

Многогранная гиперурикемия: современные подходы к диагностике начиная с бессимптомной стадии и выбору стратегии лечения

И. В. Ковалёва

Журнал «Лечащий Врач», Москва, Россия

Резюме. 24 мая 2021 г. в рамках IX Евразийского конгресса кардиологов в онлайн-режиме при содействии компании «Эгис» состоялся симпозиум «Многогранная гиперурикемия». Эксперты обсудили ключевые моменты диагностики и лечения бессимптомной и клинически явной гиперурикемии, а также имеющиеся расхождения в зарубежных и российских клинических рекомендациях относительно уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови, по достижении которого необходимо начинать медикаментозную терапию. Не остались без внимания и вопросы патогенеза гиперурикемии, ее связь с сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, хронической болезнью почек и рядом других заболеваний. Докладчики подробно остановились на возможностях нормализации показателя МК с помощью диеты и модификации образа жизни (снижения избыточной массы тела, расширения двигательной активности больного) и особо отметили, что комплаентные к терапии пациенты достигают больших успехов в борьбе с гиперурикемией, что может благоприятно повлиять на снижение риска развития ассоциированных с ней заболеваний, в том числе подагры, нефролитиаза, хронической почечной недостаточности и др. **Ключевые слова:** конгресс кардиологов, гиперурикемия, мочевая кислота, подагра, нефролитиаз, диета, клинические рекомендации.

Для цитирования: Ковалёва И. В. Многогранная гиперурикемия: современные подходы к диагностике начиная с бессимптомной стадии и выбору стратегии лечения // *Лечащий Врач.* 2021; 6 (24): 64-71. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.014

Multifaceted hyperuricemia: modern approaches to diagnosis from the asymptomatic stage and the choice of treatment strategy

I. V. Kovaleva

The Lechaschy Vrach Journal, Moscow, Russia

Abstract. On May 24, 2021, within the framework of the IX Eurasian Congress of Cardiology, a symposium «Multifaceted Hyperuricemia» was held online with the assistance of the Egis company. The experts discussed the key points in the diagnosis and treatment of asymptomatic and clinically overt hyperuricemia, as well as the existing discrepancies in foreign and Russian clinical guidelines regarding the level of uric acid in the blood serum, upon reaching which it is necessary to start drug therapy. The questions of the pathogenesis of hyperuricemia, its connection with type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, chronic kidney disease and a number of other diseases were not ignored. The speakers dwelt in detail on the possibilities of normalizing the uric acid indicator through diet and lifestyle modifications (reducing excess body weight, expanding the patient's motor activity) and especially noted that patients who are compliant with therapy achieve great success in the fight against hyperuricemia, which can have a beneficial effect on reducing the risk of developing diseases associated with it, including gout, nephrolithiasis, chronic renal failure, etc.

Keywords: congress of cardiologists, hyperuricemia, uric acid, gout, nephrolithiasis, diet, clinical guidelines.

For citation: Kovaleva I. V. Multifaceted hyperuricemia: modern approaches to diagnosis from the asymptomatic stage and the choice of treatment strategy // *Lechaschy Vrach.* 2021; 6 (24): 64-71. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.014

С 24 по 25 мая 2021 г. Евразийская ассоциация кардиологов при поддержке Евразийской экономической комиссии, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, Министерства здравоохранения Российской Федерации и Общества врачей России, а также национальных обществ кардиологов стран Евразии провела в онлайн-режиме IX Евразийский конгресс кардиологов. Организаторы этого представительного мероприятия ставят своей целью консолидацию всего сообщества врачей, включая смежные специальности, из России и других стран

для взаимного обмена последней научной информацией, улучшения качества оказания медицинской помощи кардиологическим больным и снижения заболеваемости и смертности населения от сердечно-сосудистой патологии. В рамках данного, уже ставшего традиционным кардиологического форума, при содействии компании «Эгис», состоялся симпозиум «Многогранная гиперурикемия», модераторами которого выступили академики РАН Ирина Евгеньевна Чазова и Вадим Иванович Мазуров. Во вступительной речи академик В. И. Мазуров отметил, что проблема гиперурикемии (ГУ) действительно охватывает интересы большинства специалистов терапевтического профиля, в том числе кардиологов,

Контактная информация: pract@osp.ru

ревматологов и нефрологов, поэтому важность ее совместного обсуждения представителями разных медицинских дисциплин невозможно переоценить.

ГУ глазами кардиолога

Доклад под таким названием представила на симпозиуме заместитель генерального директора по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук И. Е. Чазова. Ирина Евгеньевна отметила, что до последнего времени вопросом ГУ занимались в основном ревматологи и нефрологи, но сейчас стало очевидно, что это общетерапевтическая проблема и что кардиологи как часть общетерапевтического сообщества должны присоединиться к ее решению. «Учитывая большое значение проблемы повышенного уровня мочевой кислоты (МК) в практике кардиологов, эксперты Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (АГ) разработали Консенсус по ведению пациентов с ГУ и высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) [1], — сообщила спикер. — При этом показатели содержания МК в сыворотке крови, отделяющие нормальные значения от уровня ГУ, достаточно условны [1]. Обычно нормой для женщин считается показатель менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л), а для мужчин — менее 7 мг/дл (400 мкмоль/л) [1]». Исходя из этих цифр, можно сказать, что ГУ достаточно широко распространена в нашей стране. По данным крупнейшего эпидемиологического исследования ЭССЕ, проводившегося в 11 субъектах РФ при участии 14 497 человек в возрасте от 25 до 64 лет, ГУ обнаруживается у 16,8% обследованных, а именно у 25,3% мужчин и 11,3% женщин [2]. В том же исследовании было показано, что распространенность ГУ увеличивается с возрастом (табл. 1), причем средние уровни содержания МК у лиц разного возраста отличались не так заметно, как распространенность ГУ [2].

«Похожие результаты получены и нашими польскими коллегами при обследовании 4028 человек в возрасте от 65 до 90 лет и старше (PolSenior Study), — заявила академик Чазова. — Было показано, что распространенность ГУ у женщин в возрасте 65–69 лет составляет 19,9%, а у тех, кто перешагнул 90-летний рубеж, — уже 34%. У мужчин тех же возрастных категорий ГУ встречалась в 22,3% и 30,6% случаев соответственно [3]. Еще более распространена ГУ среди лиц с АГ — 21% (по данным Национального регистра 2010–2016 гг., n = 33 571) [4]. ГУ и сама по себе провоцирует развитие сердечно-сосудистых и метаболических нарушений через патологические механизмы, которые включают при повышении уровня МК. Это и окислительный стресс, и воспалительные нарушения, и эндотелиальная дисфункция, и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), и липогенез. Все это приводит к развитию метабо-

лического синдрома (МС), возникновению неалкогольной жировой болезни печени, инсулинорезистентности, фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, коронарной болезни сердца и АГ [1–4]».

Тот факт, что среди пациентов с ГУ и подагрой чаще встречаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и метаболические нарушения, был подтвержден в целом ряде эпидемиологических исследований, в частности в NHANES за 2007–2011 гг., в котором приняли участие 5707 человек в возрасте от 20 лет [5]. Его результаты показали, что распространенность АГ, сахарного диабета (СД) 2 типа, хронической болезни почек (ХБП) от третьей стадии и выше, мочекаменной болезни (МКБ), мозгового инсульта (МИ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и инфаркта миокарда (ИМ) была достоверно выше у пациентов с ГУ и подагрой по сравнению с лицами без данных нарушений. Исследование, проведенное в Роттердаме с привлечением 4385 участников, также подтвердило тесную связь между ГУ и ССЗ. Отношение шансов (ОШ) развития ССЗ составило 1,68, ИМ — 1,87, МИ — 1,57, ишемического МИ — 1,77 и геморрагического МИ — 1,68 [6].

Как «очень печальные» докладчик оценила результаты метаанализа 11 проспективных исследований, в которых участвовал 584 771 пациент. Метаанализ показал, что ГУ — не такое уж безобидное заболевание, каким могло считаться: оно ассоциируется с повышенной сердечно-сосудистой смертностью (*Atherosclerosis*, 2013). Похожие данные недавно опубликовали китайские кардиологи в журнале *Clinical Research of Cardiology* [7]. Они обследовали 82 219 своих соотечественников, изначально не имевших ГУ и ССЗ, и обнаружили, что раннее возникновение ГУ ассоциируется с повышенной кардиоваскулярной смертностью. В этой работе было показано, что при развитии ГУ у пациента младше 40 лет риск ССЗ, МИ, общей и сердечно-сосудистой смертности будет значительно выше по сравнению с больным, у которого содержание МК начало превышать норму в более старшем возрасте [7]. В наиболее благоприятном положении находятся пациенты, впервые столкнувшиеся с ГУ в возрасте 65 лет и старше [7].

«Поскольку АГ является наиболее часто встречающейся сердечно-сосудистой патологией, хотелось бы отдельно остановиться на многосторонней связи гипертонии с ГУ, которая приводит к развитию АГ двумя путями — кристалл-зависимым и кристалл-независимым», — продолжила академик И. Е. Чазова [8].

Кристалл-зависимый путь обусловлен отложением МК вне клеток и в свою очередь подразделяется на два варианта, вызывающие провоспалительные изменения:

- **классический почечный** с отложением кристаллов МК в мочевом тракте с последующим развитием воспаления;
- **прямой сосудистый** с отложением кристаллов МК в сосудистой системе, в том числе в аорте и коронарных артериях сердца.

Кристалл-независимый путь возникает в результате проникновения кристаллов МК внутрь клеток, что вызывает ряд негативных последствий, в числе которых:

- активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС);
- снижение активности эндотелиального оксида азота;
- повышение концентрации альдозоредуктазы;
- митохондриальная дисфункция;
- образование супероксида путем активации НАДФ-редуктазы, что заставляет клетку страдать от энергетического дефицита.

Все это также приводит к повреждению эндотелия и его дисфункции с конечным итогом в виде возникновения гипертонии [8].

Таблица 1

Возрастные различия среднего уровня МК и распространенности ГУ в России [2] / Age differences in the average level of uric acid and the prevalence of hyperuricemia in Russia [2]

Возраст	Распространенность ГУ (%)	Средний уровень МК (мкмоль/л)
25–34 года	14,7	293,8
35–44 года	15,2	292,4
45–54 года	17,6	299,4
55–64 года	20,5	308,4

Связь между ГУ и АГ подтверждена в многочисленных исследованиях. Так, например, П. Грейсон с соавт. в результате проведенного в 2011 г. метаанализа 18 исследований, в которые вошли 55 607 участников, выяснил, что при каждом увеличении уровня МК в сыворотке крови на 1% частота возникновения впервые выявленной АГ возрастает на 13% [9]. А по данным М. Кувабара и соавт., осуществивших в 2018 г. ретроспективное когортное исследование, которое включало 3584 участника, кумулятивная частота развития АГ у пациентов с ГУ значительно выше, чем у больных с нормальным показателем МК (30,7% и 24% соответственно) [10]. О том же говорят и результаты итальянского исследования PAMELA, насчитывавшего 2045 участников. Оказалось, что повышение уровня МК в сыворотке крови на 1 мг/дл ассоциировано со значительным увеличением риска возникновения АГ по данным суточного мониторинга артериального давления (СМАД; ОШ 1,34, 95% ДИ 1,06-1,7, $p = 0,0015$) и его самоконтроля (СКАД; ОШ 1,29, 95% ДИ 1,05-1,57, $p = 0,014$) [11].

Согласно Клиническим рекомендациям «Диагностика и лечение АГ», принятым Российским медицинским обществом по АГ в 2019 г., всем пациентам с данным диагнозом рекомендуется определять концентрацию МК в сыворотке крови для оценки общего ССР [8]. В комментариях экспертов указано, что «ГУ часто наблюдается при АГ, в том числе у пациентов с МС и СД, и является самостоятельным фактором риска поражения почек» [8]. Эксперты включили уровень МК в перечень факторов, влияющих на прогноз при стратификации ССР [8]. «Давайте вернемся к Консенсусу по ведению пациентов с ГУ с высоким ССР, — предложила эксперт. — В этом документе говорится о том, что существующие на сегодня данные позволяют считать целевым уровень МК, составляющий менее 5 мг/дл для пациентов с высоким ССР, включающим не менее двух из следующих факторов риска: АГ, СД, дислипидемию, недавно перенесенный МИ или ИМ, ХБП, — и не менее 6 мг/дл для больных без вышеперечисленных факторов риска [1]».

Прежде чем приступать к терапии ГУ, академик И. Е. Чазова рекомендует всем врачам во время сбора анамнеза внимательно опросить пациента о принимаемых лекарствах, многие из них способны значимо изменять уровень МК в сыворотке крови как в меньшую, так и в большую сторону (табл. 2) [1, 12].

Спикер остановилась на недавно опубликованных в журнале «Гипертония» результатах проведенного в Италии Национального многоцентрового обсервационного когортного исследования при участии 17 747 пациентов, разделенных

на 4 группы в зависимости от уровня МК (больше или меньше 4,8 мг/дл) и факта приема диуретиков [13]. Срок наблюдения составил около 10 лет ($122,3 \pm 66,9$ мес). Первоначально оказалось, что риск развития смерти от общих и сердечно-сосудистых причин, а также вероятность первого кардиоваскулярного события значимо больше в группе пациентов с повышенным уровнем МК, принимавших диуретики. Но затем исследователи скорректировали полученные результаты с учетом дополнительных факторов, которые могли повлиять на них (пол, возраст, уровень систолического АД, содержание глюкозы и холестерина в крови, индекс массы тела (ИМТ), прием антигипертензивных препаратов и статинов, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), пристрастие к курению и др.). С учетом этих поправок оказалось, что пациенты с ГУ, принимающие диуретики, не имеют более высокого риска развития ССЗ и смерти по сравнению с больными ГУ, которым мочегонные препараты не назначались. Таким образом, диуретики были реабилитированы [13].

Существуют достаточно эффективные немедикаментозные методы лечения ГУ (табл. 3) [24], но классов препаратов для ее медикаментозной терапии не так много (табл. 4) [1, 8]. Основным из них являются ингибиторы ксантиноксидазы, в частности аллопуринол (Милурит), который давно и успешно применяется у больных с ГУ [14]. Более новым препаратом является фебуксостат, который любят использовать ревматологи и нефрологи, однако у кардиологов к нему свое отношение. В целом же в ретроспективном когортном исследовании 2712 пациентов с подагрой было показано, что урат-снижающая терапия (УСТ) достоверно (на 36%) уменьшает риск возникновения АГ у этой категории больных (*J. of Human Hypertension*, 2020). При этом не было обнаружено различие между препаратами, хотя каждый из них подвергался отдельному анализу.

В другом многоцентровом двойном слепом исследовании 6190 пациентов с подагрой и ССЗ получали фебуксостат или аллопуринол в среднем 32 мес [15]. Первичной конечной точкой считались все случаи сердечно-сосудистой смерти, ИМ, МИ или срочной реваскуляризации из-за нестабильной стенокардии. «Парадокс исследования заключался в том, — рассказывает Ирина Евгеньевна, — что его инициировали производители фебуксостата с целью показать, что этот новый препарат проявляет себя не хуже аллопуринола при лечении ГУ и подагры. Однако этот факт не подтвердился. Оказалось, что применение фебуксостата приводит к более высоким показателям сердечно-сосудистой и общей смертности у больных,

Лекарства, влияющие на уровень МК (*J. Hypertension*, 2015) / Medicines affecting uric acid levels (*J. Hypertension*, 2015)

Таблица 2

Препарат	Влияние на МК	Величина эффекта	Механизм
Лозартан	↓	20-25%	Урикозурический эффект
Диуретики	↑	6-19%	Повышение реабсорбции МК в проксимальных канальцах
Бета-адреноблокаторы	↑	6-19%	Неизвестен
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	↔	—	Урикозурический эффект, снижают повышение уровня МК, вызванное диуретиками
Блокаторы кальциевых каналов	↓	3-10%	Урикозурический эффект
Альфа-адреноблокаторы	↔	—	—
Статины	↓	3,6-12%	Урикозурический эффект
Фенофибрат	↓	20%	Ингибирует URAT-1-транспортер
Ацетилсалициловая кислота	↑ в низких и ↓ в высоких дозах	↑ в низких дозах на 6%	Урикозурический эффект в высоких и задержка МК в низких дозах

Таблица 3

Лечение ГУ немедикаментозными методами [24] /
Treatment of hyperuricemia with non-drug methods

Рекомендуются	Не рекомендуются
Кофе	Красное мясо
Молочные продукты	Морепродукты
Вишня	Фруктоза и содержащие ее продукты (мед)
Аскорбиновая кислота и содержащие ее продукты	Сладкие напитки
Физическая активность	Алкоголь
Снижение избыточной массы тела	

Таблица 4

Лекарственная терапия ГУ / Drug therapy for hyperuricemia

Ингибиторы ксантиноксидазы	Урикозурические препараты	Препараты уриказы (пока только исследуются)
Аллопуринол	Безбромарон	Пеглотиказа
Фебуксостат	Пробенецид	Расбуриказа
Топироксостат	Сульфипиразон	
	Лезинурад	
	Дотинурад	

Таблица 5

Алгоритм ведения пациентов с высоким ССР и ГУ [1] /
Algorithm for the management of patients with high cardiovascular risk and hyperuricemia [1]

Шаг 1	Оценить уровень МК в сыворотке крови, считая высоким показатель > 6 мг/дл (360 мкмоль/л)
Шаг 2	Оценить наличие сопутствующих заболеваний, считая у пациентов с высоким ССР целевым уровень МК < 5 мг/дл (300 мкмоль/л)
Шаг 3	Информировать пациента о фармакологических и эпидемиологических факторах, влияющих на ГУ, сопутствующих заболеваниях и сердечно-сосудистых факторах риска. Рекомендовать изменения образа жизни, диеты и снижение массы тела, а также строгую приверженность к назначенному лечению. Отменить по возможности препараты, влияющие на уровень МК
Шаг 4	Начать терапию аллопуринолом в дозе 100 мг с последующей титрацией до 300–600 мг/сут до достижения целевого уровня МК
Шаг 5	Контролировать уровень МК в сыворотке крови не реже 2 раз в год. У пациентов с АГ, ишемической болезнью сердца, МИ в анамнезе, СД и ХБП, не достигших целевого уровня МК, рассмотреть возможность комбинированной терапии (аллопуринол + урокозурик)

находившихся в этом исследовании [15]. Активное изучение эффективности и безопасности данного препарата у больных с ССЗ продолжается. В опубликованном в 2020 г. метаанализе 10 исследований, включавших 13 249 участников, было показано, что влияние на систолическое и диастолическое АД у фебуксостата и аллопуринола практически одинаковое, но фебуксостат уступал аллопуринолу по влиянию на общую смертность [16].

В заключение своего доклада академик И. Е. Чазова предложила ознакомиться с алгоритмом ведения пациентов с высоким ССР и ГУ (табл. 5), применение которого в реальной клинической практике поможет спасти жизни многим больным [1].

Как относиться к бессимптомной ГУ?

Взгляд ревматолога

Так озаглавил свой доклад академик РАН, директор НИИ ревматологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова, первый вице-президент Ассоциации ревматологов России, главный ревматолог Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа, профессор, доктор медицинских наук Вадим Иванович Мазуров. Докладчик обратил внимание аудитории на увеличивающуюся частоту встречаемости бессимптомной ГУ в реальной клинической практике и напомнил, что ГУ определяется как концентрация уратов в сыворотке крови выше 6 мг/дл (360 мкмоль/л) [1, 17, 18]. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ГУ без признаков воспалительного артрита и подагрических узлов, то есть бессимптомная ГУ (БГУ), кодируется как E79.0 [22]. Распространенность БГУ в мире достаточно велика (табл. 6) [2, 17–18]. По данному показателю Россия (16,8%) приближается к Австралии (16,6%), ненамного отставая от Китая (19,87%), а наиболее остро эта проблема стоит перед США (20,1%) [2, 17–18]. Интересно, что Американская коллегия ревматологов весьма негативно относится к идее назначения УСТ при БГУ, даже когда речь идет о больных с кардиологическими проблемами. Принятые в разных странах национальные клинические рекомендации по данному вопросу очень сильно разнятся. Однако актуальность проблемы ГУ можно проследить по возрастающему в геометрической прогрессии количеству публикаций на данную тему за последние 90 лет. Хотя ГУ и является бессимптомной, то есть клинически ничем себя не проявляет, но при этом она крайне неблагоприятно влияет на течение целого ряда заболеваний, в первую очередь на СД, АГ и ключевую патологию в виде поражения почек, которая очень часто встречается при БГУ [1, 2, 19–21].

Академик Мазуров перечислил причины развития ГУ [1, 2, 12, 19–21]:

- 90% случаев ГУ обусловлено гипоекскрецией МК.
- Оставшиеся 10% случаев объясняются снижением канальцевой секреции МК, которая может быть вызвана наследственными формами ювенильной гиперурикемической нефропатии, а также приемом следующих препаратов:
 - тиазидные диуретики (воздействие на проксимальный отдел почечных канальцев);
 - низкие дозы салицилатов;
 - циклоспорин.

Генетические предпосылки ГУ изучались в крупнейшем полногеномном исследовании GWAS (Genome Wide Association Studies) при участии 147 000 человек, в ходе которого было выявлено 183 локуса, влияющих на пуриновый обмен [23–28]. Механизм влияния на формирование БГУ осуществляется через экскрецию и метаболизм МК, а среди множества генов, чей полиморфизм может отрицательно воздействовать на обмен МК, наиболее важными являются транспортер глюкозы *GLUT9*, транспортер МК *URAT1*, АТФ-связывающий касетный переносчик *ABCG2*, полиспецифический катионный транспортер *SL22A1* и др. Наличие генетических предпосылок к ГУ у больного существенно ограничивает терапевтические возможности снижения уровня МК [33].

«Всего лишь один из 30 больных пройдет до конца путь от БГУ с отсутствием кристаллов моноурата натрия (МУН) в суставах ко все еще бессимптомному появлению депозитов МУН в виде тофусов без подагры, а затем к острому подагрическому артриту (с которого обычно начинается лечение), межприступной подагре и, наконец, к хроническому подагрическому артриту, — заявил академик В. И. Мазуров, —

Таблица 6

Распространенность БГУ в мире [19-21] / Worldwide prevalence of asymptomatic hyperuricemia [19-21]

Страна	Распространенность БГУ
Тайвань (аборигены)	41,4%
Япония	25,8%
Тайвань в целом	Мужчины — 22% Женщины — 9,7%
США	20,1%
Китай	19,87%
Россия	В среднем — 16,8% Мужчины — 25,3% Женщины — 11,3%
Австралия	16,6%
Италия	11,93%
Корея	11,4%

но я хочу обратить внимание на то, что мы имеем дело с общетерапевтической проблемой, к которой нельзя подходить односторонне — только с точки зрения перспективы трансформации БГУ в подагру, не учитывая связь с ССЗ, СД и другими заболеваниями. На КТ-снимках отложения моноурата натрия в суставах наблюдаются примерно у каждого четвертого пациента с БГУ. Подобные случаи тофусной подагры заставляют задуматься о том, насколько рано нужно приступать к УСТ [32, 41]».

ГУ играет огромную роль в развитии МС и СД, формировании кардионевроаскулярного континуума (АГ, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, синдром обструктивного апноэ сна, ХБП), снижении минеральной плотности костей с повышенным риском переломов, а также возникновении неалкогольной болезни печени, нейродегенеративных процессов и деменции [8, 28, 34]. До недавнего времени считалось, что ГУ оказывает нейротропный эффект при болезнях Паркинсона и Альцгеймера, а также демиелинизирующих заболеваниях, но оказалось, что в старшей возрастной группе результат противоположный — избыток МК в сыворотке крови усугубляет деменцию. «Мы наблюдаем повышение уровня провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа, даже у пациентов с БГУ, — подчеркнул академик Мазуров. — А ведь по мере развития воспалительного процесса возрастает и уровень этих цитокинов, и проблемы становятся все масштабнее».

Докладчик также обратился к взаимосвязи ГУ и артериальной гипертензии. БГУ у мужчин (уровень МК выше 398,65 мкмоль/л) увеличивает в 1,65 раза риск развития АГ [8, 28, 29]. ГУ блокирует продукцию оксида азота и увеличивает выработку активных форм кислорода (АФК), повышает общее периферическое сопротивление сосудов, ведет к вазоконстрикции и способствует тромбообразованию. Кристаллы МК откладываются в эндотелиоцитах, что ведет к эндотелиальной дисфункции и снижению выработки естественных антикоагулянтов. Увеличиваются роллинг и адгезия лейкоцитов, а также агрегационная способность тромбоцитов, и активируется синтез коллагена в субэндотелиальной ткани. Возрастает уровень ангиотензина II. Начинается пролиферация гладкомышечных клеток, приводящая к гипертрофии и ригидности сосудистых стенок. Активация РААС с увеличением экспрессии рецепторов к ангиотензинпревращающему ферменту (АПФ) 1 и 2 вызывает нарушение процесса ауторе-

гуляции в почках, а это влечет за собой изменение солевого обмена, снижение почечной перфузии и интерстициальный фиброз. Повреждения подоцитов способствуют развитию протеинурии. Все перечисленные механизмы складываются в печально знаменитый кардионевроаскулярный континуум, спровоцированный ГУ [28-30].

Связь между уровнем МК и АГ установлена в целом ряде клинических исследований, включавших свыше 100 тысяч участников. Более чем в половине из этих научных работ доказана прямая связь между ГУ и риском развития ССЗ. Распространенность бессимптомной ГУ у пациентов с АГ составляет 21,6%. В экспериментальных исследованиях было показано, что умеренное повышение МК может вызывать гломерулотубулярные повреждения, сопровождающиеся активацией РАС и повышением АД [29, 30]. При этом после устранения ГУ данные изменения подвергались обратному развитию, что дает надежду на восстановление сосудистого тонуса не только в эксперименте, но и в клинике [28-30].

ГУ тесно связана и с гипергликемией [31]. ГУ приводит к развитию инсулинорезистентности и, как уже говорилось выше, ассоциирована со снижением выработки оксида азота эндотелиоцитами. В результате появляется липосомальная дисфункция, повышается уровень интерлейкинов-1 β и 18, а также моноцитарного хемоаттрактантного протеина MCP-1, который является предиктором формирования СД 2 типа. Возрастает синтез адипонектина, и увеличивается экспрессия рецепторов к нему. Снижается уровень γ -рецепторов — активаторов пероксисом. Все это ведет к развитию инсулинорезистентности и нарушениям обмена углеводов уже на стадии БГУ [31]. Больной ее еще не ощущает, а БГУ уже оказывает многостороннее негативное воздействие на его организм.

В опасности и почки. Проспективное когортное исследование при участии 18 778 пациентов выявило повышение риска развития ХБП на фоне ГУ в течение четырех лет. Это такой же значимый фактор риска ХБП, как и возраст, снижение СКФ, систолическая АГ, инсулинорезистентность, триглицеридемия, высокий ИМТ, курение, злоупотребление алкоголем, гиподинамия и СД. Возрастание уровня МК на 1 мг/дл увеличивает вероятность развития ХБП на 7-11% [36]. У 1070 больных ХБП ГУ наблюдалась в 38,8% случаев. А при анализе нефробиоптатов обнаружилось, что ГУ чаще встречается при IgA-нефропатии [37]. ГУ оказалась фактором риска сегментарного гломерулосклероза, атрофии канальцев и интерстициального фиброза. Высокий уровень МК был связан с ухудшением функции почек [36].

Академик В. И. Мазуров согласился с предыдущим докладчиком в том, что начинать лечение пациентов с ГУ следует с немедикаментозных методов, и привел собственные данные об их высокой результативности. Так, у физически активных пациентов с ГУ смертность была на 11% ниже, а у неактивных с тем же диагнозом — на 27% выше по сравнению с больными без ГУ. Физическая активность ведет к снижению содержания МУН в сыворотке крови и увеличению ожидаемой продолжительности жизни от 4 до 6 лет по сравнению с группой физически неактивных лиц. Эффект физической нагрузки был одинаковым у лиц с сопутствующими заболеваниями и без них.

Диета с высоким содержанием фруктов, овощей, орехов, бобовых, молочных продуктов с низким содержанием жира, цельного зерна и сои, а также употребление безалкогольных напитков, красного переработанного мяса пациентам с исходно повышенным уровнем МК способствует его снижению на 1-1,3 мг/дл. Исключаются напитки с фруктозой и сахаром, курение и проводится коррекция МС [24].

«Медикаментозное лечение ГУ, — сообщил академик В. И. Мазуров, — должно проводиться с учетом коморбидной патологии и может включать назначение профильному пациенту гиплипидемического препарата фенофибрат по 145 мг 1 раз в день. Это производное фибровой кислоты приводит к снижению МК примерно на 25%. Эффективен в борьбе с ГУ и непептидный блокатор рецепторов ангиотензина II лозартан, который вызывает уменьшение сувороточной концентрации МК, сохраняющееся в ходе длительной антигипертензивной терапии [33].»

Ингибитор натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (SGLT2) канаглифлозин в дозах 100 и 300 мг умеренно снижает концентрацию МК (-0,1 и -10,6 от исходного уровня соответственно) у больных СД. Уменьшение сувороточной концентрации МК в группах канаглифлозина приближалось к максимальному или было таковым на 6-й неделе терапии и сохранялось на протяжении всего периода лечения [38]. «Огромное количество публикаций посвящено УСТ при СД, — заявил докладчик. — В них показано, что аллопуринол (Милурит) приводит к уменьшению уровня глюкозы в крови и инсулина натощак, а также индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ). Препарат вызывает снижение в большей степени систолического АД, вчСРБ, маркера эндотелиальной дисфункции, уровня креатинина и способствует увеличению СКФ. В еще одном исследовании было показано, что уровни ТАГ, вчСРБ, креатинина, альбуминурии, индекс НОМА-IR, АД и толщина комплекса интима-медиа сонной артерии были ниже, а СКФ выше в группе аллопуринола. Милурит замедлял прогрессирование заболеваний почек, уменьшал на 71% риск сердечно-сосудистых событий, значительно снижал массу левого желудочка (ЛЖ) и индекс абсолютной массы ЛЖ к площади поверхности тела, приводил в норму повышенное АД и уровень ренина у подростков с АГ [39].»

Эксперт рассказал также о возможности применения непуринового селективного ингибитора ксантиноксидазы фебуксостата, в том числе при печеночной недостаточности, в начальной дозе 40 мг/сут с ее увеличением до 80 мг/сут, если через 2 недели приема уровень МК превышает 6 мг/дл. После этого академик В. И. Мазуров заострил внимание на важности титрации доз урикозурических препаратов (табл. 7), подчеркнув, что она начинается с аллопуринола и что у пациентов с БГУ данный препарат позволяет получить хороший и быстрый эффект по снижению уровня МК.

Если обратиться к Консенсусу Интегральной академии диабета и эндокринологии (Integrated Diabetes & Endocrine Academy), то в нем за отправную точку БГУ принимается уровень МК более 6,8 мг/дл (400 мкмоль/л). При показателе МК 6,8-8,9 мг/дл целесообразность терапии определяется функцией почек: при сохранной рекомендуются немедикаментозные методы снижения МК (диета, физическая активность,

Таблица 8 Национальные рекомендации Японии (2019) и ACR (2020) / Japan National Recommendations (2019) and ACR (2020)		
Диагноз	Япония	ACR
Определение ГУ	Более 7 мг/дл (420 мкмоль/л)	Более 6,8 мг/дл (405 мкмоль/л)
БГУ без осложнений	Рассмотрение УСТ при МК не менее 9 мг/дл (535 мкмоль/л): цель — не более 6 мг/дл (360 мкмоль/л)	УСТ не рекомендуется
БГУ с коморбидными состояниями	Рассмотрение УСТ при МК не менее 8 мг/дл (475 мкмоль/л): цель — не более 6 мг/дл (360 мкмоль/л)	УСТ не рекомендуется
БГУ при патологии почек (ХБП, МКБ)	УСТ условно рекомендуется для замедления снижения функции почек	Польза УСТ при БГУ не установлена
БГУ при АГ	УСТ условно не рекомендуется для улучшения прогноза жизни и снижения риска ССЗ	Польза УСТ при БГУ не установлена
БГУ при ХСН	УСТ условно не рекомендуется для улучшения прогноза жизни и снижения риска ССЗ	Польза УСТ при БГУ не установлена

нормализация массы тела, отмена препаратов, влияющих на обмен МК). При ХБП 3-4 стадий больному с уровнем МК 6,8-8,9 мг/дл и любому пациенту со значениями МК не менее 9 мг/дл (535 мкмоль/л) рекомендуется начинать УСТ. Академик Мазуров провел сопоставительный анализ Национальных клинических рекомендаций, принятых в Японии, с рекомендациями Американской коллегии ревматологов (ACR) [41]. Из табл. 8 видно, как сильно они разнятся, что должно послужить для отечественных специалистов поводом задуматься о том, как должны выглядеть наши клинические рекомендации. Например, достижение цели 300 мкмоль/л российские ревматологи обычно ставят при тофусной подагре [33].

Спикер также перечислил критерии назначения аллопуринола (Милурит) при БГУ:

- Стойкие уровни МК выше 13 мг/дл (770 мкмоль/л) у мужчин или 10 мг/дл (600 мкмоль/л) у женщин. Это достаточно высокие цифры, но именно их Европейская ассоциация ревматологов считает порогом начала УСТ. Эти значения повышают риск нефротоксичности, а аллопуринол (Милурит) способен замедлять прогрессирование заболеваний почек и предотвращать данные риски.

- Экскреция МК почками, превышающая 1100 мг/сут. Этот критерий предложили итальянские коллеги на том основании, что данная цифра связана с 50-процентным увеличением риска осаждения МК в виде камней, который предотвращается путем снижения почечной экскреции МК до 800 мг/сут.

- Подготовка пациента к лучевой или химиотерапии. Назначить аллопуринол (Милурит) необходимо для профилактики нефропатии и других проявлений синдрома лизиса опухоли.

Отметил академик В. И. Мазуров и тот факт, что многолетние исследования свойств аллопуринола (Милурит)

Таблица 7 Титрация доз урикозурических препаратов / Dose titration of uricosuric preparations	
Препарат	Как увеличивать дозу
Пробенецид (Пробалан, Бенемид, Сантурил)	По 0,5 г 2 раза в сутки, затем повышать на 0,5 г каждый месяц до 2 г
Антуран	По 0,1 г не более 0,6 г в сутки
Этамид	По 0,7 г 3-4 раза в сутки
Бензобромарон (Бензидарон)	По 0,08-0,1 г 1 раз в сутки до 0,6 г

приводят ко все новым открытиям. Так, например, в 2010 г. был обнаружен отчетливый антиишемический эффект данного препарата у больных стенокардией. В рандомизированном перекрестном исследовании, результаты которого были представлены в журнале *Lancet*, назначение аллопуринола в дозе 600 мг/сут пациентам со стабильной стенокардией увеличивало время до ишемической депрессии сегмента ST на ЭКГ и уменьшало число приступов стенокардии [35].

В 2019 г. обсервационное исследование 29 298 случаев выявило связь между применением аллопуринола и уменьшением риска возникновения ИМ у пожилых людей, особенно при использовании препарата в течение более чем 2 лет. Однако роль аллопуринола в снижении клинических исходов при ССЗ остается неясной. Предполагается несколько механизмов антиишемического действия аллопуринола (Милурит). В частности, он ингибирует образование АФК, вызывающих ишемическое повреждение миокарда в результате интенсивного распада АТФ. Препарат блокирует перекисное окисление липидов, тормозит экспрессию факторов теплового шока и положительно влияет на антиоксидантное состояние кардиомиоцитов.

ГУ у пациентов с ХБП

Доклад на данную тему представила на симпозиуме доцент кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кандидат медицинских наук Ольга Юрьевна Миронова. Она продолжила начатую предыдущими докладчиками дискуссию о ГУ, более подробно остановившись на проблемах больных нефрологического профиля. «Так все-таки друг или враг нам МК? — с этого вопроса спикер начала свое выступление. — Мы этого не знаем. Ведь общепринятого определения ГУ до сих пор не существует. Нет консенсуса и относительно нижнего порога ГУ. Большинство экспертов ориентируются на уровень МК 6 мг/дл (360 мкмоль/л) как на референсный, но есть и те, кто предлагает начинать обследование пациентов по достижении показателя выше 8 мг/дл (480 мкмоль/л), определяемого дважды с интервалом как минимум в 1 неделю. При всех негативных последствиях ГУ обсуждается роль МК как антиоксиданта на внеклеточном уровне [1]».

О. Ю. Миронова привела ряд собранных ею фактов об обмене МК:

- МК — это конечный продукт обмена пуринов.
- Образование кристаллов моноурата натрия происходит при концентрации МК 6,8 мг/дл и выше.
- Рассасывание кристаллов МУН при подагрическом артрите происходит, когда концентрация МК в сыворотке крови снижается до 5 мг/дл.
- В среднем в мужском организме содержится около 1200 мг уратов, что 2 раза выше, чем в женском. Столь заметная разница объясняется тем, что у женщин под влиянием эстрогенов уменьшается количество транспортеров уратов. Это ведет к снижению их реабсорции и уровня МК [42].
- Пациенты с показателем МК выше 9 мг/дл имеют в 3 раза больший риск развития почечной патологии.

Эксперт отметила, что ГУ — это не то же самое, что подагра. Помимо подагры существуют еще две основные патологии, обусловленные отложением солей МК, — уратная нефропатия и уратный нефролитиаз, поэтому цитировать исследования, касающиеся подагры, не совсем корректно в разрезе доклада, посвященного БГУ. В центре внимания настоящего доклада находятся пациенты из серой зоны, у которых еще нет подагры

и которым можно существенно улучшить прогноз и, возможно, спасти жизнь [34, 43].

Определяя уровень МК при БГУ, врач преследует 3 цели:

1. Выявить пациентов с высоким риском развития подагры или МКБ, которым уже требуется медикаментозная терапия.
2. Определить ранее назначенные препараты, повышающие уровень МК, которые могут быть отменены или заменены.
3. Обнаружить пациентов, у которых ГУ является следствием заболевания или состояния, требующего специфического лечения (например, синдром лизиса опухоли).

Логично предположить существование связи между ГУ и снижением почечного кровотока вследствие поражения артериол [44]. ГУ может быть причиной первичной АГ вследствие развития эндотелиальной дисфункции, васкулопатии и повышения АД. Взаимосвязь между ХБП на почве ГУ и АГ сложная, поскольку почки могут быть органом-мишенью при АГ, а сосуды — страдать при заболевании почек [44]. Это создает трудности при лекарственной терапии таких больных, которая, кстати, становится гораздо более эффективной в комплексе с немедикаментозными методами. Например, не только врачи, но и многие пациенты знают, что включение в рацион вишни в сочетании с приемом аллопуринола может на 70% снизить содержание МК в сыворотке крови за счет наличия антоцианов и влияния на АФК. Оригинальный препарат аллопуринол (Милурит), о котором шла речь в предыдущих докладах, также является препаратом выбора при ХБП, учитывая, что о фебуксостате в ходе исследований получены противоречивые данные, а многогранные положительные эффекты аллопуринола (Милурит) научно доказаны и бесспорны. Помимо ингибиторов ксантиноксидазы у почечных больных с ГУ применяются урикозурические препараты (пробенецид, бензбромарон), препараты уриказы (пеглотиказы) и снижающие уровень воспаления (колхицин, канакинумаб, анакинра).

«Но как же нам сделать правильный выбор? — спросила докладчик. — Повторю еще раз, что аллопуринол (Милурит) в данной ситуации является препаратом первой линии. Его стартовая доза составляет 100 мг/сут с последующей титрацией каждые 2-4 недели до достижения целевого уровня МК ниже 6 мг/дл или даже 5 мг/дл при тофусной подагре. Необходимо генетический скрининг на наличие аллеля *HLA-B*5801* у пациентов китайского, тайского или корейского происхождения для исключения возможных побочных эффектов. У пациентов с ХБП стартовая доза не должна превышать 1,5 мг на мл/мин рСКФ с последующей титрацией каждые 4 недели. При отсутствии достижения целевых уровней МК необходимо рассмотреть комбинацию аллопуринола (Милурит) с урикозурическим препаратом (пробенецидом, лезинурадом), особенно у пациентов с высоким ССР. Важно подчеркнуть, что для препарата Милурит зарегистрировано новое уникальное

Таблица 9
Назначение аллопуринола при ХБП [45] / Prescribing allopurinol for chronic kidney disease [45]

Уровень СКФ, мл/мин, 1,73 м ³	Рекомендуемая начальная доза аллопуринола
30-60	50 мг в день
15-30	50 мг через день
5-15	50 мг 2 раза в неделю
Менее 5	50 мг 1 раз в неделю

показание, которое отличает его от всех других аллопуринолов, представленных на российском рынке, а именно «все виды ГУ, которые невозможно контролировать диетой [45]». Качество обновленного препарата осталось на прежнем высоком уровне — Милурит все так же производится в Европе с соблюдением стандарта GMP. Препарат выпускают в прежней упаковке, внутри которой находится тот же стеклянный флакон».

Эксперт обратила внимание на то, что аллопуринол (Милурит) назначается даже пациентам со сниженной СКФ, находящимся на гемодиализе, при этом просто уменьшается доза препарата (табл. 9). Назначать препарат необходимо, потому что он уменьшает прогрессирование ХБП [46].

Заключение

Подводя итоги симпозиума, академик В. И. Мазуров отметил, что невозможно переоценить значение представленной в докладах информации, которая, безусловно, пригодится представителям разных врачебных специальностей в клинической практике, а мультидисциплинарный подход к проблеме ГУ следует признать самым верным и перспективным. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Чазова Е. И., Жернакова Ю. В., Кисляк О. А., Недогода С. В. и соавт. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском // Системные гипертензии. 2019; 16 (4): 8-21. <https://cyberleninka.ru/article/n/konsensus-po-vedeniyu-patsientov-s-giperurikemiei-i-vysokim-serdechno-sosudistym-riskom/viewer>. [Chazova Ye. I., Zhernakova Yu. V., Kislyak O. A., Nedogoda S. V. i soavt. Konsensus po vedeniyu patsientov s giperurikemiei i vysokim serdechno-sosudistym riskom. [Nedogoda et al. Consensus on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk.] Sistemnyye gipertenzii. 2019; 16 (4): 8-21. <https://cyberleninka.ru/article/n/konsensus-po-vedeniyu-patsientov-s-giperurikemiei-i-vysokim-serdechno-sosudistym-riskom/viewer>.]
2. Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Дупляков Д. В. и соавт. Гиперурикемия и ее корреляты в Российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ РФ) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (2): 153-159. https://www.rpcardio.com/jour/article/view/16?locale=ru_RU. [Shal'nova S. A., Deyev A. D., Artamonova G. V., Duplyakov D. V. i soavt. Giperurikemiya i yeye korrelyaty v Rossiyskoy populyatsii (rezul'taty epide-miologicheskogo issledovaniya ESSE RF). [Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of an epidemiological study by ESSE RF)] Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2014; 10 (2): 153-159. https://www.rpcardio.com/jour/article/view/16?locale=ru_RU.]
3. The results of PolSenior Study // Int J Environ Res Public Health. 2021; 18: 387.
4. Паскарь Н. А. Опыт ведения «Регистра АГ» и проведения клинического аудита медицинской помощи больным артериальной гипертензией // Вестник СПбГУ. 2014; 11 (3): 65-73. <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-vedeniya-registra-ag-i-provedeniya-klinicheskogo-audita-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-arterialnoy-gipertenzii>. [Paskar' N. A. Opyt vedeniya «Registra AG» i provedeniya klinicheskogo audita meditsinskoy pomoshchi bol'nym arterial'noy gipertenziyey. [Experience in maintaining the "Register of hypertension" and conducting a clinical audit of medical care for patients with arterial hypertension.] Vestnik SPbGU. 2014; 11 (3): 65-73. <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-vedeniya-registra-ag-i-provedeniya-klinicheskogo-audita-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-arterialnoy-gipertenzii>.]
5. The results of NHANES STUDY // Arthritis Rheum. 2011; 63: 345-349.
6. Hyperuricemia and cardiovascular diseases. The Rotterdam Study // Stroke. 2006; 37: 548-569.
7. Lijun Li, Maoxiang Zhao, Chi Wang et al. Early onset of hyperuricemia is associated with increased cardiovascular disease and mortality risk // Clinical Research of Cardiology. 2021; 1: 15-24.
8. Чазова Е. И., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6-31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179. [Chazova I. Ye., Zhernakova Yu. V. ot imeni ekspertov. Klinicheskiye rekomendatsii. Diagnostika i lecheniye arterial'noy gipertonii. [Clinical guidelines. Diagnostics and treatment of arterial hypertension.] Sistemnyye gipertenzii 2019; 16 (1): 6-31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179]
9. Grayson P. C., Kim S. Y., LaValley M. et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis // Arthritis Care Res (Hoboken). 2011; 63 (1): 102-110. DOI: 10.1002/acr.20344, indexed in PubMed: 20824805.
10. Kuwabara M., Borghi C., Cicero A. F. G. et al. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: A five-year cohort study in Japan // Int J Cardiol. 2018; 261: 183-188, indexed in PubMed: 29551256.
11. Bombelli M., Toso E., Peronio M., Ford D. The Pamela Study main findings and perspectives // Current Hypertension Reports. 2013; 15 (3): 18-27. https://www.researchgate.net/publication/236266655_The_Pamela_Study_Main_Findings_and_Perspectives.
12. Бадюкин В. В. Диагностика и лечение подагрического артрита // Лечащий Врач. 2004; 7: 31-39. <https://www.lvrach.ru/2004/07/4531505>. [Badokin V. V. Diagnostika i lecheniye podagricheskogo artrita. [Diagnosis and treatment of gouty arthritis.] The Lechaschi Vrach Journal. 2004; 7: 31-9. <https://www.lvrach.ru/2004/07/4531505>.]
13. Maloberti A., Bombelli M., Rita Facchetti et al. Relationships between diuretic-related hyperuricemia and cardiovascular events: data from the Uric acid Right for heArt Health study // J. Hypertension. 2021; 2 (39): 156-163.
14. Farquharson C. A. et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure // Circulation. 2002; 106 (2): 221-226.
15. White W. B., Saag K. G., Becker M. A. et al. Cardiovascular safety of Febuxostat or Allopurinol in patients with gout // New England J. Med. 2018; 11 (1): 22-26.
16. Barrientos-Regala M., Pestano N. S., Punzalan F. E. R. et al. The association of Febuxostat compared with Allopurinol on blood pressure and major adverse cardiac events among adult patients with hyperuricemia: a meta-analysis // J. Cardiovasc Pharmacol. 2020; 76 (4): 461-471. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32675751/>.
17. Yang W. X., Ma Y., Hau Y. L., Wang Y. B. et al // Clin Lab. 2019; 65 (8): 10.7754.
18. Chen-Xu M., Yakoe C., Rai S. K. et al. // Arthritis Rheumatol. 2019; 71: 991-999.
19. Shimazaki S., Kazukawa I., Mori K., Kihara M., Minagawa M. Acute kidney injury caused by ammonium acid urate crystals in diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes mellitus // Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2021 Feb 26; 2021: EDM200143. DOI: 10.1530/EDM-20-0143. Online.
20. Fagundes A. C., de Oliveira E. D., Ferrari S. G. et al. Allopurinol for fibromyalgia pain in adults: a randomized controlled trial // Pain Pract. 2021; Apr. 17. DOI: 10.1111/papr.13019/ Online ahead of print.
21. Hu Y., Chan Z., Li C. et al. Higher serum uric acid levels are associated with an increased risk of vision-threatening diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2021; Apr. 1; 62 (4): 23. DOI: 10.1167/iov.62.4.23.
22. Е79.0 Гиперурикемия без признаков воспалительного артрита и подагрических узлов // Электронная энциклопедия лекарств РЛС: https://www.rlsnet.ru/mkb_index_id_2325.htm. [E79.0 Giperurikemiya bez priznakov vospalitel'nogo artrita i podagricheskikh uzlov. [E79.0 Hyperuricemia without signs of inflammatory arthritis and gouty nodes.] Elektronnaya entsiklopediya lekarstv RLS https://www.rlsnet.ru/mkb_index_id_2325.htm.]
23. Genome-wide association studies (GWAS): <https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>.
24. Tin F. et al. Target genes, variants, tissues and transcriptional pathways influencing human serum urate levels // Nat Genet. 2019; 51, 1459-1474. <https://www.nature.com/articles/s41588-019-0504-x>.

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>