

© Рудіченко В. М., 2011

УДК 616.857+616-002.78+616.61-036.12]:614.23:616-055.5/.7

В. М. РУДІЧЕНКО

ГІПЕРУРИКЕМІЯ, ПОДАГРА ТА ХРОНІЧНІ НИРКОВІ ЗАХВОРЮВАННЯ – АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ В ДІЯЛЬНОСТІ ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ (СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ)

V. M. RUDICHENKO

HYPERURICAEMIA, GOUT AND CHRONIC KIDNEY DISEASES – IMPORTANT QUESTIONS IN THE ACTIVITY OF GENERAL PRACTITIONER – FAMILY DOCTOR

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, подагра, хроническое почечное заболевание.

Резюме. В работе проанализированы результаты исследований, которые показывают, что поражение почек может происходить вследствие интерстициального отложения уратных кристаллов или камней мочевого тракта, которые состоят полностью или частично из кристаллов мононатриевого урата и мочевой кислоты. Существуют разные общепринятые диетические рекомендации относительно клинического ведения состояния гиперурикемии и подагры, а также медикаментозная терапия. Приводятся экспериментальные и клинические данные, характеризующие возможные эффекты уратов в развитии хронических почечных заболеваний. Обсуждаются результаты исследований относительно подагры у диализных пациентов.

Key words: uric acid, hyperuricaemia, gout, chronic kidney disease.

Summary. The analysis of research, which show, that kidney lesions can occur after interstitial deposition of urate crystals or uric stones, which consist totally or partially of crystals from monosodium urate and uric acid, is submitted in the article. There are different widely admitted dietic recommendations for the treatment of hyperuricaemia and gout, as well drug therapy. Experimental and clinical data about the possible effects of urates on the progression of chronic kidney diseases are submitted. Results of investigations of the gout in dialysis patients are discussed.

Рудіченко Віталій Михайлович
Тел. (097)278-63-73

Сечова кислота, заключний продукт перетворень пуринів у людей, має важливі біологічні функції в якості ендogenous «сигналу тривоги» в імунній системі та поглинача вільних радикалів, що залучений до антиоксидантного захисту та визначення довготривалості життя

[43]. Речовина є слабою органічною кислотою, яка при фізіологічній плазмовій рН існує в мовалентній аніонній формі. В теперішній час загальноприйнятою нормальною концентрацією плазмової сечової кислоти у людини є приблизно 300 мкмоль/л (5 мг/дл). Гіперурікемія характеризується персистуючим підвищенням плазмової концентрації більше 400 мкмоль/л, при якій моонатрійові уратні моногідратні кристали можуть відкладатися в тканинах, викликаючи декілька патологічних станів, включаючи гострий подагричний артрит, уролітіаз та обструктивну уропатію [108].

Найбільш типово подагра маніфестує гострим артритом, який проявляється раптовим початком запалення у відповідь на накопичення кристалів моонатрійового урату в або навкруги суглобу [99]. Стан тісно пов'язаний з гіперурікемією. З тривалим відкладенням уратних кристалів подагра може прогресувати від гострих епізодичних атак до інвалідизуючих хронічних деформуючих артропатій з деструктивними відкладеннями уратних кристалів (так звані тофуси) в кістках, суглобах, підшкірних тканинах та інших органах [11, 12, 113]. Ниркове ураження може відбуватися внаслідок інтерстиціального відкладення уратних кристалів або каменів сечового тракту, які складаються повністю або частково з кристалів моонатрійового урату та сечової кислоти [11, 99].

Розвиток подагри може бути орієнтовно поділений на чотири стадії: асимптоматична гіперурікемія, подагрична атака, міжкризовий період та хронічний подагричний артрит [49]. Було визначено, що гіперурікемія може існувати на протязі багатьох років перед першою клінічною атакою подагри [33]. Вважається, що гіперурікемія становить фундаментальну патогенетичну біохімічну аберацію, через наявність якої різні етіологічні фактори сприяють вираженості клінічних розладів при подагрі [107]. Більше того, гіперурікемія пов'язана з хронічними нирковими ураженнями [55], деякими метаболічними розладами, а також ризик-факторами атеросклеротичного кардіоваскулярного захворювання, які включають гіпертензію, надлишкову вагу, інсулінорезистентність та гіперліпідемію [1, 103] – стани, які разом становлять метаболічний синдром. Це може пояснити розпізнаний взаємозв'язок між подагрою та кардіоваскулярним захворюванням [4, 19, 64], хоча немає однозначних досліджень, які показують чи зниження рівнів урату плазми буде знижувати кардіоваскулярний ризик у людей [61, 122].

Чисельні клінічні епідеміологічні дослідження з різних країн показали, що подагра збільшилась в поширеності та захворюваності в минулі декілька десятиріч, а профіль клінічної подагри стає більш комплексним і складним [88]. Встановлені ризик-фактори подагри вклю-

чають генетичні фактори, надмірне споживання алкоголю, пурин-збагачену дієту, метаболічний синдром, використання діуретиків та хронічну ниркову недостатність [88]. Тенденції стилю життя та дієтичні фактори можуть частково пояснити зміни в клінічній епідеміології подагри [39]. Крім того, неповністю адекватне клінічне ведення пацієнтів лікарями загальної практики - сімейної медицини (ЗПСМ) може також робити внесок до наростаючої поширеності маніфестуючої хронічної подагри з розгорнутою клінічною симптоматикою [88].

Узгоджено з теоріями харчування [2] загальноприйнятні дієтичні рекомендації стосовно подагри виправдано акцентують обмеження споживання пуринів. Взагалі на теперішній час існує два основних підходи: традиційна низькопуринова, низько-протеїнова, алкоголь-обмежуюча дієта та запропонована більш нещодавно знижуюча вагу, не обмежуюча пурини, однак калорій- та вуглевод-обмежуюча дієта з підвищеним пропорційним споживанням як протеїну, так і ненасичених жирів. Однак, жорстка пурин-обмежуюча дієта є сумнівної терапевтичної цінності, а з іншого боку немає довгострокових досліджень ефективності обидвох підходів [34].

Для лікування гострої атаки подагри використовують зазвичай або колхіцин, або нестероїдні протизапальні препарати. Для хронічної подагри профілактична терапія для зниження сироваткового рівня уратів (сечової кислоти), як полагають, повинна бути відповідною у пацієнтів, які мають більше, ніж два загострення подагри на рік або у пацієнтів з подагричними ускладненнями. Такі заходи в загальній лікарській практиці можуть знизити ймовірність зворотної подагри на 80% [16, 20, 30]. Фізикохімічні властивості моонатрійового урату полягають в преципітації кристалів в рідинах організму, якщо концентрація є більша, ніж 6,8 мг/дл (400 мкмоль/л). Таким чином, метою уратно-знижуючої терапії є зниження концентрації сироваткової сечової кислоти (ССК) нижче 6,0 мг/дл (353 мкмоль/л), що повинно попереджувати повернення подагричних атак або, принаймні, знижувати їх частоту та сприяти клінічній ремісії та зменшенню в розмірі подагричних тофусів [122]. (Множинник для переведення значень ССК в мг/дл до мкмоль/л становить 59,48.)

Раніше вважалось, що може бути корисним в діяльності лікарів ЗПСМ розподіляти осіб з гіперурікемією на таких, у кого є уратна гіперпродукція та таких, у кого є уратна гіпоекскреція на підставі 24-годинної екскреції сечової кислоти [121]. Особи з уратною гіпоекскрецією можуть бути кандидатами для застосування урікозуричних препаратів, таких як пробенецид або бензбромарон. Але пробенецид має обмежену ефективність та/або безпечність у пацієнтів з

нирковим порушенням або попереднім уролітіазом, а більш потужний урікозуричний агент бензбромарон був пов'язаний з вираженими випадками фульмінантної печінкової недостатності і не є загальнодоступним [12, 30, 70].

Уратно-знижуюча терапія інгібітором ксантиноксидази аллопуринолом становить для ЗПСМ основний напрямок профілактичного лікування загострень подагри та станів, пов'язаних з гіперурікемією на багато років [121]. Це є лікуванням вибору для пацієнтів з уратною гіперпродукцією, тофусною подагрою, нефролітіазом або уратною нефропатією та у пацієнтів з нирковою недостатністю [107]. Теоретично аллопуринол повинен бути ефективним майже у кожного пацієнта з гіперурікемією (якщо приймається достатня доза), але досягнення нормальних рівнів ССК може бути трудним у пацієнтів з порушеною ренальною функцією або у реципієнтів трансплантатів [99]. Також на практиці приблизно 20% пацієнтів повідомляють про побічні ефекти аллопуринолу, а 5% припиняють медикаментозне лікування [122]. Існує рідкісна, але серйозна реакція гіперчутливості до аллопуринолу, яка включає лихоманку, висипку, еозинофілію, гепатит та прогресуючу ниркову недостатність [99, 122]. Така реакція, як було з'ясовано, є з найбільшою ймовірністю або дозово-, або ССК-залежною та може викликати до 20% смертності [107]. Пацієнти з нирковою недостатністю або отримуючі діуретичну терапію знаходяться в групі підвищеного ризику побічних ефектів [122]. Науково було виявлено, що значні шкірні побічні реакції, які включають синдром гіперчутливості на препарат, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз є сильно пов'язаними з алеллю HLA-B*5801 у китайських Хань пацієнтів, що могло би бути використане в якості скринінгового тесту для ідентифікації вагомості ризик-фактору перед початком терапії [51]. В якості результату відносно частоті невдачі досягнення цільових рівнів ССК або непереносності аллопуринолу у деяких пацієнтів постала актуальність розробки альтернативного потужного лікування, що знижує концентрації ССК. З такою метою застосовується фебуксостат, що є потужним селективним інгібітором ксантиноксидази та добре переноситься у всіх групах пацієнтів, включно з тими, хто є чутливими до аллопуринолу.

Після попереднього з'ясування актуальних в діяльності лікаря ЗПСМ загальнонозологічних аспектів станів гіперурікемії та клінічно значимої подагри необхідно більш детально розглянути можливі ефекти уратів, які могли би бути патофізіологічним підґрунтям ураження нирок, що були виявлені в лабораторних умовах та при дослідженнях на тваринах, особливо з урахуванням множинності регулюючих впливів [90]. Зокрема, використовуючи шурів в якості тваринної моде-

лі, в якій гіперурікемія була викликана призначенням уріказного інгібітора оксонової кислоти, дослідники спромоглися викликати ренальне судинне ураження, яке включало кортикальну вазоконстрикцію та аферентне артеріолярне набухання, а також гломерулярну гіпертензію [94, 95]. Такі фізіологічні порушення були, принаймні, частково зворотними призначенням вже згаданого фебуксостату - незворотного інгібітора ксантиноксидази [92, 97].

Декілька механізмів були постульовані, та продовжуються їх дослідження для пояснення виявлених ендотеліальних порушень, викликаних сироватковим уратом. Інкубація судинних гладко-м'язових клітин з сечовою кислотою, як було виявлено, стимулює проліферацію, продукцію ангіотензину II та оксидативний стрес. Ці зміни були зворотними при додаванні каптоприлу або лосартану, що припускало опосередкування ефекту ренін-ангіотензиновою системою [23]. Гемодинамічні порушення, виявлені в гіперурікемічній моделі на щурах були усунуті призначенням супероксидного поглинача, що надає додатковий доказ зв'язку між підвищеними уратними рівнями та ураженням, викликаним реактивно-кисневими радикалами (оксидативний стрес) [96].

Порушення продукції ендотеліну-1, що постійно пов'язано з кардіоваскулярним захворюванням, також було припущено в якості потенційного механізму взаємозв'язку між гіперурікемією, з однієї сторони, та кардіоваскулярними розладами з їх ускладненнями, з іншої. Ендотелін-1 викликає потужний вазоконстрикторний ефект зв'язуючись з рецепторами ETA та ETB васкулярних клітин людини [7]. Аортальні гладкі м'язові клітини людини піддані дії різних концентрацій урату демонстрували дозо-залежну клітинну проліферацію та фосфориляційно-залежну продукцію ендотеліну-1 сумісно з підвищеною активністю NADPH-оксидази (один механізм продукції реактивних кисневих радикалів). Цікаво, що ці ефекти були зворотними після застосування антиоксидантів, таких як N-ацетилцистеїн. Та сама група дослідників попередньо описувала той же самий механізм дії стосовно підвищеної продукції ендотеліну-1 в серцевих фібробластах. Як сечова кислота/урат, відомий в якості екстрацелюлярної молекули, набуває вхід до васкулярних ендотеліальних клітин є все ще остаточно невідомим, але, можливо, таке проникнення відноситься до демонстрованої можливості аферентних ренальних артеріол експресувати UPAT-1 (URAT-1, англійська аббревіатура urate-anion exchange transporter або urate transporter=переносник урату) [31]. Ця молекула є урат-аніонний обмінний переносник, експресія якого була описана тільки в ренальному тубулярному епітелії. Присутність UPAT-1 в ендотеліальних клітинах може підтримувати по-

яснення інтрацелюлярних ефектів урату в ендотеліальних клітинах.

Продовжуючи розгляд тонких механізмів, залучених до дії сечової кислоти (урату) на клітинному-тканинному-органному рівні треба зауважити, що нирка взагалі має важливу функцію в елімінації сечової кислоти (урату). Після фільтрації практично всього плазмового урату через клубочок, він проходить комплексні двонаправлені кроки реабсорбції та секреції в проксимальних каналцях. Результатом є підсумкова сечова екскреція менше, ніж 10 % профільтрованої кількості.

Множинні переносники в проксимальних каналцях залучені до регулювання ренальної уратної екскреції. Апікальний переносник органічного аніону ОАТ-4 (англійська аббревіатура organic anion transporter) [40] та уратний переносник УРАТ-1 [31] реабсорбують профільтрований урат із первинної сечі в тубулярні клітини. На базолатеральній мембрані ОАТ-1 [53] та ОАТ-3 [10] залучені до активних процесів з плазмовим уратом в якості першого кроку в його тубулярній секреції. Нещодавно дослідники [29] ідентифікували урат в якості субстрату АТФ-залежного однонаправленого відтокового (efflux) переносника, а саме: мультипрепаратного резистентного протеїну МРП-4 (MRP4/ABCC4, англійська аббревіатура multidrug resistance protein), який локалізований на апікальній мембрані проксимальних тубулярних клітин [115, 116]. До теперішнього дня МРП-4 є єдиним ефективним відомим людським переносником, що може робити внесок до секреції урату через апікальну мембрану. Оскільки урат майже повністю реабсорбується після його гломерулярної фільтрації [6], підсумкова сечова екскреція, в основному, залежить від тубулярної секреції. Нещодавно було повідомлено, що блокатор рецепторів ангіотензину II лосартан може впливати на плазмові уратні рівні через інгібіторний ефект на ренальний МРП-4-опосередкований транспорт [98]. Інші речовини, які можуть порушувати сироваткові уратні концентрації включають препарати, які використовуються в лікуванні подагри та гіперурікемії, такі як ксантиноксидазні інгібітори та урікозуричні [47], а також препарати, які можуть викликати ятрогенну гіперурікемію, такі як петльові [15] та тіазидні [50] діуретики. Нестероїдний протизапальний препарат саліцилат давно відомий як маючий біфазну дію на уратну плазмову концентрацію [125]. Зауважимо, що ефект названих препаратів на МРП-4-опосередкований уратний транспорт ефективно досліджується з використанням людських ембріональних ниркових клітин, які надмірно продукували людський МРП-4 та мембранних везикул, ізольованих з цих клітин [29].

Як експериментальні, так і клінічні дослідження підтвердили можливість того, що під-

вищений рівень сечової кислоти сам-по-собі може приводити до ниркового захворювання без відкладення кристалів сечової кислоти [59, 71]. Експериментальні дослідження на щурах показали, що підвищення рівнів ССК може викликати захворювання нирок *de novo*, а також прискорювати існуюче захворювання нирок [59, 71]. Основні ураження через підвищену сечову кислоту у щура становлять гломерулосклероз, інтерстиціальний фіброз та артеріолярне ураження - стани подібні таким, які спостерігаються при «подагричній» нефропатії, за винятком відсутності інтраренальних уратних кристалів [59, 71]. Механізм ураження, схоже, має відношення до розвитку прегломерулярного артеріолярного ураження, що порушує ренальну ауторегуляторну відповідь, та таким чином стає причиною гломерулярної гіпертензії [95]. Подібні гістологічні знахідки також присутні в спадковому захворюванні людини сімейній ювенільній гіперурікемічній нефропатії [36].

Епідеміологічні дослідження також підтвердили, що сечова кислота може мати певну роль в якості причини ниркового захворювання. Наприклад, підвищений рівень сечової кислоти становить незалежний предиктор розвитку як мікроальбумінурії [67], так і ренальної дисфункції у осіб із нормальною нирковою функцією [55, 56, 111] та пов'язаний із порушеною швидкістю гломерулярної фільтрації у пацієнтів з діабетом 1 типу, які не мають протеїнурії [89]. Навпаки, рівень сечової кислоти не передбачує ренального прогресування вже розвинутого хронічного ниркового захворювання (ХНЗ) [52], що може означати, що в маніфестному окресленому захворюванні структурні (та незворотні) мікрovasкулярні та гломерулярні ураження вже розвинулись та становлять ведучі фактори прогресування хвороби незалежно від рівнів сечової кислоти [93, 119].

Нещодавні дослідження підтвердили можливість того, що знижені рівні сечової кислоти можуть сповільнювати прогресування ниркового захворювання, особливо у пацієнтів з гіперурікемією. Siu et al. повідомили, що лікування асимптоматичної гіперурікемії у пацієнтів з м'яким ренальним захворюванням (ХНЗ на стадії 3) мало результатом відтермінування прогресування захворювання [102]. Подібним чином публікація Kanbay et al. повідомила, що лікування асимптоматичної гіперурікемії покращувало ренальну функцію [58]. Talaat et al. використали інший підхід: автори відмінили прийом аллопуринолу в групі пацієнтів з ХНЗ, які були в стабільному стані. Така відміна мала результатом погіршення гіпертензії та пришвидшення наростання ниркової дисфункції у пацієнтів, які не приймали інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту [106].

Повідомлення про взаємозв'язок поміж рівнями сироваткового урату та кардіоваскулярною смертністю та смертністю від всіх причин серед пацієнтів з ХНЗ були різнонаправленими [38]. Дві незалежні групи дослідників повідомили про так званий «J-подібний» або квадратичний взаємозв'язок у пацієнтів зі стадією 5 ХНЗ [48, 105]. У цих осіб підвищені небезпечні взаємовідношення для смертності від всіх причин були виявлені серед тих, хто знаходиться в нижчій та вищій категоріях сироваткового урату у порівнянні з хворими в проміжній категорії. У 461 пацієнта з помірним ХНЗ (середня швидкість гломерулярної фільтрації від 49 до 52 мл/мін) не було значної відмінності кардіоваскулярної або смертності від всіх причин (після мультиваріантної поправки) поміж пацієнтів з та без гіперурікемії [78].

Сироватковий урат, як повідомлялося, є незалежним фактором в розвитку ХНЗ та кінцевої стадії ХНЗ (КСХНЗ) [27, 55, 56, 83]. Нещодавно опубліковані результати дослідження висвітлили внесок урату в якості незалежного ризик-фактору в розвиток стадії 3 ХНЗ, визначеної за підрахованої швидкості фільтрації ≤ 60 мл/мін [82]. Дослідження розподілило учасників (21475 здорових волонтерів, які спостерігалися протягом середнього періоду часу 7 років) на три категорії за рівнями сироваткового урату: $< 7,0$ мг/дл, від $7,0$ до $9,0$ мг/дл та $> 9,0$ мг/дл. Після поправки стосовно ідентифікованих впливаючих факторів обидві більші категорії сироваткового урату були пов'язані зі значимими ризиками розвитку стадії 3 ХНЗ. Додаткові дані показали, що відношення ризиків (з поправкою) наростало лінійно до самого рівня сироваткового урату приблизно $7,0$ мг/дл, після чого нахил кривої підвищувався. Це припускало значно більший ризик розвитку патології при сироваткових рівнях урату $> 7,0$ мг/дл. Попередні пілотні дані, які досліджували можливість використання аллопуринолу в якості попереджуючої терапії для гальмування прогресування ХНЗ, повідомили успіх після 12 місяців прослідковування [102].

Узагальнюючи різноманітні літературні дані, можливо констатувати, що гіперурікемія значно пов'язана з периферичним, каротидним та коронарним васкулярним захворюванням, з розвитком інсульта, з прееклампією, а також з васкулярною деменцією [14, 24, 74, 100, 118, 120]. Взаємозв'язок сечової кислоти з кардіоваскулярними подіями є виражено сильним, особливо у пацієнтів з високим ризиком серцевого захворювання та жінок [8].

Наукова література включає статті присвячені проблемі поєднаної патології подагри та уrolітаза [112]. Зокрема, при первинній подагрі 39% пацієнтів мали сечові камені, з яких біля 30% були «мовчазними» та діагностовані тільки ультразвуком, що означає поширеність уrolі-

тіазу при подагрі, схоже, більшою, ніж загально повідомлена. При цьому підвищена сечова H^+ іонова концентрація була пов'язаною з уrolітазом [5].

Окремі дослідження присвячені пов'язаним та примішуваним факторам при подагрі, включно з нефролітазом. Вік початку, клінічні маніфестації, ризик-фактори та розлади пов'язані з подагрою нещодавно змінилися на Тайвані [18, 124]. Вік початку подагри був нижчим і процент жіночої подагри (8%) та сімейної подагри були підвищеними. Процент ожиріння, гіпертригліцеридемії та нефролітазу були підвищеними, в той час як проценти гіпертензії та гіперхолестеринемії були нижчими.

Відносно мало досліджень оцінювали захворюваність та поширеність подагри у діалітичних пацієнтів [54, 85]. Окремі доступні дослідження лімітовані малим розміром вибірки. Захворюваність на подагру у діалітичних пацієнтів, як полагають деякі автори, є рідкісною [54, 85]. Дослідження з Японії виявило 2,8% частоту подагри після початку нирково-замісної терапії [85]. *Ifudu et al.* [54] повідомили про відсутність нових випадків подагри після початку діалізу. З дослідницькою метою подагра визначалась як позаклітинне відкладення у тканинах кристалів сечової кислоти, яке призводить до уражуючих запальних артритів [110]. Як полагають, більша захворюваність на подагру у пацієнтів предіалітичних з ХНЗ, а також реципієнтів ренального трансплантата у порівнянні з пацієнтами лікованими діалізом. Взагалі в популяції подагра має значний шкідливий ефект на цілісний функціональний статус пацієнта та якість життя. Також було виявлено, що подагра незалежно пов'язана з більшим числом візитів до лікарів ЗПСМ та підвищеними госпіталізаціями на підставі базисних осіб похилого віку (ветеранів) США [22].

Abbott et al. виявили захворюваність подагри 7,6% на протязі 3-річного періоду в посттрансплантаційних умовах [3]. Аналітичні дослідження виявили захворюваність на подагру в діапазоні між 2 та 13% у трансплантаційних реципієнтів [9, 21]. Гіперурікемія при операції трансплантації є часто вторинною після використання комбінації інгібітора кальціневрина, діуретиків та ниркової недостатності включно з відкладеною функцією аллографта [21, 91]. Гіперурікемія може бути маркером прогресування ниркового захворювання та пов'язана з гіршим нирковим збереженням при деяких формах ниркової недостатності [3, 55, 59, 72, 77, 84, 94]. Гіперурікемія також була пов'язаною зі зниженим виживанням пацієнтів як в загальній медичній практиці, так і у отримувачів ниркових трансплантатів [3, 81]. Тим не менше, попередні дані припускають, що захворюваність подагрою у пацієнтів з КСХНЗ може бути низькою, можливо, внаслідок очищення запальних медіаторів при проведенні гемодіалізу [85].

Справжнє число пацієнтів, які мають поєднане ренальне захворювання та подагру та починають діаліз є остаточно невідомим. Перегляд дослідниками американської бази систематизованих ренальних даних РДС (USRDS – англійська аббревіатура US Renal Data System) з 2000 до 2004 року виявив таких 5,9% для пацієнтів з нефролітазом, що стосується подагри, або з обструкцією сечових шляхів (обструкції через всі причини, не обов'язково такі, що стосуються подагри), які проходять по програмі лікування КСХНЗ [114]. Визначалась 0,02% поширеність пацієнтів з діагнозом подагричної нефропатії, які лікуються по програмі КСХНЗ. Результати Cohen *et al.* [22] з використанням РДС з залученням даних системи Medicare (загальне число пацієнтів 450668, до аналізу включені 259209) показують, що захворюваність на подагру у пацієнтів з КСХНЗ може бути подібною до захворюваності в популяції загальної медичної практики, а саме: захворюваність на подагру становила 5% після 1 року на діалізі та 15,4% після 5 років. Ці результати контрастують з попередніми меншими за обсягами та одно-центровими дослідженнями, які виявили нечасту подагру у діалізних пацієнтів [54, 85]. Причини цих розбіжностей не є чітко визначені, але можуть відноситися до більшого числа досліджених пацієнтів або відмінностей стилю життя/дієти. Також автори [22] зробили припущення, що значне число пацієнтів з КСХНЗ мали предіалізний епізод подагри, який не міг бути ідентифікований внаслідок обмеженості обсерваційного дослідження, що може сприяти переоцінці насправжньої захворюваності на подагру серед пацієнтів в РДС.

В аналізі з поправками те ж саме дослідження виявило, що незалежні ризик-фактори стосовно подагри включали чорну расу, старший вік, індекс маси тіла (ІМТ), жіночу стать, гіпертензію, ішемічну хворобу серця, застійну серцеву недостатність та споживання алкоголю. Був більш низький ризик стосовно подагри у пацієнтів з історією хвороби на діабет, на периферичну судинну хворобу та у курців. Для зіставлення: ризик-фактори подагри, які мають тримати на увазі лікарі ЗПСМ в загальній медичній популяції включають гіперурікемію, генетичну схильність, ожиріння, споживання алкоголю та пуринів, метаболічний синдром, вік, чоловічу стать, гіпертензію, діуретичну терапію та хронічну ниркову недостатність [17, 69, 109].

Причина підвищеного ризику подагри у жінок в досліджуваній Cohen *et al.* [22] когорті за даними РДС є нез'ясованою, але може відноситися до більш старшого віку та переважно постменопаузального статусу більшості жінок, що проходили діаліз. Середній вік діалізних пацієнтів з подагрою був $69,8 \pm 12,6$ років, однак, стать продовжувала виступати як значимий ризик-фактор стосовно подагри навіть після проведе-

ної авторами поправки на вік. Для зіставлення: дослідження в загальній медичній популяції продемонстрували підвищений ризик подагри у старших постменопаузальних жінок, а також жінок з ХНЗ [25, 41, 66]. Тобто ефект естрогену для зниження рівнів ССК потребує подальшого дослідження.

Темношкірі пацієнти мали більший ризик стосовно подагри в досліджуваній [22] когорті діалізних пацієнтів по даним РДС, що близько результатам загальної медичної популяції [45]. Таке явище може відноситися до генетичних факторів, що обумовлюють схильність темношкірих осіб до гіперурікемії або до дієтичних факторів, які можуть приводити до різної частоти захворюваності та поширеності подагри серед етнічних груп. Темношкірі особи мають більший ІМТ та підвищену частоту гіпертензії, які є також ризик-факторами, що обумовлюють схильність до розвитку подагри.

Діабет в досліджуваній Cohen *et al.* [22] когорті діалізних пацієнтів по даним РДС супроводжувався більш низьким ризиком розвитку подагри у пацієнтів з КСХНЗ. Однак попередні популяційні дослідження показали, що діабет певним чином пов'язаний з випадками подагри [3, 57]. Тим не менше, цей виявлений факт у діалізних пацієнтів подібний до результатів попереднього дослідження тих же авторів стосовно реципієнтів ниркових трансплантатів, в якому у пацієнтів з діабетом також була виявлена знижена захворюваність на подагру [3]. Можливо, що різні стадії діабету може впливати на відмінності ризику подагри у пацієнтів загальної медичної практики та у пацієнтів з КСХНЗ [3]. Пацієнти з діабетом та з КСХНЗ мають підвищений ризик смертності, якому притаманний потенціал модифікувати ризик розвитку подагри в досліджуваних популяціях. Попередні дослідження пацієнтів загальної практики показали підвищений ризик кардіоваскулярної смертності у пацієнтів з діагнозом подагри [4, 19, 64]. Аналіз цитованої роботи [22] показав, що випадки захворювання на подагру, в свою чергу, були пов'язані з підвищеною частотою смертності. Однак в роботі було зроблене зауваження, що навіть такий великий масив інформації, як база систематизованих даних РДС має відносно мало варіант для урахування особливостей пацієнтів, як порушення харчування, наявності інфекцій та соціальних обставин.

Наведені результати аналізу стосовно пацієнтів з діалізом по даним РДС подібні до результатів інших дослідників. Зокрема, Hsu *et al.* [48] виявили, що гемодіалізні пацієнти зі значними концентраціями ССК мали великий ризик смертності. Однак це дослідження оцінювало тільки 146 гемодіалізних пацієнтів з одного центру на Тайвані, та, таким чином, результати не обов'язково можуть автоматично поширюватися на різноманітні умови інших країн.

Причини взаємозв'язку поміж випадками подагри та смертності (і не тільки у діалітичних пацієнтів) не є ясними. *Abbott et al.* [4] виявили на 60% підвищений ризик захворювання коронарної артерії у чоловіків з діагнозом подагри. На підставі аналізу дослідження MRFIT (Multiple Risk Factors Intervention Trial=Дослідження множинних ризик-факторів, 2007р.: 3073 особи) *Krishnan et al.* [64] виявили, що подагра була пов'язана з приблизно 25% підвищенням захворюваності на гострий коронарний синдром. *Choi et al.* [19] нещодавно виявили подібні результати при аналізі дослідження Health Professionals Follow-Up Study (=Контроль стану у працівників сфери охорони здоров'я, 2006р.: 750 осіб). Чоловіки з діагнозом подагри та без історії хвороби коронарних артерій мали підвищений на 28% ризик смертності, підвищений на 38% ризик серцево-судинної смертності та підвищений на 55% ризик фатальних міокардіальних подій.

В свою чергу кардіоваскулярне захворювання становить первинну причину смертності серед пацієнтів з КСХНЗ, тобто наведені дані різних робіт в сукупності складають підґрунтя трактуванню можливого впливу ССК та подагри у діалітичних пацієнтів за даними РДС [114]. Численні дослідження показали взаємозв'язок поміж гіперурікемією та підвищеним ризиком кардіоваскулярних кончин у пацієнтів загальної практики [13, 24, 35, 37, 44, 46, 68, 81, 87, 105]. Хоча у більшості пацієнтів з гіперурікемією не розвивається подагра, всі випадки подагри були пов'язані з гіперурікемією [17]. Гіперурікемія може сприяти атеросклерозу також через невідомі механізми [81].

Далі, гіперурікемія була пов'язана з інсуліно-резистентністю і, таким чином, з метаболічним синдромом [32, 73, 117, 126]. Метаболічний синдром пов'язаний з підвищеним ризиком кардіоваскулярного захворювання та наступною смертністю [65]. За даними РДС у діалітичних пацієнтів встановлене пряме відношення між підвищеним ІМТ та ризиком випадків захворювання на подагру, що підтримує взаємозв'язок з метаболічним синдромом та ожирінням [114]. Підвищені рівні ССК можуть також бути маркером ендотеліального ураження, яке може стимулювати атеросклероз [81]. Гіперурікемія у пацієнтів з КСХНЗ може бути відображенням триваючого запального стану з наступним підвищеним ризиком смертності [79, 101]. В свою чергу, декілька досліджень показали взаємозв'язок поміж запальними маркерами, такими як підвищений С-реактивний протеїн і гіпоальбумінемія, та підвищеною смертністю [62, 86, 104, 123].

Інші потенційні механізми, що пов'язують гіперурікемію та смертність включають можливість сечової кислоти викликати агрегацію тромбоцитів з наступною підвищеною частотою тромбозу [35, 76, 80]. Гіперурікемія є також

пов'язаною з гіпертензією через невідомі в повному обсязі механізми, які, можливо, включають підвищену ренальну тубулярну реабсорбцію натрію [75]. Сечова кислота може також грати роль в прогресуванні ХНЗ і застійної серцевої недостатності [26, 60].

Необхідність урахування наведених вище теоретичних можливих взаємозв'язків обумовлена тим, що причинність поміж випадками подагри та смертністю не може бути прийнятою на пряму. Обмеження дослідження *Cohen et al.* [22] за даними РДС у діалітичних пацієнтів включають ретроспективний дизайн дослідження з можливістю систематичних помилок. Існує можливість неправильної діагностики та класифікації конкретного випадку при такому типі аналізу, і таким чином, діагноз подагри в популяції може бути перебільшений або, навпаки, недооцінений. Трактування різних станів у хворих не можуть бути незалежно верифіковані дослідниками. Завжди існує можливість при таких масових дослідженнях недостатнього урахування попереднього стану пацієнта, і таким чином, появи більшої, чим очікувалося захворюваності на подагру. Наприклад, *Harrold et al.* [42] звернули увагу на дискусабільність валідності діагнозу подагри при використанні значних за розміром адміністративних баз даних у нещодавньому дослідженні. Тим не менше, значимість даних є безсумнівною, тому що вони привертають увагу до можливих додаткових маркерів патологічного стану (можливо, певного запалення) у діалітичних пацієнтів, які можуть бути пов'язаними зі смертністю. Узгоджено з наведеними масовими спостереженнями згідно літературних даних подагра має значимий вплив на смертність пацієнта та якість життя [63]. Нещодавнє дослідження показало, що діагноз подагри мав небажаний вплив на продуктивність працюючого [63]. Ведення подагри є часто більш складним у пацієнтів з ХНЗ у порівнянні з загальною популяцією [28]. Таким чином, дослідження *Cohen et al.* [22] показало, що подагра може бути більш частою у пацієнтів з КСХНЗ, чим раніше повідомлялося. Останнє дослідження є, фактично, найбільшим дослідженням для оцінювання взаємозв'язків випадків захворювання на подагру у діалітичних пацієнтів на популяційному рівні. Однак, додаткові проспективні ретельно сплановані дослідження потрібні для підтвердження можливого взаємозв'язку поміж випадками захворювання на подагру та смертність. Дослідження також необхідні для пояснення точних механізмів, що лежать в основі взаємозв'язку гіперурікемії, подагри та інших маркерів патології. Стосовно клінічних аспектів досліджуваної проблеми - при будь-якій вираженості вищенаведених ризик-факторів (таких як абдомінальний тип ожиріння, дисліпідемія, генетична схильність, споживання алкоголю та пуринів, метаболічний синдром, вік, стать, гі-

пертензія, діуретична терапія тощо) – всі вони повинні отримувати відповідне клінічне ведення та адекватно лікуватися змінами стилю життя пацієнтів та фармакологічними призначеннями, що становить основні аспекти діяльності лікаря ЗПСМ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рудіченко В. М. Гіперурикемія, подагра та артеріальна гіпертензія – клініко-експериментальні паралелі, важливі в діяльності лікаря загальної практики – сімейної медицини / В. М. Рудіченко // Артеріальна гіпертензія. – 2010. – №4. – С. 72-81.
2. Рудіченко В. Ф. Природні харчові сорбенти як чинник здоров'я сучасної людини / В. Ф. Рудіченко - К. : Вища школа, 1997. – 368 с. – ISBN 5-11-004638-7.
3. Abbott K. C. New-onset gout after kidney transplantation : Incidence, risk factors, and implications / K. C. Abbott, P. L. Kimmel, V. Dharnidharka [et al.] // Transplantation. - 2005. - Vol. 80. - P. 1383–1391.
4. Abbott R. D. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study / R. D. Abbott, F. N. Brand, W. B. Kannel, W. P. Castelli // J. Clin. Epidemiol. - 1988. - Vol. 41. - P. 237–242.
5. Alvarez-Nemegyei J. Prevalence and risk factors for urolithiasis in primary gout: is a reappraisal needed? / J. Alvarez-Nemegyei, M. Medina-Escobedo, S. Villanueva-Jorge, J. Vazquez-Mellado // J. Rheumatol. - 2005. - Vol. 32. - P. 2189–2191.
6. Anzai N. New insights into renal transport of urate / N. Anzai, Y. Kanai, H. Endou // Curr. Opin. Rheumatol. - 2007. - Vol. 19. - P. 151–157.
7. Arai H. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor / H. Arai, S. Hori, I. Aramori [et al.] // Nature. – 1990. - Vol. 348. – P. 730–732.
8. Baker J. F. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? / J. F. Baker, E. Krishnan, L. Chen, H. R. Schumacher // Am. J. Med. - 2005. - Vol. 118. – P. 816–826.
9. Baroletti S. Treating gout in kidney transplant recipients / S. Baroletti, G. A. Bencivenga, S. Gabardi // Prog. Transplant. - 2004. - Vol. 14. – P. 143–147
10. Bakhiya A. Human organic anion transporter 3 (hOAT3) can operate as an exchanger and mediate secretory urate flux / A. Bakhiya, A. Bahn, G. Burckhardt, N. Wolff // Cell Physiol. Biochem. - 2003. - Vol. 13. – P. 249–256.
11. Becker M. A. Clinical aspects of monosodium urate monohydrate crystal deposition disease (gout) / M. A. Becker // Rheum. Dis. Clin. North. Am. - 1988. - Vol. 14. – P. 377–394.
12. Becker M. A. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout / M. A. Becker, H. R. Schumacher, R. L. Wortmann [et al.] // Arthritis Rheum. - 2005. - Vol. 52. – P. 916–923.
13. Bengtsson C. Hyperuricemia and risk of cardiovascular disease and overall death: A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden / C. Bengtsson, L. Lapidus, C. Stendahl, J. Waldenstrom // Acta Med. Scan. - 1988. - Vol. 224. – P. 549–555.
14. Bos M. J. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam Study / M. J. Bos, P. J. Koudstaal, A. Hofman [et al.] // Stroke. - 2006. - Vol. 37. – P. 1503–1507.
15. Brater D. C. Benefits and risks of torasemide in congestive heart failure and essential hypertension / D. C. Brater // Drug Saf. – 1996. - Vol. 14. – P. 104–120.
16. Bruce S. P. Febuxostat: a selective xanthine oxidase inhibitor for the treatment of hyperuricemia and gout / S. P. Bruce // Ann. Pharmacother. - 2006. - Vol. 40. – P. 2187–2194.
17. Campion E. W. Asymptomatic hyperuricemia: Risks and consequences in the Normative Aging Study / E. W. Campion, R. J. Glynn, L. O. DeLabry // Am. J. Med. - 1987. - Vol. 82. – P. 421–426.
18. Chen S. Y. Trends in the manifestations of gout in Taiwan / S. Y. Chen, C. L. Chen, M. L. Shen, N. Kamatani // Rheumatology. - 2003. - Vol. 42. – P. 1529–1533.
19. Choi H. K. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease / H. K. Choi, G. Curhan // Circulation. - 2007. - Vol. 116. – P. 894–900.
20. Choi H. K. Pathogenesis of gout / H. K. Choi, D. B. Mount, A. M. Reginato // Ann. Intern. Med. - 2005. - Vol. 143. – P. 499–516.
21. Clive D. M. Renal transplant-associated hyperuricemia and gout / D. M. Clive // J. Am. Soc. Nephrol. - 2000. - Vol. 11. – P. 974–979.
22. Cohen S. D. Association of incident gout and mortality in dialysis patients / S. D. Cohen, P. L. Kimmel, R. Neff [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. - 2008. - Vol. 19. – P. 2204–2210.
23. Corry D. B. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin–angiotensin system / D. B. Corry, P. Eslami, K. Yamamoto [et al.] // J. Hypertens. – 2008. - Vol. 26. – P. 269–275.
24. Culleton B. F. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study / B. F. Culleton, M. G. Larson, W. B. Kannel, D. Levy // Ann. Intern. Med. - 1999. - Vol. 131. – P. 7–13.
25. De Souza A. W. Female gout: Clinical and laboratory features / A. W. De Souza, V. Fernandes, A. J. Ferrari // J. Rheumatol. - 2005. - Vol. 32. – P. 2186–2188.
26. Doehner W. Uric acid in chronic heart failure / W. Doehner, S. D. Anker // Semin. Nephrol. - 2005. - Vol. 25. – P. 61–66.
27. Domrongkitchaiporn S. Risk factors for development of decreased kidney function in a southeast Asian population: a 12-year cohort study / S. Domrongkitchaiporn, P. Sritara, C. Kitiyakara [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. - Vol. 16. – P. 791–799.

28. Edwards N. L. Initiation of urate-lowering therapy for advanced gout complicated by chronic renal insufficiency / N. L. Edwards // *Am. J. Med.* - 2006. - Vol. 119. - P. S29-S31.
29. El-Sheikh A. A. K. Effect of hypouricaemic and hyperuricaemic drugs on the renal urate efflux transporter, multidrug resistance protein 4 / A. A. K. El-Sheikh, J. J. M. W. van den Heuvel, J. B. Koenderink, F. G. M. Russel // *British Journal of Pharmacology.* - 2008. - Vol. 155. - P. 1066-1075.
30. Emmerson B. T. The management of gout / B. T. Emmerson // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - Vol. 334. - P. 445-451.
31. Enomoto A. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels / A. Enomoto, H. Kimura, A. Chairoungdua [et al.] // *Nature.* - 2002. - Vol. 417. - P. 447-452.
32. Facchini F. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration / F. Facchini, Y. D. Chen, C. B. Hollenbeck, G. M. Reaven // *J. A. M. A.* - 1991. - Vol. 266. - P. 3008-3011.
33. Falasca G. F. Metabolic diseases: gout / G. F. Falasca // *Clin. Dermatol.* - 2006. - Vol. 24. - P. 498-508.
34. Fam A. G. Gout, diet, and the insulin resistance syndrome / A. G. Fam // *J. Rheumatol.* - 2002. - Vol. 29. - P. 1350-1355.
35. Fang J. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992: National Health and Nutrition Examination Survey / J. Fang, M. H. Alderman // *J. A. M. A.* - 2000. - Vol. 283. - P. 2404-2410.
36. Feig D. I. Uric acid and cardiovascular risk / D. I. Feig, D.-H. Kang, R. J. Johnson // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359(17). - P. 1811-1821.
37. Freedman D. S. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study / D. S. Freedman, D. F. Williamson, E. W. Gunter, T. Byers // *Am. J. Epidemiol.* - 1995. - Vol. 141. - P. 637-644.
38. Gaffo A. L. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? / A. L. Gaffo, N. L. Edwards, K. G. Saag // *Arthritis Research and Therapy.* - 2009. - , Vol. 11. - P. 240.
39. Hak A. E. Lifestyle and gout / A. E. Hak, H. K. Choi // *Curr. Opin. Rheumatol.* - 2008. - Vol. 20. - P. 179-186.
40. Hagos Y. Human renal organic anion transporter 4 operates as an asymmetric urate transporter / Y. Hagos, D. Stein, B. Ugele [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2007. - Vol. 18. - P. 430-439.
41. Harrold L. R. Sex differences in gout epidemiology evaluation and treatment / L. R. Harrold, R. A. Yood, T. R. Mikuls [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* - 2006. - Vol. 65. - P. 1368-1372.
42. Harrold L. R. Validity of gout diagnoses in administrative data / L. R. Harrold, K. G. Saag, R. A. Yood [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2007. - Vol. 57. - P. 103-108.
43. Hediger M. A. Molecular physiology of urate transport / M. A. Hediger, R. J. Johnson, H. Miyazaki, H. Endou // *Physiology (Bethesda).* - 2005. - Vol. 20. - P. 125-133.
44. Heinig M. Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome / M. Heinig, R. J. Johnson // *Cleve Clin. J. Med.* - 2006. - Vol. 73. - P. 1059-1064.
45. Hochberg M. C. Racial differences in the incidence of gout: The role of hypertension / M. C. Hochberg, J. Thomas, D. J. Thomas [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 1995. - Vol. 38. - P. 628-632.
46. Hoiegggen A. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study / A. Hoiegggen, M. H. Alderman, S. E. Kjeldsen [et al.], LIFE Study Group // *Kidney Int.* - 2004. - Vol. 65. - P. 1041-1049.
47. Hoskison T. K. Advances in the management of gout and hyperuricaemia / T. K. Hoskison, R. L. Wortmann // *Scand. J. Rheumatol.* - 2006. - Vol. 35. - P. 251-260.
48. Hsu S. P. Serum uric acid levels show a 'J-shaped' association with all-cause mortality in haemodialysis patients / S. P. Hsu, M. F. Pai, Y. S. Peng [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2004. - Vol. 19. - P. 457-462.
49. Hu M. Febuxostat in the management of hyperuricemia and chronic gout: a review / M. Hu, B. Tomlinson // *Therapeutics and Clinical Risk Management.* - 2008. - Vol. 4. - P. 1209-1220.
50. Huen S. C. Adverse metabolic side effects of thiazides: implications for patients with calcium nephrolithiasis / S. C. Huen, D. S. Goldfarb // *J. Urol.* - 2007. - Vol. 177. - P. 1238-1243.
51. Hung S. I. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol / S. I. Hung, W. H. Chung, L. B. Liou [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* - 2005. - Vol. 102. - P. 4134-4139.
52. Hunsicker L. G. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study / L. G. Hunsicker, S. Adler, A. Caggiula [et al.] // *Kidney Int.* - 1997. - Vol. 51. - P. 1908-1919.
53. Ichida K. Urate transport via human PAH transporter hOAT1 and its gene structure / K. Ichida, M. Hosoyamada, H. Kimura [et al.] // *Kidney Int.* - 2003. - Vol. 63. - P. 143-155.
54. Ifudu O. Gouty arthritis in end-stage renal disease: Clinical course and rarity of new cases / O. Ifudu, C. C. Tan, A. L. Dulin [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* - 1994. - Vol. 23. - P. 347-351.
55. Iseki K. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort / K. Iseki, Y. Ikemiya, T. Inoue [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* - 2004. - Vol. 44. - P. 642-650.
56. Iseki K. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects / K. Iseki, S. Oshiro, M. Tozawa [et al.] // *Hypertens. Res.* - 2001. - Vol. 24. - P. 691-697.
57. Janssens H. J. Gout, just a nasty event or a cardiovascular signal? A study from primary care / H. J. Janssens, E. H. van de Lisonk, H. Bor [et al.] // *Fam. Pract.* - 2003. - Vol. 20. - P. 413-416.

58. Kanbay M. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions / M. Kanbay, A. Ozkara, Y. Selcoki [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* - 2007. - Vol. 39. - P. 1227–1233.
59. Kang D. H. A role for uric acid in the progression of renal disease / D. H. Kang, T. Nakagawa, L. Feng [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2002. - Vol. 13. - P. 2888–2897.
60. Kang D. H. Uric acid and chronic renal disease: Possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease / D. H. Kang, T. Nakagawa // *Semin. Nephrol.* - 2005. - Vol. 25. - P. 43–49.
61. Kim K. Y. A literature review of the epidemiology and treatment of acute gout / K. Y. Kim, R. H. Schumacher, E. Hunsche [et al.] // *Clin. Ther.* - 2003. - Vol. 25. - P. 1593–1617.
62. Kimmel P. L. Immunologic function and survival in hemodialysis patients / P. L. Kimmel, T. M. Phillips, S. J. Simmens [et al.] // *Kidney Int.* - 1998. - Vol. 54. - P. 236–244.
63. Kleinman N. L. The impact of gout on work absence and productivity / N. L. Kleinman, R. A. Brook, P.A. Patel [et al.] // *Value Health.* - 2007. - Vol. 10. - P. 231–237.
64. Krishnan E. Gout and the risk of acute myocardial infarction / E. Krishnan, J. F. Baker, D. E. Furst [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2006. - Vol. 54. - P. 2688–2696.
65. Lakka H. M. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men / H. M. Lakka, D. E. Laaksonen, T. A. Lakka [et al.] // *J. A. M. A.* - 2002. - Vol. 288. - P. 2709–2716.
66. Lally E. V. The clinical spectrum of gouty arthritis in women / E. V. Lally, G. Ho, S. R. Kaplan // *Arch. Intern. Med.* - 1986. - Vol. 146. - P. 2221–2225.
67. Lee J. E. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension / J. E. Lee, Y. G. Kim, Y. H. Choi [et al.] // *Hypertension.* - 2006. - Vol. 47. - P. 962–967.
68. Lehto S. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus / S. Lehto, L. Niskanen, T. Ronnema, M. Laakso // *Stroke.* - 1998. - Vol. 29. - P. 635–639.
69. Lin K. C. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen / K. C. Lin, H. Y. Lin, P. Chou // *J. Rheumatol.* - 2000. - Vol. 27. - P. 1045–1050.
70. Li-Yu J. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? / J. Li-Yu, G. Clayburne, M. Sieck [et al.] // *J. Rheumatol.* - 2001. - Vol. 28. - P. 577–580.
71. Mazzali M. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism / M. Mazzali, J. Hughes, Y. G. Kim [et al.] // *Hypertension.* - 2001. - Vol. 38. - P. 1101–1106.
72. Mazzali M. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood-pressure independent mechanism / M. Mazzali, J. Kanellis, L. Han [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* - 2002. - Vol. 282. - P. F991–F997.
73. Modan M. Elevated serum uric acid: A facet of hyperinsulinemia / M. Modan, H. Halkin, A. Karasik, A. Lusky // *Diabetologia.* - 1987. - Vol. 30. - P. 713–718.
74. Moriarty J. T. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / J. T. Moriarty, A. R. Folsom, C. Iribarren [et al.] // *Ann. Epidemiol.* - 2000. - Vol. 10. - P. 136–143.
75. Muscelli E. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension / E. Muscelli, A. Natali, S. Bianchi [et al.] // *Am. J. Hypertens.* - 1996. - Vol. 9. - P. 746–752.
76. Mustard J. F. Thrombosis / J. F. Mustard, H. C. Rowsell, E. A. Murphy // *Am. J. Med. Sci.* - 1964. - Vol. 248. - P. 469–496.
77. Nakagawa T. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat / T. Nakagawa, M. Mazzali, D. H. Kang [et al.] // *Am. J. Nephrol.* - 2003. - Vol. 23. - P. 2–7.
78. Navaneethan S. D. Associations of serum uric acid with cardiovascular events and mortality in moderate chronic kidney disease / S. D. Navaneethan, S. Beddhu // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2009. - Vol. 24. - P. 1260–1266.
79. Netea M. G. The role of hyperuricemia in the increased cytokine production after lipopolysaccharide challenge in neutropenic mice / M. G. Netea, B. J. Kullberg, W. L. Blok [et al.] // *Blood.* - 1997. - Vol. 89. - P. 577–582.
80. Newland H. Hyperuricemia in coronary, cerebral, and peripheral arterial disease: An explanation / H. Newland // *Med. Hypotheses.* - 1975. - Vol. 1. - P. 152–155.
81. Niskanen L. K. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: A prospective cohort study / L. K. Niskanen, D. E. Laaksonen, K. Nyssonen [et al.] // *Arch. Intern. Med.* - 2004. - Vol. 164. - P. 1546–1551.
82. Obermayr R. P. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease / R. P. Obermayr, C. Temml, G. Gutjahr [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2008. - Vol. 19. - P. 2407–2413.
83. Obermayr R. P. Predictors of new-onset decline in kidney function in a general middle-European population / R. P. Obermayr, C. Temml, M. Knechtelsdorfer [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2008. - Vol. 23. - P. 1265–1273.
84. Ohno I. Familial juvenile gouty nephropathy: Exclusion of 16p12 from the candidate locus / I. Ohno, K. Ichida, H. Okabe [et al.] // *Nephron.* - 2002. - Vol. 92. - P. 573–575.
85. Ohno I. Frequency of gouty arthritis in patients with end-stage renal disease in Japan / I. Ohno, K. Ichida, H. Okabe [et al.] // *Intern. Med.* - 2005. - Vol. 44. - P. 706–709.
86. Qureshi A. R. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients / A. R. Qureshi, A. Alvestrand, J. C. Divino-Filho [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2002. - Vol. 13 [Suppl 1]. - P. S28–S36.
87. Reunanen A. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular mortality / A. Reunanen, H. Takkenen,

- P. Knekt, A. Aronmaa // *Acta Med. Scand.* - 1982. - Vol. Suppl 668. - P. 49–59.
88. Roddy E. The changing epidemiology of gout / E. Roddy, W. Zhang, M. Doherty // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* - 2007. - Vol. 3. - P. 443–449.
89. Rosolowsky E. T. High-normal serum uric acid is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes / E. T. Rosolowsky, L. H. Ficociello, N. J. Maselli [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2008. - Vol. 3. - P. 706–713.
90. Rudichenko V. M. Paradoxical arginine vasopressin-induced renal vasodilation is mediated by nitric oxide / V. M. Rudichenko, W. H. Beierwaltes // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 1993. - Vol. 4. - P. 568.
91. Ruilope L. M. Hyperuricemia and renal function / L. M. Ruilope, J. Garcia-Puig // *Curr. Hypertens. Rep.* - 2001. - Vol. 3. - P. 197–202.
92. Sanchez-Lozada L. G. Effect of febuxostat on the progression of renal disease in 5/6 nephrectomy rats with and without hyperuricemia / L. G. Sanchez-Lozada, E. Tapia, V. Soto [et al.] // *Nephron Physiol.* - 2008. - Vol. 108. - P. 69–78.
93. Sanchez-Lozada L. G. Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia / L. G. Sanchez-Lozada, E. Tapia, R. Lopez-Molina [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* - 2007. - Vol. 292. - P. F1238–F1244.
94. Sanchez-Lozada L. G. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats / L. G. Sanchez-Lozada, E. Tapia, C. Avila-Casado [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* - 2002. - Vol. 283. - P. F1105–F1110.
95. Sanchez-Lozada L. G. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats / L. G. Sanchez-Lozada, E. Tapia, J. Santamaria [et al.] // *Kidney Int.* - 2005. - Vol. 67. - P. 237–247.
96. Sanchez-Lozada L. G. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia / L. G. Sanchez-Lozada, V. Soto, E. Tapia [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* - 2008. - Vol. 295. - P. F1134–F1141.
97. Sanchez-Lozada L. G. Treatment with the xanthine oxidase inhibitor febuxostat lowers uric acid and alleviates systemic and glomerular hypertension in experimental hyperuricemia / L. G. Sanchez-Lozada, E. Tapia, V. Soto [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2008. - Vol. 23. - P. 1179–1185.
98. Sato M. Involvement of uric acid transporters in alteration of serum uric acid level by angiotensin II receptor blockers / M. Sato, T. Iwanaga, H. Mamada [et al.] // *Pharm. Res.* - 2008. - Vol. 25. - P. 639–646.
99. Schlesinger N. Management of acute and chronic gouty arthritis: present state-of-the-art / N. Schlesinger // *Drugs.* - 2004. - Vol. 64. - P. 2399–2416.
100. Schretlen D. J. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults / D. J. Schretlen, A. B. Inscore, T. D. Vannorsdall [et al.] // *Neurology.* - 2007. - Vol. 69. - P. 1418–1423.
101. Shi Y. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells / Y. Shi, J. E. Evans, K. L. Rock // *Nature.* - 2003. - Vol. 425. - P. 516–521.
102. Siu Y. P. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level / Y. P. Siu, K. T. Leung, M. K. Tong, T. H. Kwan // *Am. J. Kidney Dis.* - 2006. - Vol. 47. - P. 51–59.
103. Slot O. Hyperuricemia / O. Slot // *Ugeskr Laeger.* - 1994. - Vol. 156. - P. 2396–2401.
104. Spiegel D. M. Factors associated with mortality in patients new to haemodialysis / D. M. Spiegel, P. Raggi, G. Smits, G. A. Block // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2007. - Vol. 22. - P. 3568–3572.
105. Suliman M. E. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD / M. E. Suliman, R. J. Johnson, E. Garcia-Lopez [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* - 2006. - Vol. 48. - P. 761–771.
106. Talaat K. M. The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease / K. M. Talaat, A. R. El-Sheikh // *Am. J. Nephrol.* - 2007. - Vol. 27. - P. 435–440.
107. Teng G. G. Pathophysiology, clinical presentation and treatment of gout / G. G. Teng, R. Nair, K. G. Saag // *Drugs.* - 2006. - Vol. 66. - P. 1547–63.
108. Terkeltaub R. Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics / R. Terkeltaub, D. A. Bushinsky, M. A. Becker // *Arthritis Res. Ther.* - 2006. - Vol. 8 (Suppl. 1). - P. S4.
109. Terkeltaub R. A. Clinical practice, gout / R. A. Terkeltaub // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 349. - P. 1647–1655.
110. Terkeltaub R. A. Pathogenesis and treatment of crystal-induced inflammation / R. A. Terkeltaub // *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*, 14th Ed., edited by W.J. Koopman, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. - 2001. - P. 2329–2347.
111. Tomita M. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers / M. Tomita, S. Mizuno, H. Yamanaka [et al.] // *J. Epidemiol.* - 2000. - Vol. 10. - P. 403–409.
112. Trinchieri A. Epidemiology of urolithiasis: an update / A. Trinchieri // *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism.* - 2008. - Vol. 5. - P. 101–106.
113. Tomlinson B. Febuxostat (Teijin/Ipsen/TAP) / B. Tomlinson // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* - 2005. - Vol. 6. - P. 1168–1178.
114. United States Renal Data System [Електронний ресурс] // Режим доступу: http://www.usrds.org/reference_2004.htm.
115. Van Aobel R. A. Human organic anion transporter MRP4 (ABCC4) is an efflux pump for the purine end metabolite urate with multiple allosteric substrate binding sites / R. A. Van Aobel, P. H. Smeets, J. J. van den Heuvel, F. G. Russel // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* - 2005. - Vol. 288. - P. F327–F333.

116. Van Aubel R. A. The MRP4/ABCC4 gene encodes a novel apical organic anion transporter in human kidney proximal tubules: putative efflux pump for urinary cAMP and cGMP / R. A. Van Aubel, P. H. Smeets, J. G. Peters [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2002. - Vol. 13. - P. 595-603.
117. Vuorinen-Markkola H. Hyperuricemia and insulin resistance / H. Vuorinen-Markkola, H. Yki-Jarvinen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1994. - Vol. 78. - P. 25-29.
118. Wannamethee S. G. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events / S. G. Wannamethee, A. G. Shaper, P. H. Whincup // *Heart.* - 1997. - Vol. 78. - P. 147-153.
119. Watanabe S. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt sensitivity / S. Watanabe, D. H. Kang, L. Feng [et al.] // *Hypertension.* - 2002. - Vol. 40. - P. 355-360.
120. Wheeler J. G. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis / J. G. Wheeler, K. D. Juszwishin, G. Eiriksdottir [et al.] // *PLoS Med.* - 2005. - Vol. 2. - P. e76.
121. Wortmann R. L. Gout and hyperuricemia / R.L. Wortmann // *Curr. Opin. Rheumatol.* - 2002. - Vol. 14. - P. 281-286.
122. Wortmann R. L. Recent advances in the management of gout and hyperuricemia / R. L. Wortmann // *Curr. Opin. Rheumatol.* - 2005. - Vol. 17. - P. 319-324.
123. Yeun J. Y. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients / J. Y. Yeun, R. A. Levine, V. Mantadilok, G.A. Kaysen // *Am. J. Kidney Dis.* - 2000. - Vol. 35. - P. 469-476.
124. Yu K. H. Younger age of onset of gout in Taiwan / K. H. Yu, S. F. Luo // *Rheumatology.* - 2003. - Vol. 42. - P. 166-170.
125. Yu T. F. Study of the paradoxical effects of salicylate in low, intermediate and high dosage on the renal mechanisms for excretion of urate in man / T. F. Yu, A. B. Gutman // *J. Clin. Invest.* - 1959. - Vol. 38. - P. 1298-1315.
126. Zavaroni I. Changes in insulin, and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricemia / I. Zavaroni, S. Mazza, M. Fantuzzi [et al.] // *J. Intern. Med.* - 1993. - Vol. 234. - P. 25-30.

Надійшла до редакції 22.02.11

Прийнята до друку 25.03.11