levels and associated risk of cardio-metabolic events and renal function decline in gout / R.J. Desai, J.M. Franklin, J. Spoenclin-Allen, et al. // *PLOS One.* – 2018. – Vol. 13. – P. 0193622.
30. Asymptomatic hyperuricemia and chronic kidney disease: narrative review of a treatment controversial / T. Eleftheriadis, S. Golpinopoulos, G. Pissas, et al. // *J Adv Res.* – 2017. – Vol. 8. – P. 555–60.
31. It is a population-based study for 20 years / M.M. Elshawi, N. Zleik, Z. Kviric, et al. // *J Rheumatol.* – 2018. – Vol. 45. – P. 574–9.
32. Levels of cytokines and microRNAs in individuals with asymptomatic hyperuricemia and an ultra-sonographic setting of gout: a bench-to-bedside approach / I.O. Estevez-Garcia, S. Gallegos-Nava, E. Vera-Pérez, et al. // *Arthritis Care Res.* – 2018. – Vol. 70, N 12. – P. 1814–1821.
33. Serum urate association with hypertension in young adults: analysis from cohort / A.L. Gaffo, D.R. Jacobs Jr, F. Sijtsma, et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2013. – Vol. 72. – P. 1321–7.
34. Effects of xanthine oxidation inhibition in hyperuricemic heart failure patients in hyperuricemic heart failure patients (EXACT-HF) STUDY / M.M. Givertz, K.J. Anstrom, M.M. Redfield, et al. // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131. – P. 1763–71.
35. Mediterranean diet and risk of hyperuricemia in elderly participants at high cardiovascular risk / M. Guasch-Ferré, M. Bulló, N. Babio, et al. // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2013. – Vol. 68. – P. 1263–70.
36. Gul A. Does altered acid metabolism contribute to diabetic kidney disease pathophysiology? / A. Gul, P. Zager // *Curr Diab Rep.* – 2018. – Vol. 18. – P. 18.
37. Hak A.E. Menopause, postmenopausal hormone uses and serum uric acid levels in US women - the Third National Health and Nutrition Examination Survey / A.E. Hak, H.K. Choi // *Arthritis Res Ther.* – 2008. – Vol. 10. – P. 116.
38. Holland R. Comprehensive dietary education in treated patients doesn't further improve serum urate / R. Holland, N.W. McGill // *Intern Med J.* – 2015. – Vol. 45. – P. 189–94.
39. Hyperuricemia, chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report organized by the National Kidney Foundation / R.J. Johnson, G.L. Bakris, C. Borghi, et al. // *Am J Kidney Dis.* – 2018. – Vol. 71. – P. 851–65.
40. Effects of the Dietary Approaches To Stop Hypertension (DASH) Diet and Sodium Intake on Serum Uric Acid / S.P. Juraschek, A.C. Gelber, H.K. Choi, et al. // *Arthritis Rheum.* – 2016. – Vol. 68. – P. 3002–9.
41. Jutabha P. Human sodium phosphate transporter 4 (hNPT4/SLC17A3) as a common renal secretory pathway for drugs and urate / P. Jutabha, N. Anzai, K. Kitamura, et al. // *J Biol Chem.* – 2010. – Vol. 285. – P. 35123.
42. Synergistic association of changes in serum uric acid and triglycerides with changes in insulin resistance after walking exercise in community-dwelling older women / R. Kawamoto, T. Katoh, D. Ninomiya, et al. // *Endocr Res.* – 2016. – Vol. 41. – P. 116–23.
43. Ultrasonographic assessment of joint pathology in diabetes and hyperuricemia: the Fremantle diabetes study phase II / H.I. Keen, W.A. Davis, E. Latkovic, et al. // *J Diabetes Complications.* – 2018. – Vol. 32. – P. 400–5.
44. Causal cardiometabolic diseases through a mendelian randomization study / T. Keenan, W. Zhao, A. Rasheed, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – Vol. 67. – P. 407–16.
45. Uric acid and cardiovascular risk: What genes can say / A. Kei, F. Koutsouka, A. Makri, et al. // *Int J Clin Practices.* – 2018. – Vol. 72. – P. 13048.
46. Time to target uric acid to retard CKD progression / T. Kumagai, T. Ota, Y. Tamura, et al. // *Clin Exp Nephrol.* – 2017. – Vol. 21. – P. 182–92.
47. Elevated serum uric acid level predicts rapid decline in kidney function / M. Kuwabara, P. Bjornstad, I. Hisatome, et al. // *Am J Nephrol.* – 2017. – Vol. 45. – P. 330–7.
48. Uric acid is a strong risk marker for developing hypertension from prehypertension: a 5-year Japanese cohort study / M. Kuwabara, I. Hisatome, K. Niwa, et al. // *Hypertension.* – 2018. – Vol. 71. – P. 78–86.
49. Is there a chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies / L. Li, C. Yang, Y. Zhao, et al. // *BMC Nephrol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 122.
50. It can be noted that it will be possible to complete the course of the study / X. Li, X. Meng, M. Timofeeva, et al. // *BMJ.* – 2017. – Vol. 357. – P. 2376.
51. Effects of uric acid-kidney disease: a systematic review and meta-analysis / X. Liu, T. Zhai, R. Ma, et al. // *Ren Fail.* – 2018. – Vol. 40. – P. 289–97.
52. Lioté F. From hyperuricaemia to gout: what are the missing links? / F. Lioté, T. Pascart // *Nat Rev Rheumatol.* – 2018. – Vol. 14. – P. 448–9.
53. Hyperuricemia as a prognostic factor of late coronary syndrome / A. Lopez-Pineda, A. Cordero, C. Carratala-Munuera, et al. // *Atherosclerosis.* – 2018. – Vol. 269. – P. 229–35.
54. Clinical characteristics of and relationship between metabolic components and renal function among patients with early-onset juvenile tophaceous gout / C.C. Lu, S.K. Wu, H.Y. Chen, et al. // *J Rheumatol.* – 2014. – Vol. 41. – P. 1878.
55. Gout and the risk of Alzheimer's disease: a population-based, BMI-matched cohort study / N. Lu, M. Dubreuil, Y. Zhang, et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 547.
56. High-level diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies / Q. Lv, X.F. Meng, F.F. He, et al. // *PLOS ONE.* – 2013. – Vol. 8. – P. 56864.
57. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990–1999 / T.R. Mikuls, J.T. Farrar, W.B. Bilker, et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 267.
58. Serum uric acid in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study / S.L. Mumford, S.S. Dasharathy, A.Z. Pollack, et al. // *Hum Reprod.* – 2013. – Vol. 28. – P. 1853.
59. Activation of the bumetanide-sensitive Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, 2Cl<sup>-</sup> cotransporter (NKCC2) is facilitated by Tamm-Horsfall protein in a chloride-sensitive manner / K. Mutig, T. Kahl, T. Saritas, et al. // *J Biol Chem.* – 2011. – Vol. 286. – P. 30200.
60. Management of asymptomatic hyperuricaemia in patients with chronic kidney disease in Japanese patients: a questionnaire survey / I. Nakaya, T. Namikoshi, Y. Tsuruta, et al. // *Nephrology.* – 2011. – Vol. 16. – P. 518–21.
61. Neogi T. Asymptomatic hyperuricemia: cardiovascular and renal implications / T. Neogi // In: Terkeltaub R, editor. Gout & other crystal arthropathies. Philadelphia: W.B. Saunders. – 2012. – P. 226–38.
62. Okafor O.N. Allopurinol as a option in cardiovascular disease / O.N. Okafor, K. Farrington, D.A. Gorog // *Pharmacol Ther.* – 2017. – Vol. 172. – P. 139–50.
63. Pascart T. Gout: state of the art after decade of developments / T. Pascart, F. Lioté // *Rheumatology.* – 2019. – Vol. 58, N 1. – P. 27–44.
64. Paul B.J. Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene? / B.J. Paul, K. Anoopkumar, V. Krishnan // *Clin Rheumatol.* – 2017. – Vol. 36. – P. 2637–44.
65. Perez-Ruiz F. Hyperuricaemia with deposition: latest evidence and therapeutic approach / F. Perez-Ruiz, E. Marimon, S.P. Chinchilla // *Ther Adv Musculoskelet Dis.* – 2015. – Vol. 7. – P. 225–33.
66. The relationship between apolipoprotein B and very low-density lipoprotein triglyceride with hyperuricemia and gout / H. Raheed, A. Hsu, N. Dalbeth, et al. // *Arthritis Res Ther.* – 2014. – Vol. 16. – P. 495.
67. Reuss-Borst M.A. Hidden gout ultrasound findings in patients with musculoskeletal problems and hyperuricemia / M.A. Reuss-Borst, C.A. Pape, A.K. Tausche // *Springerplus.* – 2014. – Vol. 3. – P. 592.
68. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout / P. Richette, M. Doherty, E. Pascual, et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2017. – Vol. 76. – P. 29–42.

69. Rchette P. Cardiac and lower resistance therapy / P. Rchette, A. Latourte, T. Bardin // *Rheumatology*. – 2018. – Vol. 57. – P. 47–50.
70. Roddy E. Epidemiology of gout / E. Roddy, H.K. Choi // *Rheum Dis Clin North Am*. – 2014. – Vol. 40. – P. 155.
71. Sánchez-Lozada LG. The pathophysiology of uric acid on renal diseases / L.G. Sánchez-Lozada // *Contrib Nephrol*. – 2018. – Vol. 192. – P. 17–24.
72. Serum uric acid and chronic kidney disease: the role of hypertension / S. Sedaghat, E.J. Hoorn, F.J. van Rooij, et al // *PLOS One*. – 2013. – Vol. 8. – P. 76827.
73. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: a review / E.I. Sharaf, U.A. Din, M.M. Salem, D.O. Abdulazim // *J Adv Res*. – 2017. – Vol. 8. – P. 537–48.
74. Serum uric acid and the risk of incident and recurrent gout: A systematic review / A. Shiozawa, S.M. Szabo, A. Bolzani A, et al. // *J Rheumatol*. – 2017. – Vol. 44. – P. 388–96.
75. Stamp L. Screening for hyperuricaemia and gout: a perspective and research agenda / L. Stamp, N. Dalbeth // *Nat Rev Rheumatol*. – 2014. – Vol. 10. – P. 752–6.
76. Stamp L. Urate-lowering therapy: A need for caution / L. Stamp, N. Dalbeth // *Semin Arthritis Rheum*. – 2017. – Vol. 46. – P. 457–64.
77. Stamp L.K. How to prevent allopurinol hypersensitivity reactions? / L.K. Stamp, M.L. Barclay // *Rheumatology*. – 2018. – Vol. 57. – P. 35–41.
78. Ultrasound features of the metatarsophalangeal joint in gout and asymptomatic hyperuricemia: comparison with normouricemic individuals / S. Stewart, N. Dalbeth, A.C. Vandal, et al. // *Arthritis Care Res*. – 2017. – Vol. 69. – P. 875–83.
79. Uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis / X. Su, B. Xu, B. Yan, et al. // *PLOS One*. – 2017. – Vol. 12. – P. 0187550.
80. Untangling the complex relationships between incident risk, serum urate, and its comorbidities / M. Sun, A.I. Vazquez, R.J. Reynolds, et al. // *Arthritis Res Ther*. – 2018. – Vol. 20. – P. 90.
81. Uric acid over time / O. Tang, E.R. Miller, A.C. Gelber, et al. // *Clin Rheumatol*. – 2017. – Vol. 36. – P. 1413–7.
82. Hepatocyte Nuclear Factor 1 $\beta$ -Associated Kidney Disease: More than Renal Cysts and Diabetes / J.C. Verhave, A.P. Bech, J.F. Wetzels, T. Nijenhuis // *J Am Soc Nephrol*. – 2016. – Vol. 27. – P. 345.
83. Effect of fenofibrat on uric acid and gout in type 2 diabetes: a post-hoc analyte of the randomized, controlled FIELD study / B. Waldman, J.C. Ansquer, D.R. Sullivan, et al. *FIELD investigators* // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2018. – Vol. 6. – P. 310–8.
84. Identification of monosodium urate crystal deposits in patients with asymptomatic hyperuricemia using dual-energy CT / P. Wang, S.E. Smith, R. Garg, et al. // *RMD Open*. – 2018. – Vol. 4. – P. 000593.
85. CARES Investigators. Cardiovascular safety in febuxostat or allopurinol in patients with gout / W.B. White, K.G. Saag, M.A. Becker, et al. // *N Engl J Med*. – 2018. – Vol. 378. – P. 1200–10.
86. Asymptomatic hyperuricemia and coronary artery disease in the elderly patients without comorbidities / J. Wu, G. Lei, X. Wang, et al. // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – P. 80688–99.
87. Serum uric acid and mortality in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis / X. Xia, Q. Luo, B. Li, et al. // *Metabolism*. – 2016. – Vol. 65. – P. 1326–41.
88. Hyperuricemia increases kidney injury risk: a systematic review and meta-analysis / X. Xu, J. Hu, N. Song, et al. // *BMC Nephrol*. – 2017. – Vol. 18. – P. 27.
89. Yamanaka H. Japanese society of gout and nucleic acid metabolism. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition / H. Yamanaka // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. – 2011. – Vol. 30. – P. 1018–29.
90. Serum uric acid levels meta-analysis of prospective studies / H. Yuan, C. Yu, X. Li, et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2015. – Vol. 100. – P. 4198–207.
91. Estrogen receptor  $\beta$  signaling induces autophagy and downregulates Glut9 expression / M. Zeng, B. Chen, Y. Qing, et al. // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. – 2014. – Vol. 33. – P. 455.
92. Efficacy of febuxostat in hyperuricemic patients with mild-to-moderate chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials: a PRISMA-compliant article / X.X. Zeng, Y. Tang, K. Hu, et al. // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97. – P. 0161.
93. Zhu Y. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population survey of 2007–2008 / Y. Zhu, B.J. Pandya, H.K. Choi // *Arthritis Rheum*. – 2011. – Vol. 63. – P. 3136–41.
94. Zhu Y. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008 / Y. Zhu, B.J. Pandya, H.K. Choi // *Am J Med*. – 2012. – Vol. 125. – P. 679.
95. Serum uric acid is associated with incidental kidney disease in the middle-aged populations: a meta-analysis of 15 cohort studies / P. Zhu, Y. Liu, L. Han, et al. // *PLOS One*. – 2014. – Vol. 9. – P. 100801.
96. Zhu Y. An update on the animal models in hyperuricaemia research / Y. Zhu, X. Peng, G. Ling // *Clin Exp Rheumatol*. – 2017. – Vol. 35. – P. 860–4.
97. Zoccali C. Uric acid in chronic kidney disease: the quest for causality continues / C. Zoccali, F. Mallamaci // *Nephrol Dial Transplant*. – 2018. – Vol. 33. – P. 193–5.

Статья поступила в редакцию 02.08.2019