

Нефармакологічний та харчовий менеджмент подагри: поточні й майбутні напрямки

І.Ю. Головач¹, Є.Д. Єгудіна²

¹Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ

²Клініка сучасної ревматології, м. Київ

Подагра – це запальний артрит, спричинений відкладенням кристалів моноурату натрію у синовіальних суглобах і м'яких тканинах. Поточні рекомендації акцентують увагу насамперед на агресивній медикаментозній терапії для лікування подагри. Водночас рекомендаціям щодо зміни способу життя і відповідного харчування приділено менше уваги.

У даному літературному огляді наведено ретельний аналіз впливу способу життя, окремих продуктів харчування і компонентів їжі на ризик розвитку гіперурикемії, подагри та її клінічних проявів, виходячи з останніх рекомендацій та проведених досліджень. Розглянуто механізми, що лежать в основі впливу особливостей певних продуктів на рівень сироваткової сечової кислоти. Наголошено на важливості дієтичного консультування пацієнтів при подагрі, необхідності контролю маси тіла і регулярних помірних фізичних навантажень задля поліпшення прогнозу перебігу цього захворювання.

Ключові слова: подагра, гіперурикемія, сечова кислота, продукти харчування, пурини, фруктоза, дієта, маса тіла, спосіб життя.

Non-pharmacological and food gout management: current and future directions

I. Yu. Golovach, Ye. D. Yehudina

Gout is an inflammatory arthritis caused by the deposition of sodium monourate crystals in the synovial joints and soft tissues. Current guidelines focus more on aggressive drug therapy for the treatment of gout, while less attention is paid to recommendations for lifestyle changes and appropriate nutrition.

This literature review provides a thorough analysis of the lifestyle impact, foods and food components on the risk of hyperuricemia developing, gout and its clinical manifestations, based on the most recent studies. The mechanisms underlying the influence of the characteristics of certain products on the level of serum uric acid are considered. The importance of dietary counseling for patients with gout, the need for weight control and regular moderate exercise to improve the prognosis of this disease are emphasized.

Key words: gout, hyperuricemia, uric acid, food, purines, fructose, diet, body mass, lifestyle.

Нефармакологический и пищевой менеджмент подагры: текущие и будущие направления

И.Ю. Головач, Е.Д. Егудина

Подагра – это воспалительный артрит, вызванный отложением кристаллов моноурата натрия в синовиальных суставах и мягких тканях. Текущие гайдлайны акцентируются в большей степени на агрессивную медикаментозную терапию для лечения подагры, в то время как рекомендациям по изменению образа жизни и соответствующему питанию уделено меньше внимания.

В данном литературном обзоре приведен тщательный анализ влияния образа жизни, отдельных продуктов питания и компонентов пищи на риск развития гиперурикемии, подагры и ее клинических проявлений, исходя из недавних исследований. Рассмотрены механизмы, лежащие в основе влияния особенностей определенных продуктов на уровень сывороточной мочевой кислоты. Подчеркнута важность диетического консультирования пациентов при подагре, необходимость контроля массы тела и регулярных умеренных физических нагрузок для улучшения прогноза течения этого заболевания.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, мочевая кислота, продукты питания, пурины, фруктоза, диета, масса тела, образ жизни.

Подагра є найбільш поширеним типом запального артриту, зумовленого відкладенням кристалів моноурату натрію (МУН) у суглобах, періартикулярних і інших тканинах, асоційований із хронічною гіперурикемією [1]. Основними причинними факторами розвитку первинної подагри є особливості харчування і генетичний поліморфізм ниркових транспортерів уратів [65]. Протягом усієї тисячолітньої історії людства це захворювання асоціювалося з вживанням продуктів, багатих на пурини, і надмірним споживанням алкоголю [61]. Отже, рекомендації щодо харчування при подагрі випробувані часом.

У 1876 році А.В. Garrod одним із перших рекомендував скоротити споживання продуктів, багатих на пурини, таких, як м'ясо і морепродукти [28]. Трохи пізніше професор W. Ebstein у 1989 році рекомендував обмежити кількість споживаної їжі загалом, вживати більше води, фруктів, насамперед таких, як вишня і полуниця, і уникати алкоголю [24]. З того часу були імplementовані принципи доказової медицини для розроблення дієтотерапії при подагрі, проведено безліч високодоказових досліджень і мета-аналізів.

Метою даного огляду є подання фактичних даних, а саме: які зміни способу життя і харчування необхідні для пацієнтів із подагрою і/або гіперурикемією.

Маса тіла і фізичні навантаження

Взаємозв'язок між гіперурикемією та ожирінням/метаболічним синдромом добре відомий. У крос-секційних аналізах було виявлено, що більш висока концентрація сироваткової сечової кислоти (сСК) позитивно корелює з індексом маси тіла (ІМТ) і наявністю метаболічного синдрому, водночас рівень сСК і ризик розвитку подагри знижується пропорційно зменшенню маси тіла [34]. Слід зазначити, що поступова втрата маси тіла краща порівняно з різким зниженням, оскільки це небезпечно розвитком кетозу, що у свою чергу сприяє підвищеній реабсорбції сечової кислоти за участі уратного транспортеру 1 (URAT1), члена сімейства переносників органічних кислот, зумовлюючи збільшення вмісту сСК (мал. 1).

В. Grygiel-Górnjak та співавтори (2018) досліджували 1423 жінки з ожирінням у менопаузі, які поступово знижу-

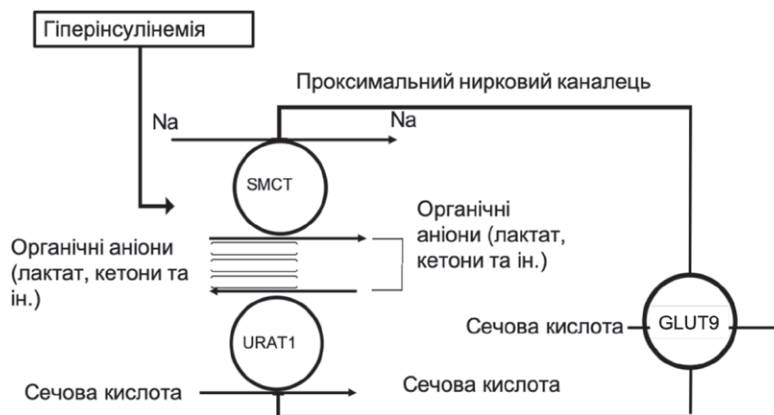
вали загальне споживання калорій (від 1500 до 800 ккал/добу) і займалися лікувальною фізкультурою (ходьба, їзда на велосипеді). Учені виявили, що співвідношення «кліренс сечової кислоти/кліренс креатиніну» поступово збільшувалося до майже нормального рівня на тлі зниження калорійності споживаної їжі, а рівень сСК у сироватці поступово нормалізувався [31].

Дослідження свідчать, що гіперурикемію, асоційовану з ожирінням, можна корегувати за допомогою відповідного зниження маси тіла, без необхідності фармакологічних засобів. P. Desein та співавтори (2000) відзначили позитивний ефект зниження маси тіла в редукції кількості нападів подагри, зниженні рівнів сСК і нормалізації ліпідного профілю [21]. Так, 16-тижнева дієта із загальним калоражем 1600 ккал/добу спричинила втрату маси тіла на $7,7 \pm 5,4$ кг ($p=0,002$) і знизила частоту щомісячних нападів подагри з $2,1 \pm 0,8$ до $0,6 \pm 0,7$ ($p=0,002$) на тлі зниження сСК з $0,57 \pm 0,10$ до $0,47 \pm 0,09$ ммоль/л ($p=0,001$) [21].

В епідеміологічному більш тривалому дослідженні був проаналізований взаємозв'язок між ожирінням, зміною маси тіла і ризиком розвитку подагри протягом 12 років спостереження. Для чоловіків з ІМТ від 25 до $29,9$ кг/м² відносний ризик подагри становив 1,95; 2,33 – для чоловіків з ІМТ від 30 до $34,9$ кг/м² та 2,97 – для чоловіків з ІМТ 35 кг/м² або більше (групою порівняння слугували чоловіки з ІМТ $21-24,9$ кг/м²). Крім того, порівняно з чоловіками, які підтримували свою масу тіла ($\pm 2,3$ кг) з 21-річного віку, багатомірний відносний ризик розвитку подагри для тих, хто набрав 13,5 кг або більше з 21 року, становив 1,99. Навпаки, багатомірний відносний ризик розвитку подагри для чоловіків, які втратили 4,5 кг або більше, становив 0,61 (довірчий інтервал (ДІ) 95% = 0,40–0,92) [9]. Тому вважається, що збільшення маси тіла є вагомим фактором ризику подагри, водночас втрата маси тіла – протективним чинником.

Інсулінорезистентність і гіперінсулінемія, обумовлені вісцеральним ожирінням, підсилюють реабсорбцію натрію і монокарбонової кислоти за допомогою ко-транспортера SMCT (sodium and monocarboxylic acid cotransporter) з інфлюксом сечової кислоти через URAT1 рецептори в обмін на екскрецію монокарбонової кислоти і органічних аніонів, що, власне, призводить до збільшення концентрації сСК (див. мал. 1) [10]. Зниження маси тіла зменшує інсулінорезистентність і, таким чином, усуває підвищену реабсорбцію сечової кислоти в проксимальних ниркових каналцях. З іншого боку передбачається, що гіперінсулінемія перешкоджає активності гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази (GA3PDH), сприяючи тим самим утворенню продуктів гліколізу: рибоза-5-фосфату і фосфорибозил-пірофосфату з підвищеною продукцією сечової кислоти і супроводжується зниженням активності GA3PDH [50].

Для зменшення маси тіла пацієнти повинні спалювати більше калорій, ніж споживати, що можливо за допомогою фізичних вправ. Утім значні фізичні навантаження підвищують рівень сСК, тоді як помірні не проявляються такого ефекту [30]. Інтенсивні вправи зі споживанням кисню тканинами >70% збільшують деградацію аденіннуклеотидів і продукцію молочної кислоти, а також індукують вивільнення норадреналіну, що призводить до збільшення концентрації оксипуринів (гіпоксантин, ксантин) у плазмі та їхньої підвищеної екскреції з сечею, а також зумовлюють зниження екскреції сечової кислоти [42].



Мал. 1. Підвищений інфлюкс сечової кислоти, спричинений гіперінсулінемією

Інсулінорезистентність/гіперінсулінемія збільшує реабсорбцію натрію та монокарбонової кислоти через SMCT з інфлюксом сечової кислоти в обмін на виведення монокарбонової кислоти через URAT1.

Примітки: GLUT9 – глюкозний транспортер 9, SMCT – ко-транспортер натрію та монокарбонової кислоти, URAT1 – транспортер уратів 1.

H. Yamanaka і співавтори (1992) продемонстрували, що м'язові вправи, які не перевищують анаеробний поріг, не спричинюють деградацію аденіннуклеотидів, тож аеробні вправи є кориснішими для пацієнтів із подагрою і/або гіперурикемією [83]. Отже, фізична активність помірної інтенсивності асоційована з більш низькою концентрацією сечової кислоти у людей з ожирінням. Крім того, у фізично активних пацієнтів ризик розвитку подагри є суттєво нижчим.

Зневоднення і регідратація

Було показано, що перебування в сауні підвищує концентрацію сСК і оксипуринів (гіпоксантин, ксантин) у крові зі зменшенням фракційної екскреції сечової кислоти із сечею. Тим самим доведений взаємозв'язок між зневодненням і посиленням деградації пуринів поряд зі зниженням екскреції сечової кислоти із сечею, що збільшує рівень сСК [80]. Надмірне потовиділення, спричинене фізичним навантаженням, зменшує виділення сечової кислоти із сечею і спричинює підвищення концентрації сечової кислоти в сироватці крові. Отже, для уникнення підвищення рівня сСК після фізичного навантаження рекомендується пити багато води [36].

Зневоднення може бути фактором ризику розвитку подагричного нападу у зв'язку з підвищенням рівня сСК. Пацієнтам із подагрою/гіперурикемією рекомендується пити багато рідини, оскільки адекватне споживання води протягом 24 год пов'язано зі значним зменшенням повторних нападів подагри (зниження на 46% при споживанні води ≥ 1920 мл) [58]. Крім того, зміна рН сечі при вживанні лужного пиття, овочів і молочних продуктів є важливим аспектом для стимулювання виведення сечової кислоти.

Продукти, багаті на пурини

Оскільки сечова кислота є кінцевим продуктом метаболізму пуринів у людей, розумно припустити, що надмірне споживання їжі, багатой на пурини, спричинює збільшення концентрації сСК. Протягом багатьох років такі продукти, як м'ясо, субпродукти, морепродукти, бобові, дріжджі, гриби, соуси і підливи виключали з раціону пацієнтів із подагрою, виходячи з концепції, що кінцевий продукт біохімічної деградації пуринів – урати. У подальшому дослідження довели, що це не властиво для всіх наведених вище продуктів.

Експериментально доведено, що біодоступність пуринів є вищою для продуктів, які містять РНК, ніж для еквівалент-

ної кількості ДНК, і вища для аденіну, ніж для гуаніну. Вживання РНК (225 мг пуринів/кг маси тіла) збільшує вміст сечової кислоти у плазмі на 0,74 мг/дл, демонструючи, що надмірне споживання саме РНК-пуринів (м'яса, морепродуктів і субпродуктів) збільшує концентрацію сСК [86]. Отже, був зроблений висновок, що не всі пуриновмісні продукти чинять однаковий вплив на рівень сСК і ризик розвитку подагри.

Третє національне обстеження здоров'я і харчування (NHNES, 1988–1994), в якому досліджувався зв'язок між споживанням продуктів, багатих на пурини, і рівнем сСК, засвідчило, що споживання насамперед м'яса та морепродуктів було пов'язано з більш високим рівнем сСК [11]. К.Н. Choi та співавтори (2004), які спостерігали 51 529 пацієнтів без подагри, продемонстрували, що щоденне вживання м'яса або морепродуктів пов'язано зі збільшенням ризику розвитку подагри на 21%, а додаткове до м'яса шотижневе вживання порції морепродуктів супроводжувалося ще 7% зростанням ризику [6].

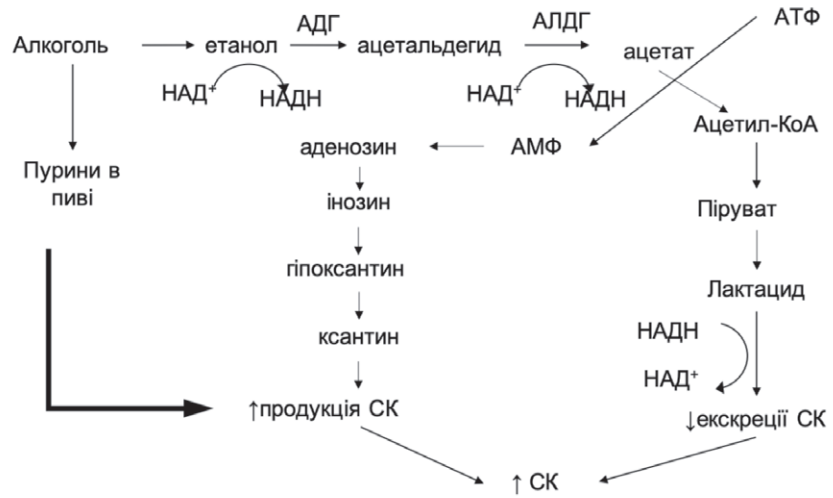
Окрім того, широкомасштабне дослідження за участю більше 45 тис. чоловіків протягом 12 років також продемонструвало, що підвищене споживання м'яса асоційоване з більш високим ризиком подагри. Водночас помірне вживання багатих пурином овочів (горох, боби, сочевиця, спаржа, шпинат, гриби) не пов'язано з підвищеним ризиком виникнення подагричного артриту [6]. Споживання багатих на пурини овочів не було пов'язано з гіперурикемією і в популяції на підставі дослідження «випадак–контроль», проведеного у Шотландії у 1999–2006 р. [84]. Причому, через яку багаті на пурини овочі не збільшують концентрацію сСК та не викликають подагру, не зовсім зрозуміла. Гіпотезується, що велика кількість клітковини, яка міститься в цих овочах, знижує ризик гіперурикемії за рахунок пригнічення всмоктування пурину або аденіну у травному тракті [73].

Отже, пацієнтам, які страждають на подагру, слід уникати або зменшувати споживання їжі, багатой на пурини, насамперед м'яса та морепродуктів. Водночас можна не обмежувати вживання овочів, навіть з високим вмістом пуринів.

Алкоголь

Механізм впливу етанолу на метаболізм сечової кислоти досить глибоко вивчений [82]. Як відомо, етанол збільшує продукцію сечової кислоти, а відтак і сСК внаслідок посилення метаболізму ацетату і аденінових нуклеотидів [62] (мал. 2). Пиво ж додатково містить у своєму складі пурини, які безпосередньо впливають на рівень сечової кислоти у плазмі [81]. Доведено, що стандартні сорти пива містять, крім невеликої (порівняно з іншими алкогольними напоями) кількості спирту, близько 8 мг пуринів на 100 мл [55]. Більш того, слабоалкогольні напої містять ще більшу кількість пуринів [57].

Навіть при епізодичному споживанні алкоголю розвивається тимчасова гіперлактатацідемія, яка спричинює зниження ниркової екскреції уратів, їхньої посиленої реабсорбції шляхом активації лактат-уратних каналів і, як наслідок, – гіперурикемію [22]. Хронічне споживання алкоголю стимулює продукцію пуринів за рахунок посилення деградації аденозинтрифосфату (АТФ) до аденозинмонофосфату (АМФ) через конверсію ацетату до ацетил-КоА, що зумовлює наростання гіперурикемії (мал. 3) [25]. Крім того, до складу деяких міцних алкогольних



Мал. 2. Механізм підвищення рівня сироваткової сечової кислоти при споживанні алкогольних напоїв

Етанол збільшує продукцію сечової кислоти внаслідок метаболізму ацетату та посиленого метаболізму аденозинних нуклеотидів і підвищує також рівень молочної кислоти в крові, що спричинює збільшення рівня сечової кислоти.

Примітки. АДГ – алкогольдегідрогеназа, АЛДГ – альдегіддегідрогеназа, АТФ – аденозинтрифосфат, АМФ – аденозинмонофосфат, НАД – нікотинамідаденіндинуклеотид, НАД+ – відновлений нікотинамідаденіндинуклеотид, СК – сечова кислота.

напоїв входить свинець, що знижує екскрецію сечової кислоти [33]. Також при вживанні алкоголю відбувається інгібіція утворення активного метаболіту – оксипуринолу, з чим пов'язаний незадовільний ефект алопуринолу на тлі вживання алкоголю. Загострення артриту в таких випадках часто пов'язане саме з хронічним споживанням алкоголю, навіть при адекватній дозі урикозастатиків [70]. Крім того, споживання алкоголю спричинює розвиток ожиріння з огляду на його значну енергоємність.

Вплив етанолу на ступінь підвищення рівня сСК і розвиток подагричного артриту різняться залежно від типу алкогольного напою. У третій Національній програмі перевірки здоров'я і харчування (1988–1994) були вивчені взаємозв'язки споживання пива, лікеру і вина з рівнем сСК з використанням даних, отриманих у 14 809 учасників (6932 чоловіків, 7877 жінок, середній вік яких становив ≥ 20 років). Дослідження продемонструвало, що рівень сСК значно збільшується на тлі споживання пива або лікеру, але не вина, припускаючи, що вплив на сечову кислоту варіює у окремих алкогольних напоїв [7]. Однак вживання усіх алкогольних напоїв, навіть сухих вин, пов'язано з підвищеним ризиком рецидивів гострого подагричного артриту. Отже, пацієнти з подагрою повинні обмежувати споживання будь-яких алкогольних напоїв [59].

Згідно з дослідженням Т. Nishimura і співавторів (1994), вживання 0,5 г етанолу на 1 кг маси тіла на добу підвищувало рівень сСК у тих, хто регулярно вживає алкоголь, на $0,8 \pm 0,4$ мг/дл, у той час як у непитущих такого збільшення не спостерігалось [60]. Слід відзначити дані досліджень, які продемонстрували, що при споживанні вина в невеликих дозах (не більше двох келихів на день) підвищення сСК не відбувається [6]. Більш того, помірне споживання сухого вина асоціювалося з більш низьким рівнем сСК порівняно з особами, які не вживають спиртні напої. Причини такого ефекту поки невідомі [7], але можна припустити, що вони подібні з такими для деяких інших продуктів рослинного походження.

З іншого боку, 10-річне спостереження 724 пацієнтів з подагрою продемонструвало, що навіть епізодичне вживання алкоголю, у тому числі в помірній кількості, незалежно від

типу алкогольного напою, пов'язане з підвищеним ризиком повторних нападів подагри [59]. Отже, пацієнтам з подагрюю краще уникати вживання будь-яких алкогольних напоїв.

Фруктоза

Фруктоза, що міститься у фруктах і овочах, є простим цукром, який забезпечує паливо для організму людини і підвищує рівень сСК. Споживання цукру, особливо столового цукру і кукурудзяного сиропу з високим вмістом фруктози, різко збільшилося в останні десятиліття і тісно пов'язане з ростом захворюваності на ожиріння, метаболічний синдром, цукровий діабет, гіперурикемію та подагру. Споживання підсолоджених напоїв, які є основним джерелом фруктози, суттєво підвищує рівень сСК і ризик розвитку подагри [64].

У літературі описаний наступний механізм фруктозо-індукованої продукції сечової кислоти. У процесі метаболізму фруктози до фруктозо-1-фосфату (Ф-1-Ф) за допомогою фруктокінази у печінці надлишково споживаються аденозинтрифосфат (АТФ) і фосфат. Виснаження двох останніх компонентів призводить до зниження рециркуляції АТФ і активує деамінази аденозинмонофосфату (АМФ), а потім збільшує деградацію АМФ до інозинмонофосфату (ІМФ), інозину, гіпоксантину, ксантину і, нарешті, сечової кислоти (сСК) (мал. 3).

Отже, фруктоза індукує і утворення пуринів *de novo*, підвищує рівні сечової кислоти у зв'язку з виснаженням АТФ у печінці [2]. Власне виснаження запасів пуринових нуклеотидів потенціює їхній синтез, підвищуючи тим самим продукцію сСК.

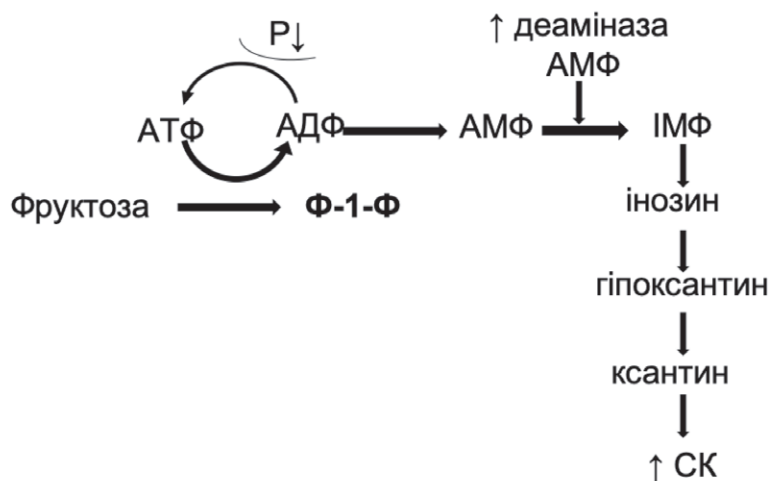
Крім того, індукована фруктозою гіперурикемія обумовлена зниженням екскреції сечової кислоти із сечею. Це було доведено в експериментальній дієті з високим вмістом фруктози, що призначалася протягом 4–6 днів; при цьому було виявлено зниження кліренсу сечової кислоти у сечі і екскреції сечової кислоти [49]. Розчин 10% фруктози, що вводили внутрішньовенно (0,5 г/кг/год) протягом 2 год, підвищував концентрацію лактату в крові, що зменшувало екскрецію сечової кислоти за участю URAT1 [48].

Ще один патогенетичний механізм гіперурикемії на тлі підвищеного споживання глюкози – розвиток інсулінорезистентності за рахунок підвищення рівня циркулюючого інсуліну, що спричинює зниження екскреції сечової кислоти і/або збільшення продукції сечової кислоти [38].

Вплив фруктози на рівень сСК продемонстрований у великомасштабних дослідженнях:

- третьому національному дослідженні стану здоров'я і харчування (1988–1994) [13],
- недавньому крос-секційному дослідженні 2014 року [53],
- когортному дослідженні за участю 46 393 чоловіків протягом 12 років [14].

Усі дослідники були однозначними у своїх висновках: споживання безалкогольних підсолоджених напоїв, фруктози, фруктів, багатих на фруктозу, і фруктових соків пов'язано з підвищеним ризиком розвитку подагри і підвищенням рівня сСК. Усього одна порція підсолодженого напою на добу незалежно від інших факторів збільшувала ризик подагри у чоловіків в 1,45 разу, дві і більше порцій – у 1,85 рази, при цьому дієтичні безалкогольні напої на ризик подагри жодним чином не впливали [12].



Мал. 3. Підвищена деградація аденозин-нуклеотидів фруктозою

Фруктоза метаболізується до фруктози-1-фосфату (Ф-1-Ф) фруктокіназою в печінці, яку потім споживає АТФ (аденозинтрифосфат) і фосфат. Виснаження фосфату спричинює зменшення переробки АТФ та активізує деаміназу аденозинмонофосфату (АМФ), яка пригнічується фосфатом (Р), згодом збільшує деградацію АМФ до інозинмонофосфату (ІМФ), інозину, гіпоксантину, ксантину і, врешті-решт, до сечової кислоти (сСК).

Серед жінок споживання напоїв, багатих на фруктозу, також пов'язане з підвищеним ризиком подагри. Проспективне когортне дослідження 78 906 жінок, проведене з 1984 до 2006 р., продемонструвало, що споживання однієї порції в день підсолодженого газованого напою або апельсинового соку пов'язано з відносним ризиком подагри – 1,74, а 2 і більше порцій на день – 2,39 [16].

Однак, вплив фруктози на рівень сСК потребує подальшого дослідження. У недавньому дослідженні T.J. Angelopoulos і співавторів (2015) повідомлялося, що 10-тижневе вживання фруктози по 50 г/добу не індукувало гіперурикемію [3]. А метааналіз 21 дослідження, в якому вивчали вплив споживання фруктози на концентрацію сСК, продемонстрував, що ізокалорійна дієта, багата на фруктозу, в обмін на інші джерела вуглеводів не підвищує концентрацію сСК, тоді як споживання гіперкалорійної дієти з високим вмістом фруктози підвищує рівень сСК [78].

Отже, очікуються більш масштабні та довгострокові дослідження в умовах звичайного життя для оцінювання впливу фруктози на сечову кислоту залежно від калорійності харчування.

Стосовно вживання фруктових соків було проведено цікаве дослідження. Пацієнтів розподілили на дві групи:

- пацієнти 1 групи пили апельсиновий сік,
- пацієнти 2 групи – яблучний, грейпфрутовий і томатний соки.

Цікаво, що споживання апельсинового соку було пов'язано з більш високою захворюваністю на подагру. Автори стверджують, що така різниця зумовлена концентрацією фруктози в соках: найбільш висока (17%) – в апельсиновому соку, і більш низька, а саме: 2,9% – в яблучному і 2,6% – в інших [17]. Аналогічні дані були отримані в Національному обстеженні стану здоров'я і харчування-III: споживання апельсинового соку позитивно корелювало зі збільшенням концентрації сСК, хоча цей ефект був набагато менш значущим порівняно з підсолодженими безалкогольними напоями [14]. Нарешті, проспективне когортне 12-річне дослідження 46 393 чоловіків без подагри, свідчить, що надмірне вживання будь-яких фруктових соків асоційоване з розвитком гіперурикемії і подагри [14].

Отже, можна зробити висновок, що пацієнти з подагрюю повинні уникати вживання дуже солодких фруктів, фруктових соків, підсолоджених газованих напоїв і всіх продуктів, що додатково містять фруктозу і кукурудзяний сироп.

Фрукти

Фрукти зазвичай вважають здоровою їжею, але їхнє вживання в їжу теоретично може збільшити концентрацію сСК через високий вміст фруктози. Проте це дані є неоднозначними. Парадокс полягає в тому, що клінічні дослідження часто повідомляють про захисний ефект споживання фруктів на хронічні порушення, включаючи серцево-судинні захворювання, хвороби обміну речовин та онкологічні захворювання [23].

Асоційована з фруктозою гіперпродукція сечової кислоти на тлі вживання фруктів може бути заблокована флавоноїдами/катехінами і вітаміном С, що містяться у фруктах. Вітаміни С також підсилює екскрецію сечової кислоти через URAT1. Калій, що міститься у фруктах, протидіє прогресуванню ендотеліальної дисфункції, покращує ендотелій-залежну вазодилатацію, збільшуючи продукцію оксиду азоту [63]. Тому сьогодні природні фрукти вважають здоровою їжею через уміст певних захисних факторів.

Протягом десятиліть вишню використовували як додаткову та альтернативну медикаментозну терапію при подагрі, але дані не були доказовими і ґрунтувалися виключно на клінічному досвіді. Перше кореляційне дослідження, присвячене зв'язку вживання вишні і ризику загострення подагри, з'явилося в медичній літературі у 1950 році [4]. L.W. Blau, хворий на подагру, помітив, що біль внаслідок подагричного артриту вщухала після вживання вишні. Інші дослідники також почали досліджувати це явище і виявили, що вишня і вишневий сік містять антиоксиданти і протизапальні агенти, які ефективні для полегшення болю, пов'язаного із подагричним артритом. Дослідження 633 пацієнтів з підтвердженою подагрою протягом одного року продемонструвало, що у тих, хто вживав вишню (порція 1/2 склянки або еквівалент 10–12 вишень) або екстракт на основі вишні вірогідність подальшого нападу подагри знижувалася на 35% [85].

В іншому дослідженні 18 здорових дорослих, які з'їдали 280 г вишні кожен день протягом 1 міс, фіксували значне зниження у крові рівнів маркерів запалення і показників активності імунних клітин (С-реактивний білок, оксид азоту, RANTES, інтерлейкін – ІЛ-6). Отже, протизапальна дія активних складових вишні може бути корисною для лікування і запобігання загострень подагри [67].

Низка досліджень підкреслює і гіпоурикемічну властивість вишні. У дослідженні R.A. Jacob і співавторів (2003) серед здорових жінок було виявлено зниження рівня сСК на 15% через 5 год після вживання 2 порцій вишні порівняно з базовим рівнем поряд зі збільшенням екскреції сечової кислоти із сечею [37]. Подібний результат отримано і при вживанні вишневого соку [52]. Споживання 8 унцій на день 100% вишневого соку протягом 4 тиж достовірно знижувало рівень сСК у 70% пацієнтів [43]. У рандомізованому плацебо-контрольованому крос-секційному дослідженні пацієнтів із надмірною масою тіла і ожирінням при споживанні 240 мл (8 унцій) 100% вишневого соку на день протягом 4 тиж було відзначено зниження рівня сСК на 19,2% ($p < 0,05$), концентрації високочутливого С-реактивного білка на 19,4% ($p = 0,09$) і моноцитарного хемоаттрактивного білка-1 на 6,3% ($p = 0,08$) [43].

Такий ефект вишні зумовлений багатим вмістом в ній антоціанінів, катехінів і флавоноїдів [76]. Флавоноїди, зменшуючи активність ксантиноксидази, блокують утворення сечової кислоти і пригнічують генерацію супероксидів, редукуючи таким чином запалення при нападах подагричного артриту [44]. Крім того, флавоноїди і катехіни мають низку протективних функцій: антиоксидантна, протиракова, антиноцицептивна і протизапальна. Ці захисні механізми, обумовлені модулюванням внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, таких, як фосфоінзитрид-3-кіназа, Акт/протеїнкіназа В і мітоген-активована протеїнкіназа [78]. Численні ефек-

ти флавоноїдів забезпечують запобігання та контроль загострень подагричного артриту. Катехін і епікатехін чинять захисну дію щодо мітохондрій і протидіють ендотеліальної дисфункції, яку викликає сечова кислота, шляхом деградації мітохондріальної ДНК [66]. Виявлено, що призначення продуктів із вмістом епікатехін пригнічує мітохондріальне пошкодження в тубулярних епітеліальних клітинах цисплатин-індукованих моделях мишачої нефропатії [74].

Проведені також клінічні дослідження щодо асоціації вживання натуральних фруктів з уратним обміном. Цікавим виявилось Тайванське дослідження, в якому 92 пацієнти мали подагру і сформували основну групу, а 92 особи без подагри були включені до групи контролю. Одновимірний аналіз засвідчив, що кількість фруктів, які вживали суб'єкти дослідження, була значно вище в групі контролю, ніж в групі пацієнтів із подагрою [50].

Інше дослідження, проведене у США, було направлено на виявлення факторів ризику подагри у 28 990 чоловіків-бігунів. Виявлено, що чоловіки, які вживали дві порції фруктів на день, мали на 50% нижчий ризик розвитку подагри порівняно з тими, хто з'їдав менше половини порції фруктів на день [79]. Ще одне недавнє дослідження сповістило, що споживання фруктів і овочів призводить до олужнення сечі і посилює екскрецію сечової кислоти із сечею [41]. Відомий факт, що люди, які вживають більше фруктів, зазвичай мають більш здорову дієту з меншим споживанням рафінованого цукру.

Молочні продукти

На відміну від м'яса і морепродуктів молочні продукти (молоко, сир, йогурт, морозиво) є бідними на пурини, але містять білки з урикозуричною дією [47]. Молочні продукти визнані важливим аліментарним чинником для зниження рівня сСК і ризику розвитку подагри, що беззаперечно підтверджено в численних епідеміологічних дослідженнях [7, 11]. Механізм цього феномену не зовсім ясний і до сьогодні. Утім значне споживання коров'ячого молока, відповідне 80 г білка, приводить до зниження концентрації сСК приблизно на 10%, водночас при споживанні соєвого молока концентрація сСК збільшилася на 10% [19].

М. Kurajoh і співавтори (2011) виявили, що споживання коров'ячого молока (15 мл/кг маси тіла) збільшує екскрецію і фракційний кліренс сечової кислоти [47]. Позитивний гіпоурикемічний ефект є особливо значущим на тлі вживання знежирених і низькокалорійних молочних продуктів. Можливо, це обумовлено урикозуричними ефектами казеїну, лактальбуміну, кальцію, фосфору, магнію, оротової кислоти і вітаміну D₃, що містяться у молочних продуктах [40].

N. Dalbeth і співавтори (2012) ідентифікували протизапальні властивості глікомакропептиду (GMP) та молочного жирового продукту G600 на моделях гострої подагри [20]. Вони також виявили, що у пацієнтів з подагрою, які споживали збагачене GMP і G600 знежирене молоко, було набагато менше нападів подагричного артриту і менш виражений болювий синдром [20].

Соєві продукти

Короткострокові експериментальні дослідження продемонстрували, що споживання соєвого білка підвищує рівень сСК, проте кількість сої, яку вживали у цих дослідженнях піддослідні, була дуже високою [27, 69]. У недавніх рандомізованих роботах показано, що вживання соєвих продуктів не пов'язано з гіперурикемією і не чинить помітного впливу на рівень сСК [54]. Проведене крос-секційне дослідження 3978 китайських чоловіків середнього віку в Шанхаї зафіксувало зворотний кореляційний зв'язок між споживанням соєвих продуктів (соєвий сир тофу, смажений соєвий сир, вегетаріанська курка, соєвий сирний торт) і гіперурикемією [75].

Після голодування протягом ночі десять молодих здорових чоловіків і жінок вживали 80 г казеїну або лактальбуміну, або соєвого білка. Рівень сСК вимірювався початково, через 1, 2 і 3 ч після вживання білка. Через 3 год рівень сСК трохи підвищився тільки у тих, хто отримував соєвий білок, тоді як казеїн і лактальбумін його знижували [27]. Кліренс сечової кислоти із сечею водночас збільшувався у всіх трьох групах. У реальності можливість споживання 80 г на добу соєвого білку досить сумнівна, оскільки ця доза буде міститися приблизно у 1000 г тофу або 400–450 г соєвих сосисок.

У дослідженні D. Brule і співавторів [5] порівнювалися рівні сСК у здорових чоловіків віком 20–48 років після вживання страв, що містили приблизно 50 г білка з різних джерел – з риби (пікша), печінки і соєвих бобів. Через 120 хв після вживання зазначених продуктів збільшення сСК було статистично значущим ($p < 0,05$) у всіх трьох групах: максимально – після приймання пікші (у середньому на 0,34 мг/дл) і значно меншою мірою (на 0,15 і 0,25 мг/дл у відповідь на вживання печінки і сої). Однак через 240 хв рівні сСК повернулися до початкових значень у всіх групах. Цікаво, що всі три страви містили однакову кількість пуринів, але їхні типи (компонентне співвідношення) розрізнялися, що принципово важливо, оскільки відомо, що внесок двох пуринових груп: аденіну і гуаніну в аліментарний генез гіперурикемії є різним. Споживання здоровими чоловіками білкового екстракту, що містить 1175 мг аденіну, призводило до збільшення сСК більш ніж на 100 мкмоль/л, а гуанін у тій самій кількості достовірного впливу на цей показник не здійснював [84].

На підставі отриманих результатів автори зробили висновок, що «виключення з дієти пацієнтів з подагрою деяких продуктів з високим вмістом нуклеїнових кислот, таких, як соя і бобові, видається надмірним обмеженням» [5].

Кава та шоколад

Установлено, що споживання кави асоціюється зі зниженим рівнем сСК [12]. С. Kiyohara і співавтори (1999) провели крос-секційне дослідження взаємозв'язку споживання кави з концентрацією сСК у 2240 чоловіків в Японії і виявили чітку зворотну кореляцію [45]. Н.К. Choi і співавтори (2007) також довели, що рівень сечової кислоти в крові знижувався при збільшенні споживання кави, а не чаю. З іншого боку, не було виявлено жодного зв'язку між споживанням кофеїн-вмісних напоїв та рівнями сСК [12]. Цією ж науковою групою було проведено проспективне дослідження взаємозв'язку між споживанням кави і ризиком розвитку подагри у 45 869 чоловіків протягом 12 років. Цікаво, що ризик подагри був знижений до 0,41 в осіб, що, хто споживали 6 або більше чашок кави щодня порівняно із суб'єктами, які не пили кави. Отже, було зроблено припущення, що тривале споживання кави пов'язане з більш низьким ризиком захворюваності на подагру [12].

Зв'язок між споживанням кави і ризиком розвитку і загострення подагри у жінок було розкрито Н.К. Choi і співавторами (2010) у дослідженні здоров'я медичних сестер [17]. Протягом 26 років проводилося спостереження за 89 433 жінками, у яких не було подагри. Порівняно з жінками, які не пили кави, жінки, які вживали ≥ 948 мл кави на день, мали у два рази менший ризик виникнення подагричного артриту (після поправки на вік, ІМТ, менопаузу, використання гормон-замісної терапії та діуретиків, гіпертензію і дієтичні фактори). Проте кава містить від помірної до високої кількості оксалатів. Отже, пацієнти із сечокам'яною хворобою повинні обмежити споживання цього продукту.

Гіпурикемічний ефект кави ймовірно зумовлений тим, що кофеїн багатий на антиоксиданти, такі, як поліфеноли і хлорогенова кислота, які, як вважається, підвищують чутливість до інсуліну, пригнічують усмоктування глюкози в кишечнику і підсилюють екскрецію уратів нирками [56]. Ко-

феїн сам по собі є метил-ксантином і тому може бути конкурентним інгібітором ксантиноксидази – основного ферменту в метаболічних шляхах пурину, діючи подібно до аллопуринолу. Недавнє дослідження засвідчило, що споживання кави було пов'язано з більш низьким рівнем С-пептиду (маркер рівня інсуліну). Оскільки існує тісний зв'язок між інсуліно-резистентністю і підвищеним рівнем сечової кислоти, зниження рівня інсуліну, пов'язане зі споживанням кави, може зумовити зниження рівня сечової кислоти.

В іншому дослідженні кави без кофеїну була продемонстрована затримка всмоктування глюкози в кишечнику і збільшення концентрації глюконопохідного пептиду 1, який добре відомий своїм корисним впливом на секрецію і дію інсуліну [12]. Дослідники відзначають, що їх результати можуть бути викликані впливом деяких компонентів кави, що також пояснює, чому саме цей напій впливає на рівень сечової кислоти, а чай – ні.

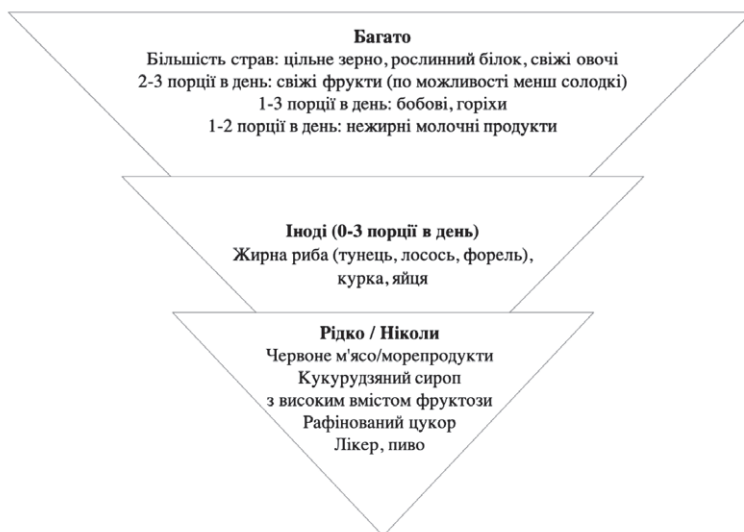
Однією з можливих стратегій лікування уратних нефропатій є використання інгібіторів кристалізації. Ці інгібітори повинні бути безпечними, легко вводитися, всмоктуватися через травний тракт і переважно виводитися із сечею для досягнення клінічно ефективних концентрацій. При нирковому уратному літазі жодна із застосованих з медичної точки зору речовин не володіла цими властивостями до недавніх результатів теоброміну [29]. Висока концентрація теоброміну в сечі знижує ризик кристалізації сечової кислоти в сечі. Споживання помірної кількості шоколаду збільшувало концентрацію теоброміну в сечі. Це збільшення залежало від типу споживаного шоколаду: воно було більше для какао-порошку і темного шоколаду, ніж для молочного [18]. Крім того, концентрації теоброміну в сечі на тлі вживання темного шоколаду були аналогічні тим, які інгібували кристалізацію *in vitro* [29]. Беручи до уваги, що шоколад також містить велику кількість цукру і оксалатів, вживання цього продукту повинне бути досить обмеженим у пацієнтів із подагрою і уратним нефролітазом.

Вітамін С

Дослідження, що включало 1387 чоловіків, виявило тенденцію до зниження рівнів сечової кислоти при збільшенні споживання вітаміну С (6,4; 6,1; 6,0; 5,7 і 5,7 мг/дл при < 90 , 90–249, 250–499, 500–999 і ≥ 1000 мг/день відповідно; $p < 0,001$) [26]. Також було висловлено припущення, що вітамін С може знизити рівень сСК за рахунок збільшення екскреції сечової кислоти із сечею, ймовірно, через конкурентне гальмування аніонообмінної транспортної системи в ниркових проксимальних канальцях [29]. Також відомо, що вітамін С збільшує швидкість клубочкової фільтрації [68], тим самим посилюючи екскрецію сечової кислоти. Це було доведено у рандомізованому контрольному дослідженні, де додавання 500 мг/добу вітаміну С протягом 2 міс знижувало рівень сСК саме за рахунок збільшення швидкості клубочкової фільтрації [35].

Н.К. Choi і співавтори (2009) проспективно дослідили зв'язок між споживанням вітаміну С і ризиком розвитку подагри у 46 994 чоловіків без подагри в анамнезі з 1986 по 2006 рік [15]. У чоловіків із додатковим вживанням вітаміну С 1500 мг/добу або більше багатомірний відносний ризик подагри становив 0,55 порівняно з тими, хто отримував менше 250 мг/день вітаміну С.

Точний механізм антиподагричного ефекту вітаміну С невідомий. Припускають, що основним механізмом все ж таки є антиоксидантний. Хоча ці результати є привабливими, верхньою межею споживання вітаміну С згідно з даними Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) у дорослих є 2,0 г/добу; при великих дозах спостерігаються побічні гастроінтестинальні ефекти. І хоча вітамін С знижує ризик виникнення подагри, він не



Мал. 4. Харчова піраміда при подагрі

сприяє клінічно значущому зниженню рівня сСК у пацієнтів зі встановленим діагнозом подагричного артриту [72].

Середземноморська дієта

Середземноморська дієта є раціоном харчування, який включає в себе пропорційно високе споживання неочищених злаків, бобових, фруктів, овочів, оливкової олії, з помірним споживанням риби, молочних продуктів, таких, як сир і йогурт, і з низьким споживанням м'яса, м'ясних продуктів і солодощів. Це дієта рекомендується для пацієнтів з ожирінням, цукровим діабетом і ішемічною хворобою серця. У проспективному крос-секційному аналізі 4449 немолодих учасників із високим серцево-судинним ризиком була виявлена зворотна кореляція між підвищенням рівня прихильності до середземноморської дієти і зниженням частоти виявлення гіперурикемії [32]. Крім того, M.D. Kontogianni і співавтори (2012) у дослідженні АТТІСА аналізували зв'язки між дотри-

манням середземноморської дієти і рівнями сСК [48]. При цьому відзначено запобігання розвитку подагричних атак і більш низький рівень сСК.

Виявлено, що дотримання середземноморської дієти асоційоване зі зниженням рівня уратів у периферичній крові та не залежить від статі, маси тіла, наявності артеріальної гіпертензії, аномального метаболізму глюкози і споживання алкоголю або кави. Тим самим підкреслюється потенційна роль середземноморської дієти для профілактики і лікування гіперурикемії [71].

Загальні рекомендації та висновки

Кожен хворий на подагру повинен отримати інформацію щодо відповідного способу життя:

- регулярної помірної фізичної активності,
- зниження маси тіла, якщо це необхідно,
- виключення споживання алкоголю (особливо пива і лікеру), фруктози, солодких напоїв, надмірної жирної їжі і надмірного споживання м'яса і морепродуктів.

Незважаючи на те, що споживання риби може збільшити рівень сСК сироватки, для профілактики захворювань серцево-судинної системи необхідно додавання помірної кількості морської жирної риби, такої, як тунець, лосось і форель, що містить багато омега-3 жирних кислот. Яйця і птиці є продуктами низького ризику при використанні в помірних кількостях.

Необхідно рекомендувати обмежити продукти, багаті на фруктозу, такі, як апельсиновий або яблучний соки, солодкі фрукти. Слід рекомендувати до 2 порцій в день молочних продуктів з низьким вмістом жиру (знежирене молоко і низькокалорійний йогурт). Заохочується споживання рослинних білків, горіхів, овочів, цільнозернових, бобових, фруктів з низьким вмістом цукру і рослинних олій (мал. 4). Споживання кави і вишні зменшують ризик виникнення подагри, а вживання вишні може знизити частоту виникнення гострого подагричного артриту. Під час гострого подагричного артриту рекомендується збільшити споживання води принаймні до 8–16 чашок в день і уникати вживання алкоголю, м'яса, морепродуктів.

Сведения об авторах

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

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

Егудина Елизавета Давидовна – Клиника современной ревматологии, 02000, г. Киев, ул. Спасская, 5; тел.: (099) 059-54-75. E-mail: elizavetaegudina@gmail.com

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Головач І.Ю. Єгудіна Є.Д. Подагра: стара знайома в рамках сучасних рекомендацій // Практикуючий лікар. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 9-27.
2. Abdelmalek M.F., Lazo M., Horska A., et al. Higher dietary fructose is associated with impaired hepatic adenosine triphosphate homeostasis in obese individuals with type 2 diabetes // Hepatology. – 2012. – Vol. 56. – P.952-960.
3. Angelopoulos T.J., Lowndes J., Sinnett S., Rippe J.M. Fructose containing sugars do not raise blood pressure or uric acid at normal levels of human consumption // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2015. – Vol. 17, N 2. – P. 87-94. doi: 10.1111/jch.12457.
4. Blau L.W. Cherry diet control for gout and arthritis // Tex Rep Biol Med. – 1950. – Vol. 8. – P. 309-311.
5. Brule D., Sarwar G., Savoie L. Changes in serum and urinary uric acid levels in normal human subjects fed purinerich foods containing different amounts of adenine and hypoxanthine // J Am Coll Nutr. – 1992. – Vol. 11. – P. 353-8.
6. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E., et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men // Engl J Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1093-1103.
7. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E., et al. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 51, N 6. – P. 1023-1029.
8. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 1277-81.
9. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study // Arch Intern Med. – 2005. – Vol. 165, N 7. – P. 742-748.
10. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., et al. Pathogenesis of Gout // Ann Intern Med. – 2005. – Vol. 143. – P. 499–516.
11. 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 Rheum. – 2005. – Vol. 52, N 1. – P. 283-289.
12. Choi H.K., Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 57, N 5. – P. 816-82.
13. Choi J.W., Ford E.S., Gao X., Choi H.K. Sugars sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Arthritis Rheum.

- 2008. – Vol. 59, N 1. – P. 109-116.
14. Choi H.K., Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study // *BMJ*. – 2008. – Vol. 336, N 7639. – P. 309-312.
15. Choi H.K., Gao X., Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study // *Arch Intern Med*. – 2009. – Vol. 169, N 5. – P. 502-507.
16. Choi H.K., Willett W., Curhan G. Fructose rich beverages and risk of gout in women // *JAMA*. – 2010. – Vol. 304, N 20. – P. 2270-2278.
17. Choi H.K., Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study // *Am J Clin Nutr*. – 2010. – Vol. 92, N 4. – P. 922-7.
18. Costa-Bauza A., Grases F., Calvo P., et al. Effect of Consumption of Cocoa-Derived Products on Uric Acid Crystallization in Urine of Healthy Volunteers // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, N 10. – P. 1516.
19. Dalbeth N., Wong S., Gamble G.D., et al. Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial // *Ann Rheum Dis*. – 2010. – Vol. 68. – P. 1677-1682.
20. Dalbeth N., Ames R., Gamble G.D., et al. Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomised controlled trial // *Ann Rheum Dis*. – 2012. – Vol. 71. – P. 929-934.
21. Dessein P., Shipton E., Stanwix A., et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study // *Ann Rheum Dis*. – 2000. – Vol. 59, N 7. – P. 539-543.
22. Drum D.E., Goldman P.A., Jankowski C.B. Elevation of serum uric acid as a clue to alcohol abuse // *Arch Intern Med*. – 1981. – Vol. 141. – P. 477-9.
23. Du H., Li L., Bennett D., et al. Fresh fruit consumption and major cardiovascular disease in China // *N Engl J Med*. – 2016. – Vol. 374, N 14. – P. 1332-43.
24. Ebsstein W. The Nature and Treatment of Gout // London: Bailliere, Tindall, & Cox. – 1889. – P. 456.
25. Fallier J., Fox I.H. Ethanol-induced hyperuricemia: evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover // *N Engl J Med*. – 1982. – Vol. 307. – P. 1598-602.
26. Gao X., Curhan G., Forman J.P., et al. Vitamin C intake and serum uric acid concentration in men // *J Rheumatol*. – 2008. – Vol. 35 (9). – P. 1853-1858.
27. Garrel D.R., Verdy M., PetitClerc C., et al. Milk- and soy-protein ingestion: acute effect on serum uric acid concentration // *Am J Clin Nutr*. – 1991. – Vol. 53. – P. 665-9.
28. Garrod A.B. A treatise on gout and rheumatic gout (rheumatoid arthritis) // London: Longmans, Green. – 1876.
29. Grases F., Rodriguez A., Costa-Bauza A. Theobromine inhibits uric acid crystallization. A potential application in the treatment of uric acid nephrolithiasis // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, N 10. – P. 111184.
30. Green H., Fraser I.G. Differential effects of exercise intensity on serum uric acid concentration // *Med Sci Sports Exerc*. – 1988. – Vol. 20. – P. 55-59.
31. Grygiel-Gómiak B., Mosor M., Marcinkowska J., et al. Uric acid and obesity-related phenotypes in postmenopausal women // *Mol Cell Biochem*. – 2018. – Vol. 443, N 1. – P. 111-119.
32. Guasch-Ferré M., Bulló M., Babio N., et al. Mediterranean diet and risk of hyperuricemia in elderly participants at high cardiovascular risk // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. – 2013. – Vol. 68. – P. 1263-1270.
33. Halla J.T., Ball G.V. Saturnine gout: a review of 42 patients // *Semin Arthritis Rheum*. – 1982. – Vol. 11. – P. 307-14.
34. Hara S., Tsuji H., Ohmoto Y., et al. High serum uric acid level and low urine pH as predictors of metabolic syndrome: a retrospective cohort study in a Japanese urban population // *Metabolism*. – 2012. – Vol. 61, N 2. – P. 281-288.
35. Huang H.Y., Appel L.J., Choi M.J., et al. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a randomized controlled trial // *Arthritis Rheum*. – 2005. – Vol. 52. – P. 1843-1847.
36. Huang L., Huang C., Chen M., Mao I. Effects of profuse sweating induced by exercise on urinary uric acid excretion in a hot environment // *Chin J Physiol*. – 2010. – Vol. 53, N 4. – P. 254-261.
37. Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women / R.A. Jacob, G.M. Spinozzi, V.A. Simon, [et al.] // *J Nutr*. – 2003. – Vol. 133, N 6. – P. 1826-1829.
38. Jacob R.A., Spinozzi G.M., Simon V.A., et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? // *Endocr Rev*. – 2009. – Vol. 30, N 1. – P. 96-116.
39. Juraschek S.P., Miller E.R., Gelber A.C. Effect of Oral Vitamin C Supplementation on Serum Uric Acid: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2011. – Vol. 63, N 9. – P. 1295-1306.
40. Indyk H.E., Woolard D.C. Determination of orotic acid, uric acid, and creatinine in milk by liquid chromatography // *JAOAC Int*. – 2004. – Vol. 87, N 1. – P. 116-22.
41. Kanbara A., Hakoda M., Seyama I. Urine alkalization facilitates uric acid excretion // *Nutr J*. – 2010. – Vol. 9. – P. 45.
42. Kaya M., Moriwaki Y., Ka T., et al. Plasma concentrations and urinary excretion of purine bases (uric acid, hypoxanthine, and xanthine) and oxypurinol after rigorous exercise // *Metabolism*. – 2006. – Vol. 55, N 1. – P. 103-107.
43. Keith R.M., Katie MC. Consumption of 100% Tart Cherry Juice Reduces Serum Urate in Overweight and Obese Adults // *Curr Dev Nutr*. – 2019. – Vol. 3, N 5. – P. 11.
44. Kelley D.S., Rasooly R., Jacob R.A., et al. Consumption of Bing sweet cherries lowers circulating concentrations of inflammation markers in healthy men and women // *J Nutr*. – 2006. – Vol. 136, N 4. – P. 981-6.
45. Kiyohara C., Kono S., Honjo S., et al. Inverse association between coffee drinking and serum uric acid concentrations in middle-aged Japanese males // *Br J Nutr*. – 1999. – Vol. 82. – P. 125-130.
46. Kontogianni M.D., Chrysohoou C., Panagiotakos D.B., et al. Adherence to the Mediterranean diet and serum uric acid: the ATTICA study. // *Scand J Rheumatol*. – 2012. – Vol. 41, N 6. – P. 442-449.
47. Kurajoh M., Ka T., Okuda C., et al. Effects of bovine milk ingestion on urinary excretion of uric acid // *Int J Clin Pharmacol Ther*. – 2011. – Vol. 49, N 6. – P. 366-370.
48. Le M.T., Frye R.F., Rivard C.J., et al. Effects of high-fructose corn syrup and sucrose on the pharmacokinetics of fructose and acute metabolic and hemodynamic responses in healthy subjects // *Metabolism*. – 2012. – Vol. 61, N 5. – P. 641-651.
49. Lecoulter V., Egli L., Theytaz F., et al. Fructose-induced hyperuricemia is associated with a decreased renal uric acid excretion in humans // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36, N 9. – P. 149-159.
50. Leyva F., Wingrove C.S., Godsland I.F., et al. The glycolytic pathway to coronary heart disease: a hypothesis // *Metabolism*. – 1998. – Vol. 47. – P. 657-662.
51. Lyu L.C., Hsu C.Y., Yeh C.Y., et al. A case-control study of the association of diet and obesity with gout in Taiwan // *Am J Clin Nutr*. – 2003. – Vol. 78, N 4. – P. 690-701.
52. Martin K.R., Bopp J., Burrell L., Hook G. The effect of 100% tart cherry juice on serum uric acid levels, biomarkers of inflammation and cardiovascular disease risk factors // *FASEB J*. – 2011. – Vol. 25. – P. 3392.
53. Meneses-Leon J., Denova-Gutiérrez E., Castañón-Robles S., et al. Sweetened beverage consumption and the risk of hyperuricemia in Mexican adults: a cross-sectional study // *BMC Public Health*. – 2014. – Vol. 14. – P. 445.
54. Messina M., Messina V.L., Chan P. Soyfoods, hyperuricemia and gout: a review of the epidemiologic and clinical data. // *Asia Pac J Clin Nutr*. – 2011. – Vol. 20, N 3. – P. 347-358
55. Moriwaki Y., Ka T., Takahashi S., et al. Effect of beer ingestion on the plasma concentrations and urinary excretion of purine bases: one-month study // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. – 2006. – Vol. 25, N 9-11. – P. 1083-1085.
56. Mubarak A., Hodgson J.M., Considine M.J., et al. Supplementation of a high-fat diet with chlorogenic acid is associated with insulin resistance and hepatic lipid accumulation in mice // *J Agric Food Chem*. – 2013. – Vol. 61, N 18. – P. 4371-4378.
57. Nakamura K., Sakurai M., Miura K., et al. Alcohol intake and the risk of hyperuricemia: a 6-year prospective study in Japanese men. // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. – 2012. – Vol. 22, N 11. – P. 989-996.
58. Neogi T., Chen C., Chaisson C., et al. Drinking water can reduce the risk of recurrent gout attacks // Paper presented at: ACR Annual Scientific Meeting; October 16-21. – 2009. – Philadelphia.
59. Neogi T., Chen C., Niu J., et al. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks: an internet-based case-crossover study // *Am J Med*. – 2014. – Vol. 127, N 4. – P. 311-318.
60. Nishimura T., Shimizu T., Mineo I., et al. Influence of daily drinking habits on ethanol-induced hyperuricemia // *Metabolism*. – 1994. – Vol. 43. – P. 745-748
61. Nuki G., Simkin P.A. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment // *Arthritis Res Ther*. – 2006. – Vol. 8, N 1. – P. 1.
62. Puig J.G., Fox I.H. Ethanol-induced activation of adenine nucleotide turnover. Evidence for a role of acetate // *J Clin Invest*. – 1984. – Vol. 74, N 3. – P. 936-941.
63. Reungjui S., Roncal C.A., Sato W., et al. Hypokalemic nephropathy is associated with impaired angiogenesis // *J Am Soc Nephrol*. – 2008. – Vol. 19, N 1. – P. 125-34.
64. Rho Y.H., Zhu Y., Choi H.K. The epidemiology of uric acid and fructose // *Semin Nephrol*. – 2001. – Vol. 31, N 5. – P. 410-419.
65. Richette P., Bardin T. Gout. // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375, N 9711. – P. 318-28.
66. Sanchez-Lozada L.G., Lanasa M.A., Cristobal-Garcia M., et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations // *Nephron Exp Nephrol*. – 2012. – Vol. 121, N 3-4. – P. 71-8.
67. Schlesinger N., Rabinowitz R., Schlesinger M. Pilot studies of cherry juice concentrate for gout flare prophylaxis // *J Arthritis*. – 2012. – Vol. 1. – P. 1-5.
68. Schäufele T.G., Schlaich M.P., Delles C., et al. Impaired basal NO activity in patients with glomerular disease and the influence of oxidative stress // *Kidney Int*. – 2006. – Vol. 70. – P. 1177-1181.
69. Simmonds H.A., Webster D.R., Becroft D.M., Potter C.F. Purine and py-

- rimidine metabolism in hereditary orotic aciduria: some unexpected effects of allopurinol // *Eur J Clin Invest.* – 1980. – Vol. 10, N 4. – P. 333-339.
70. Snaith M. Gout and alcohol // *Rheumatology.* – 2004. – Vol. 43, N 10. – P. 1208–1209.
71. Stamostergiou J., Theodoridis X., Ganochoriti V., et al. The role of the Mediterranean diet in hyperuricemia and gout // *Mediterr J Rheumatol.* – 2018. – Vol. 29, N 1. – P. 21-51.
72. Stamp L.K., O'Donnell J.L., Framp-ton C., et al. Clinically insignificant effect of supplemental vitamin C on serum urate in patients with gout; a pilot randomised controlled trial // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol. 65, N 6. – P. 1636-1642.
73. Sun S.Z., Flickinger B.D., Patricia S., et al. Lack of association between dietary fructose and hyperuricemia risk in adults // *Nutr Metab (Lond).* – 2010. – Vol. 7. – P. 16.
74. Tanabe K., Tamura Y., Lanaspá M.A., et al. Epicatechin limits renal injury by mitochondrial protection in cisplatin nephropathy // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2012. – Vol. 303, N 9. – P. 1264-74.
75. Villegas R., Xiang Y.B., Elasy T., et al. Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: the Shanghai Men's Health Study // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2012. – Vol. 22. – P. 409-416
76. Wang H., Nair M.G., Strasburg G.M., et al. Antioxidant polyphenols from tart cherries (*Prunus cerasus*) // *J Agric Food Chem.* – 1999. – Vol. 47, N 3. – P. 840-4.
77. Wang D.D., Sievenpiper J.L., de Souza R.J., et al. The effects of fructose intake on serum uric acid vary among controlled dietary trials // *J Nutr.* – 2012. – Vol. 142, N 5. – P. 916-923.
78. Williams R.J., Spencer J.P., Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signaling molecules? // *Free Radic Biol Med.* – 2004. – Vol. 36, N 7. – P. 838-49.
79. Williams P.T. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men // *Am J Clin Nutr.* – 2008. – Vol. 87, N 5. – P. 1480-7.
80. Yamamoto T., Moriwaki Y., Ka T., et al. Effect of sauna bathing and beer ingestion on plasma concentrations of purine bases // *Metabolism.* – 2004. – Vol. 53, N 6. – P. 772-776.
81. Yamamoto T., Moriwaki Y., Ka T., et al. Effect of purine-free low-malt liquor (happo-shu) on the plasma concentrations and urinary excretion of purine bases and uridine – comparison between purine-free and regular happo-shu // *Horm Metab Res.* – 2004. – Vol. 36, N 4. – P. 231-237.
82. Yamamoto T., Moriwaki Y., Takahashi S. Effect of ethanol on metabolism of purine bases (hypoxanthine, xanthine, and uric acid) // *Clin Chim Acta.* – 2005. – Vol. 356, N 1-2. – P. 35-57.
83. Yamanaka H., Kawagoe Y., Taniguchi A., et al. Accelerated purine nucleotide degradation by anaerobic but not by aerobic ergometer muscle exercise. // *Metabolism.* – 1992. – Vol. 41, N 4. – P. 364-369.
84. Zgaga L., Theodoratou E., Kyle J., et al. The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugar-sweetened beverages and dairy with plasma urate, in a cross-sectional study // *The PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – P. 38123.
85. Zhang Y., Neogi T., Chen C., et al. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 64, N 12. – P. 4004-4011.
86. Zöllner N. Influence of various purines on uric acid metabolism // *Bibl Nutr Dieta.* – 1973. – Vol. 19. – P. 34-43.

Статья поступила в редакцию 22.11.2019