Гиперурикемия и проблема хронической болезни почек

А.В. ЩЕРБАК[1], Л.В. КОЗЛОВСКАЯ[1, 2], И.Н. БОБКОВА[1], И.М. БАЛКАРОВ[2], М.В. ЛЕБЕДЕВА[2], Т.Ю. СТАХОВА[2]

[1]Отдел нефрологии НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, [2]кафедра терапии и профессиональных болезней медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Hyperuricemia and the problem of chronic kidney disease

A.V. SHCHERBAK[1], L.V. KOZLOVSKAYA[1, 2], I.N. BOBKOVA[1], I.M. BALKAROV[2], M.V. LEBEDEVA[2], T.YU. STAKHOVA[2]

[1]Department of Nephrology, Research Institute of Uronephrology and Human Reproductive Health; [2]Department of Therapy and Occupational Diseases, Faculty of Medical Prophylaxis, I.M. Sechenov First Moscow Medical University, Ministry of Health of Russia

Аннотация

Представлен обзор литературы, освещающей роль гиперурикемии как фактора риска развития хронической болезни почек и одного из факторов прогрессирования существующего заболевания почек. Приведены эпидемиологические сведения о взаимосвязи гиперурикемии и поражения почек. Рассмотрены механизмы повреждающего действия мочевой кислоты на почечную ткань, полученные в эксперименте и клинических условиях. Определены основные направления коррекции гиперурикемии и место этой терапии в общей стратегии нефропротекции.

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, хроническая болезнь почек, тубулоинтерстициальный фиброз, эпителиально-мезенхимальная трансдифференциация.

The paper reviews the literature on the role of hyperuricemia as a risk factor for chronic kidney disease and as one of the factors for the progression of existing kidney disease. It gives epidemiological information on a relationship between hyperuricemia and kidney lesion. The mechanisms for the damaging action of uric acid on kidney tissue, which have experimentally and clinically observed, are considered. The main areas of hyperuricemia correction and its place in the total nephroprotection strategy are defined.

Key words: hyperuricemia, gout, chronic kidney disease, tubulointerstitial fibrosis, epithelial-mesenchymal transdifferentiation.

АГ — артериальная гипертония
ГУ — гиперурикемия
ДИ — доверительный интервал
ДЭ — дисфункция эндотелия
ЗЭВЗ — зависимая от эндотелия вазодилатация
МАУ — микроальбуминурия
МК — мочевая кислота
Мфб — миофибробласт
ОР — относительный риск
ОШ — отношение шансов
СД — сахарный диабет
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ССО — сердечно-сосудистые осложнения
ХБП — хроническая болезнь почек
ЭндМТ — эндотелиально-мезенхимальная трансдифференциация
ЭпитМТ — эпителиально-мезенхимальная трансдифференциация
MCP-1 — белок-хемоаттрактант моноцитов 1-го типа
TGF-β1 — трансформирующий β-фактор роста 1-го типа
α-SMA — гладкомышечный α-актин

Спектр заболеваний, лежащих в основе развития хронической болезни почек (ХБП) и приводящих к хронической почечной недостаточности, широк. Несмотря на то что первичные причины многих из них остаются нераскрытыми, все большее число исследователей этой проблемы акцентируют свое внимание на вторичных факторах прогрессирования ХБП. Предполагают, что именно вторичные факторы, вне зависимости от формы предсуществующего заболевания почек, в значительной степени определяют темпы прогрессирования ХБП. Наряду с общеизвестными и достаточно широко изученными факторами прогрессирования, такими как системная и внутрипочечная гипертония, гломерулярная гипертрофия, гиперлипидемия, нарушения гемокоагуляции, метаболизма простагландинов и др. [1, 2], возрастает интерес к изучению среди них роли мочевой кислоты (МК) [3, 4]. Приоритет в этом вопросе принадлежит отечественной школе нефрологов, основоположник которой Е.М. Тареев один из первых описал в 1929 г. в монографии «Анемия брайтиков» случай подагрического интерстициального нефрита. Обсуждая концепцию поражения почек при длительной гиперурикемии (ГУ) и подагре, автор делал акцент на вторичном его характере: «...почки

Сведения об авторах:

Козловская Лидия Владимировна — д.м.н., проф. каф. терапии и профессиональных болезней медико-профилактического фак., в.н.с. отд. нефрологии НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека

Бобкова Ирина Николаевна — д.м.н., зав. отд. нефрологии НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека; e-mail: irbo.mma@mail.ru

Балкаров Игорь Михайлович — к.м.н., доц. каф. терапии и профессиональных болезней медико-профилактического фак.; e-mail: balkarov@inbox.ru

Лебедева Марина Валерьевна — к.м.н., доц. каф. терапии и профессиональных болезней медико-профилактического фак.; e-mail: marinaamica@mail.ru

Стахова Татьяна Юрьевна — асп. каф. терапии и профессиональных болезней медико-профилактического фак.; e-mail: tstakhova@mail.ru

Контактная информация:

Щербак Анна Владимировна — к.м.н., с.н.с. отд. нефрологии НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека; тел.: +7(916)834-2862; e-mail: annard@yandex.ru

поражаются при подагре вторично вследствие развития гипертонической болезни и атеросклероза» (Е.М. Тареев, Внутренние болезни, 1951 г.). Эти идеи получили дальнейшее развитие в многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях, выполненных в России [5—8] и в мире. Стало очевидно, что первично развившаяся ГУ/гиперурикозурия может вызывать разные формы поражения почек (нефролитиаз, острая мочекислая блокада, тубулоинтерстициальный нефрит). В то же время нарушения обмена МК, возникающие вторично при ХБП и оказывающие повреждающее действие на почки (механизмы которого частично расшифрованы), могут быть одним из неиммунных факторов, способствующих прогрессированию ХБП любой природы. Распространенность ГУ в популяции, по данным разных авторов, варьирует от 5—8% (в Европе) до 25 % в отдельных регионах Китая и Японии [9]. Среди лиц, страдающих ХБП, этот показатель существенно возрастает (с 24% среди пациентов с ХБП II—III стадии до 80% среди больных после трансплантации почки) [10, 11]. Самостоятельная роль МК в развитии ХБП и связанных с ней осложнений подтверждена результатами эпидемиологических исследований, выявивших ассоциацию ГУ с сердечно-сосудистыми заболеваниями, артериальной гипертонией (АГ), сахарным диабетом (СД), ожирением [12]. В ряде эпидемиологических исследований установлено значение ГУ в развитии ХБП и у лиц с изначально нормальной функцией почек (без предшествовавшего заболевания почек) [13—15].

Результаты 2 когортных исследований, суммарно включающих 13 388 человек, прослеженных в течение 9 лет, были проанализированы D. Weiner и соавт. Выявлено, что повышение уровня МК в сыворотке крови на каждый 1 мг/дл ассоциировалось с увеличением риска развития ХБП: отношение шансов (ОШ) 1,07 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 1,01 до 1,14 и ОШ 1,11 при 95% ДИ от 1,02 до 1,21 для скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровня креатинина в сыворотке крови соответственно [13].

В другом исследовании, включившем 22 000 здоровых лиц, проведен анализ развития ХБП в зависимости от наличия умеренной и тяжелой степени ГУ — 7—8,9 мг/дл (416—529 ммоль/л) и более 9 мг/дл (более 535 ммоль/л). При многофакторном анализе риск развития ХБП был высок как у лиц с умеренно повышенным уровнем МК в крови, так и с тяжелой степенью ГУ (ОШ 1,26 при 95% ДИ от 1,02 до 1,55 и ОШ 1,63 при 95% ДИ от 1,18 до 2,27 соответственно) [14].

При многофакторном анализе рисков (возраст, пол, масса тела, уровни МК, глюкозы, общего холестерина и триглицеридов в крови, среднее артериальное давление и коэффициент альбумин/креатинин в моче) у 900 здоровых волонтеров выявлена значимая связь между уровнем МК и риском снижения СКФ через 59 мес наблюдения (скорригированный относительный риск — ОР 1,28 при 95% ДИ от 1,12 до 1,48 для каждого 1 мг/дл повышения уровня МК в крови) [15].

При изучении ГУ как фактора риска развития диабетической нефропатии у пациентов с СД 2-го типа (средняя длительность наблюдения 18,1 года) выявлено, что исходный уровень МК в крови являлся предиктором развития персистирующей протеинурии (ОР 2,37 для каждых 100 ммоль/л, или1,7 мг/дл, повышения уровня МК в крови; p=0,04) [16].

В недавно представленном систематическом обзоре с метаанализом когортных исследований, проведенных в период с 1948 по 2011 г., доказана роль ГУ как независимого фактора риска развития *de novo* нефропатии в трансплантированной почке (ОР 1,65 при 95%ДИ от 1,02 до 2,65) и потери трансплантата (ОР 2,01 при 95% ДИ от 1,39 до 2,94), причем влияние ГУ зависело от дозы. Раннее появление ГУ (через 1 год после трансплантации) и более длительное воздействие ее на почечную ткань наряду с выраженностью ГУ (умеренной и тяжелой степени) высоко коррелировали с нарушением функции трансплантата [17].

Если приведенные выше факты позволяют сделать вывод о том, что ГУ является одним из значимых факторов риска развития ХБП, то в отношении влияния МК на прогрессирование поражения почек и смертность пациентов с ХБП результаты эпидемиологических исследований неоднозначны [18—20]. Однако на основании многих из них с высокой долей достоверности можно считать, что ГУ является одним из факторов риска смерти пациентов с ХБП [21—23], в первую очередь как и в общей популяции, от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [24].

В проведенном в 2012 г. метаанализе когортных исследований (за период с 1966 по 2010 г., в том числе 11, посвященных риску возникновения, и 10 — риску прогрессирования поражения почек) выявлены взаимосвязи ГУ с формированием и/или прогрессированием поражения почек. На основании результатов метаанализа авторами сделан вывод о важной роли ГУ как независимого фактора формирования (ОР 1,49 при 95% ДИ от 1,27 до 1,75) и прогрессирования (ОР 1,35 при 95% ДИ от 1,12 до 1,63) поражения почек. Кроме того, ГУ обусловливала повышение общей и сердечно-сосудистой смертности пациентов с ХБП (ОР 1,67 при 95% ДИ от 1,29 до 2,16) [25]. Причинами подобного влияния ГУ могут служить развитие или усугубление АГ, а также оксидантный стресс и, как следствие, дисфункция эндотелия (ДЭ) [26—28].

Анализ взаимосвязи прогрессирования ХБП и ГУ затруднен большим количеством сопутствующих факторов, способствующих прогрессированию почечной недостаточности у больных ХБП. Роль МК как фактора прогрессирования не бесспорна. Многие исследователи отводят ей только дополнительное значение к основным факторам, влияющим на течение ХБП и сердечно-сосудистую смерть, — АГ, инсулинорезистентность, избыточная масса тела, гиперлипидемия [18, 19].

Одной из причин, затрудняющих достоверную оценку влияния уровня МК в крови на прогрессирование ХБП, была низкая частота морфологического подтверждения уратного повреждения почек из-за отсутствия четких показаний к биопсии почки у больных с уратным дисметаболизмом в стандартной практике.

В результате существенно снизился энтузиазм по поводу назначения аллопуринола и применения других методов коррекции уровня МК при бессимптомной ГУ, например в США. В то же время в Японии медикаментозное снижение урикемии включено в стандарты лечения пациентов с АГ и сопутствующей ГУ даже без клинических проявлений (суставной подагры, нефролитиаза, хронического уратного тубулоинтерстициального нефрита) [29]. Между тем изучение морфологических изменений в почке, связанных с уратным дисметаболизмом, может иметь большое значение для углубленной оценки ассоциированного поражения почек и оптимизации методов лечения.

Несмотря на то что все большее количество исследований, публикуемых в последние годы и выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины, обосновывают связь ГУ с ХБП, остаются неясными конкретные механизмы реализации повреждающего действия МК в органах и тканях. Накоплено достаточное количество свидетельств того, что МК является фактором воспаления: кристаллы моноурата натрия вызывают каскад воспалительных реакций в суставах при подагре [30] и воспаление в других тканях, в первую очередь в тубулоинтерстиции почек [31, 32].

Определяющий вклад в развитие и прогрессирование интерстициального поражения вносит Т-клеточная и макрофагальная инфильтрация. Выделение этими иммунокомпетентными клетками провоспалительных и профиброгенных медиаторов (хемокинов и цитокинов) вызывает инициацию и поддержание воспаления и фиброза, в том числе опосредованно через активацию эффекторных клеток, продуцирующих матрикс, таких как тубулоциты и фибробласты. У крыс с экспериментальной ГУ МК вызывает усиление экспрессии канальцевыми клетками фибронектина через активацию сигнальной системы NF-$\varkappa$B [33, 34].

Эти результаты были подтверждены Yang Zhou и соавт. [32] при исследовании ткани почки крыс с интраперитонеальным введением МК: миграция и инфильтрация тубулоинтерстициальной ткани активированными Т-клетками и макрофагами сопровождались выделением ими RANTES (Regulated on activation, normal T-cells expressed and secreted) — хемоаттрактанта для моноцитов и Т-клеток фенотипа CD4/CD45R0, белка-хемоаттрактанта моноцитов 1-го типа (MCP-1), трансформирующего β-фактора роста 1-го типа (TGF-β_1). Авторы установили, что экспрессия этих провоспалительных и профиброгенных цитокинов в ответ на воздействие МК происходит, главным образом, через активацию внутриклеточной сигнальной системы NF-ϰB.

Результаты последних исследований свидетельствуют о влиянии ГУ на степень экспрессии TGF-β_1 в тубулоинтерстиции почки и значении индуцированного им тубулоинтерстициального фиброза в прогрессировании поражения почек в целом. Так, в исследовании S. Kim и соавт. [35] на модели СД 2-го типа у крыс показано, что длительное воздействие ГУ способствует экспрессии TGF-β_1 с усилением фиброзных изменений в тубулоинтерстиции почек. Применение аллопуринола способствовало замедлению прогрессирования поражения почек, что выражалось в отсутствии нарастания альбуминурии и снижении активации TGF-β_1 в канальцевых клетках и сопровождалось увеличением экспрессии тубулоцитами Е-катгерина, уменьшением продукции ими виментина и гладкомышечного α-актина (α-SMA), свидетельствуя о замедлении трансдифференциации этих клеток в миофибробласты (Мфб) — главные «продуценты» фиброза в ткани почек. Данное исследование впервые позволило на примере нефропатии, обусловленной СД 2-го типа, оценить влияние терапии, снижающей уровень МК, на профиброгенные процессы в ткани почек [35].

Способность МК прямо вызывать эпителиально-мезенхимальную трансдифференциацию (ЭпитМТ) клеток почечных канальцев подтверждена в эксперименте у крыс с ГУ. Под влиянием МК менялся фенотип тубулярных эпителиоцитов: снижалась экспрессия эпителиального маркера Е-катгерина, а синтез α-SMA — мезенхимального маркера повышался к 4-й неделе эксперимента еще до развития существенного тубулоинтерстициального фиброза, свидетельствуя о трансформации эпителиоцитов в активированные Мфб. По действием аллопуринола сокращались вызванные МК накопления Мфб в ткани почки, замедляя формирование тубулоинтерстициального фиброза уже к 6-й неделе эксперимента. В культуре эпителиальных канальцевых клеток у крыс показано, что непосредственно под влиянием МК увеличивается деградация и снижается экспрессия Е-катгерина, приводя к разрушению межклеточных контактов и нарушению полярности эпителиальных клеток. По мнению авторов, это является пусковым механизмом ЭпитМТ [33].

В ткани почек человека 90% профильтрованной МК реабсорбируется с участием транспортных систем, локализованных в апикальных мембранах проксимальных канальцев, среди которых одной из наиболее изученных является транспортная система URAT-1. Последние исследования свидетельствуют о повышенной активации этой системы под воздействием МК [36].

Гиперурикозурия, сопровождающая ГУ, способствует увеличению концентрации МК в цитоплазме клеток проксимальных канальцев с усилением ее повреждающего действия через активацию транспортной системы URAT-1. Так, активация транспортной системы URAT-1 усиливает, а блокада пробенецидом тормозит экспрессию RANTES, MCP-1, TGF-β_1 в ответ на воздействие МК. Однако блокада URAT-1 не вызывает полное прекращение поступление МК в клетку. По-видимому, имеются и другие транспортные системы, обеспечивающие поступление МК в клетку. В то же время не вызывает сомнений, что состояние транспортных систем, их активация или блокада, в том числе обусловленные генетическими факторами [37], играют важную роль в процессах воспаления и повреждения канальцевых структур почек при ГУ.

В более ранних работах, посвященных механизмам повреждающего действия на тканевые структуры почки МК, изучена индуцированная ей ДЭ [38—40]. ГУ способствует как генерализованной, так и локально-почечной ДЭ. Предполагают, что ДЭ, индуцированная ГУ и сопряженная с ней эндотелиально-мезенхимальная трансдифференциация (ЭндМТ), лежат в основе развития кардиоренального синдрома у больных ХБП [38, 41, 42]. Экспериментальные данные, результаты проспективных и плацебо-контролируемых исследований показали, что МК обладает способностью инициировать и поддерживать ДЭ опосредованно через NO-синтазу [39, 43], а также стимулировать пролиферацию гладких мышечных клеток как в системном сосудистом русле, так и в почечных сосудах [39].

M. Kanbay и соавт. [44] установили, что при применении аллопуринола в дозе 300 мг/сут в течение 4 мес у пациентов с ГУ и АГ происходит достоверное уменьшение проявлений ДЭ, оцененной с помощью теста с зависимой от эндотелия вазодилатации (ЗЭВЗ). Это улучшение оказалось достоверным по сравнению контрольной группой, получавшей стандартную антигипертензивную терапию (p=0,003). Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа указывали на достоверную независимую взаимосвязь между ГУ и ЗЭВЗ как до, так и после лечения (β=−0,55; p=0,03 и β=−0,40; p=0,024) [44].

В эксперименте также показано, что МК прямо стимулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [39], а через активацию ангиотензина II может участвовать в генезе почечной АГ, усугублять ДЭ и ЭндМТ и процессы образования фиброза тубулоинтерстиция при ХБП [41].

В настоящее время для оценки ДЭ и в целом поражения почек широко применяется определения микроальбуминурии (МАУ) [45—47]. МАУ достоверно чаще выявлялась у пациентов с ГУ и коррелировала с признаками ДЭ [27].

У пациентов с АГ, ассоциированной с ГУ, выявлена высокая и достоверная корреляция между урикемией и выраженностью альбуминурии (r=0,898; p<0,001), урикемией и концентрацией в плазме крови эндотелина-1 — показателя генерализованной ДЭ (r=0,864; p<0,001) [27].

На основании результатов многофакторного анализа и множественного линейного регрессионного анализа выявлено, что МАУ достоверно ассоциировалась с высоким уровнем МК (более 7 мг/дл у мужчин и более 6 мг/дл у женщин; p<0,01), при этом ГУ была независимым фактором риска повышения МАУ (коэфф. 4,8; p=0,033) [48].

В связи с этим возможно применение МАУ в диагностике поражения почек, индуцированном ГУ, и в оценке адекватности нефропротективной терапии [27, 46, 48].

При обследовании 113 пациентов с ХБП (исходная СКФ 40,6±11,3 мл/мин на 1,73 м^2, средний уровень МК в крови 7,9±2,1мг/дл) показано, что коррекция ГУ аллопуринолом может замедлить прогрессирование ХБП. Через 24 мес наблюдения снижение СКФ было значительно менее выражено в группе пациентов, получавших аллопуринол в дозе 100 мг/сут, по сравнению с контрольной группой, в которой лечение ГУ не проводилось (p=0,018) [49].

В метаанализе, выполненном в 2011 г. и включающем 735 пациентов, получены убедительные данные, свидетельствующие о влиянии лечения, снижающего уровень МК в крови, на прогрессирование поражения почек. Снижение урикемии на фоне лечения аллопуринолом у пациентов с ХБП способствует повышению СКФ и снижению уровня креатинина в крови (p<0,05) [50].

Среди механизмов благоприятного воздействия аллопуринола на прогрессирование ХБП, помимо снижения уровня МК и торможения процессов фиброзирования в тубулоинтерстиции почки, рассматривают также способность препарата воздействовать на ДЭ [28, 51]. Блокируя ксантиноксидазу, аллопуринол предотвращает индукцию окислительного стресса, обрывая дальнейший каскад воспалительных и профиброгенных реакций [52]. Уменьшение проявлений ДЭ у пациентов, получающих аллопуринол, сопровождается снижением риска развития ССО [53, 54]. Благоприятное влияние на функцию эндотелия оказывает также другой препарат, снижающий уровень МК крови, но не являющийся ингибитором ксантиноксидазы — бензомарон [55].

Вызывает интерес изучение других лекарственных средств, влияющих на уровень МК в крови. Так, многофакторный анализ в исследовании RENAAL, посвященном оценке эффективности лечения СД 2-го типа антагонистом ангиотензина II лозартаном, показал, что нефропротективный эффект лозартана складывается как из антигипертензивного, антипротеинурического действия, так и из способности препарата снижать уровень МК в крови [56]. Эти данные подтверждают значение МК как потенциально модифицируемого фактора прогрессирования ХБП.

Полученные результаты дают основания полагать, что дальнейшие исследования в этом направлении должны быть направлены на обоснование назначения препаратов, снижающих уровень МК в крови, больным ХБП с ГУ в качестве нефропротективной терапии.

Эти перспективы поддерживаются появлением новых препаратов, нарушающих синтез МК, такого как фебукостат, фармакокинетика которого отличается от таковой аллопуринола, с преимущественным выведением через печень, с большей степенью безопасности и широким «терапевтическим коридором». Благодаря этим свойствам фебукостат способен стать средством выбора у пациентов на развернутых стадиях ХБП [57].

Таким образом, становится очевидной необходимость индивидуализированного подхода к первичной и вторичной профилактике ХБП с учетом факторов прогрессирования у каждого конкретного пациента. В этом отношении изучение ГУ как дополнительного фактора риска развития и прогрессирования ХБП является перспективным и актуальным [58]. Появление новых препаратов, снижающих уровень МК, обладающих большей степенью безопасности и широким терапевтическим действием [57], а также использование ранее изученных препаратов урикозурического действия (в частности, ряда блокаторов рецепторов ангиотензина II) [56], позволяет более активно корректировать ГУ с целью замедления прогрессирования ХБП и профилактики ССО.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Stengel B., Tarver-Carr M.E., Power N.R. et al.* Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. Epidemiology 2003; 14: 479.
2. *Haroun M.K., Jaar B.G., Hoffman S.C. et al.* Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2934.
3. *Iseki K., Ikemiya Y., Inoue T. et al.* Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. Am J Kidney Dis 2004; 44: 642.
4. *Bellomo G., Venanzi S., Verdura C. et al.* Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. Am J Kidney Dis 2010; 56: 264.
5. *Пальцев М.А., Варшавский В.А., Максимов Н.А., Балкаров И.М.* Морфологическая характеристика гиперурикемического варианта хронического латентного гломерулонефрита. Арх патол 1988; 6: 8—15.
6. *Мухин Н.А., Шоничев Д.Г., Балкаров И.М. и др.* Формирование артериальной гипертонии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек. Тер арх 1999; 6: 12—24.
7. *Лебедева М.В., Балкаров И.М., Лукичева Т.И. и др.* Клинико-диагностическое значение определения микроальбуминурии и активности канальцевого фермента N-ацетил-b-D-глюкозаминидазы у лиц с гиперурикозурией. Тер арх 1998; 4: 48—54.
8. *Щербак А.В., Балкаров И.М., Козловская Л.В. и др.* Снижение фибринолитической активности мочи у пациентов с наследственно обусловленным нарушением обмена мочевой кислоты. Тер арх 2001; 6: 8—10.
9. *Hunsicker L.G., Adler S., Caggiula A. et al.* Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. Kidney Int 1997; 51: 1908.
10. *Iseki K., Ikemiya Y., Inoue T. et al.* Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. Am J Kidney Dis 2004; 44 (4): 642—650.
11. *Mazzali M.* Uric acid and transplantation. Semin Nephrol 2005; 25: 50—55.
12. *Мухин Н.А., Фомин В.В., Лебедева М.В.* Гиперурикемия как компонент кардиоренального синдрома. Тер арх 2011; 6: 5—12.
13. *Obermayr R.P., Temml C., Gutjahr G. et al.* Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 2407.
14. *Weiner D.E., Tighiouart H., Elsayed E.F. et al.* Uric acid and incident kidney disease in the community. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 1204.
15. *Chonchol M., Shlipak M.G., Katz R. et al.* Relationship of uric acid with progression of kidney disease. Am J Kidney Dis 2007; 50: 239.
16. *Jalal D.J, Maahs D.M., Hovind P. et al.* Uric acid as a mediator of diabetic nephropathy. Semin Nephrol 2011; 31 (5): 459—465.
17. *Yan Huang, Yu-Lin Li, He HuangLing et al.* Effects of Hyperuricemia on Renal Function of Renal Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. PLoS One 2012; 7 (6): e39457.
18. *Johnson R.S., Segal M.S., Sriniivas T. et al.* Essencial hypertension, progressive renal disease and uric acid: a pathogenic link? J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1990
19. *Baker J.F., Krishnan E., Chen L., Schumacher R.* Serum uric acid and CVD: recent developments and where do they lead us? Am J Med 2005; 118: 816.
20. *Ikeda A., Ichikawa K., Ueno Y. et al.* The association between serum uric acid and renal damage in a community-based population: the Takahata study. Clin Exp Nephrol 2012 Nov 27. [Epub ahead of print]
21. *Kuo C.F., See L.C., Yu K.H. et al.* Significance of serum uric acid levels in the risk of all-cause and cardiovascular mortality. Reumatology (Oxford) 2013; 52: 127.
22. *Niskanen L.K., Laaksonen D.E., Nyyssonen K. et al.* Uric acid levels as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. Arch Intern Med 2004; 164: 154.
23. *Fang J., Alderman M.N.* Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I Epidemiologic follow-up study, 1971—1992/ National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2000; 283: 2404.
24. *Wheeler J.G., Juzwishin K.D., Eiriksdottir G. et al.* Serum uric acid and CHD in 9,458 incident cases and 155084 controls: prospective study and meta-analysis. PloS Med 2005; 2: e76
25. *Li Y.L., Wang L., Li J., Huang Y., Yuan W.M.* The correlation between uric acid and the incidence and prognosis of kidney diseases: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2011; 50 (7): 555—561.
26. *Mercuro G., Vitale C.* Effect of hyperuricemia upon endotelial function in patients at increased cardiovascular risk. Am J Cardiol 2004; 94: 932—935.
27. *Стахова Т.Ю., Пулин А.А., Лебедева М.В. и др.* Клиническое значение дисфункции эндотелия у больных эссенциальной артериальной гипертонией и уратным дисметаболизмом с поражением почек. Тер арх 2011; 10: 10—15.

28. *Синютина Е.А., Александрия Л.Г., Траянова Т.Г., Моисеев В.С.* Гиперурикемия при хронической сердечной недостаточности. Кардиоренальные эффекты аллопуринола. Клин нефрол 2012; 4: 46—50.
29. *Yamanaka H.* Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2011; 30: 1018.
30. *Атаханова Л.Э., Цурко В.В., Булеева И.М. и др.* Подагра: от этиологии и патогенеза к диагностике и рациональной фармакотерапии. Современ ревматол 2007; 1: 13—18.
31. *Chen C.J., Shi Y., Hearn A. et al.* MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated monosodium urate crystals. J Clin Invest 2006; 116 (8): 2262—2271.
32. *Yang Zhou, Li Fang, Lei Jiang et al.* Uric Acid Induces Renal Inflammation via Activating Tubular NF kB Signaling Pathway. PLoS One 2012; 7 (6): e39738.
33. *Ryu E.S., Kim M.J., Shin H.S. et al.* Uric Acid-induced Phenotypic Transition of Renal Tubular Cells as a Novel Mechanism of Chronic Kidney Disease. Am J Physiol Renal Physiol 2013; 304 (5): F471—480.
34. *HuangW-Y., Li Z-G.* RGC-32 Mediates Transforming Growth FactorB2-induced Epithelial-Mesenchymal Transition in Human Renal Proximal Tubular. Cell Biol Chem 2009; 284 (14): 942.
35. *Kim S.M., Choi Y.W., Seok H.Y. et al.* Reducing Serum Uric Acid Attenuates TGF-β(1)-Induced Profibrogenic Progression in Type 2 Diabetic Nephropathy. Arthritis Rheum 2012; 121 (3—4): e109—e121.
36. *Kolz M., Johnson T., Teumer A. et al.* Meta-Analysis of 28,141 Individuals Identifies Common Variants within Five New Loci That Influence Uric Acid Concentrations. PLoS Genet 2009; 5 (6): e1000504.
37. *Anzai N., Enomoto A.* Renal urate handling: clinical relevance of recent advances. Curr Rheumatol Rep 2005; 7 (3): 227—234.
38. *Colin A.J. Farguharson N.* Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. Circulation 2002; 106: 221—226.
39. *Mazzali M., Kanellis J.* Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a BP-independent mechanism. Am J Physiol — Renal Physiol 2002; 282 (561—566): F991—F997.
40. *Khosla U.N., Zharikov S., Finch J.I. et al.* Hyperuricemia induces endothelial dysfunction and vasoconstriction. Kidn Intern 2005; 67: 1739—1742.
41. *Li J., Bertram J.F.* Review: Endothelial-myofibroblast transition, a new player in diabetic renal fibrosis. Nephrology (Carlton) 2010; 15 (5): 507—512.
42. *Feig D.I., Kang D., Johnson R.* Uric acid and CV risk. N Engl J Med 2008; 358: 1811—1821.
43. *Doehner W., Schoene N.* Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial dysfunction and periferial blood flow in hyperuricemic patients with heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. Circulation 2002; 105 (22): 2619—2624.
44. *Kanbay M., Yilmaz M.I., Sonmez A. et al.* Serum uric acid independently predicts cardiovascular events in advanced nephropathy. Am J Kidney Dis 2011; 58 (3): 398—408.
45. *Remuzzi G., Weening J.J.* Albuminuria as early test for vascular disease. Lancet 2005; 365: 556—557.
46. *Лебедева М.В., Балкаров И.М., Мухин Н.А.* Ранняя диагностика уратного поражения почек. Тер арх 1997; 6: 56—59.
47. *Козловская Л.В., Мухин Н.А., Бобкова И.Н. и др.* Значение исследования в моче молекулярных медиаторов воспаления и фиброза при хроническом гломерулонефрите. Тер арх 2004; 9: 84—89.
48. *Konta T., Kudo K., Sato H. et al.* Albuminuria is an independent predictor of all-cause and CV mortality in the Japanese population: the Takahata Study. Clin Exp Nephrol 2013 Jan 24. [Epub ahead of print]
49. *Goicoechea M., García de Vinuesa S. et al.* Effect of Allopurinol in Chronic Kidney Disease Progression and Cardiovascular Risk. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5 (8): 1388—1393.
50. *Wang H., Wei Ykong X., Xu D.* Effects of Urate-Lowering Therapy in Hyperuricemia on Slowing the Progression of Renal Function: A Meta-Analysis. J Ren Nutr 2012 Nov 3. pii: S1051—2276(12)00172—0. doi: 10.1053/j.jrn.2012.08.005. [Epub ahead of print].
51. *Siu Y.P., Leung K.T., Tong M.K., Kwan T.H.* Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. Ren Fail 2012; 34 (4): 510—520.
52. *George J., Carr E., Davies J. et al.* High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. Circulation 2006; 114: 2508—2516.
53. *Feig D.L., Soletsky B.* Effect of allopurinol on the BP of adolescents with newly diagnosed essencial hypertension. JAMA 2008; 330: 94—132.
54. *Riegersperger M., Covic A., Goldsmith D.* Allopurinol, uric acid, and oxidative stress in cardiorenal disease. Int Urol Nephrol 2011; 43 (2): 441—449.
55. *Ogino K., Kato M., Furuse Y. et al.* Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. Circ Heart Fail 2010; 3: 73—81.
56. *Miao Y., Ottenbros S.A., Laverman G.D. et al.* Effect of a Reduction in Uric Acid on Renal Outcomes During Losartan Treatment: A Post Hoc Analysis of the Reduction of Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus With the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. Hypertension 2011; 58 (1): 2—7.
57. *Gaffo A.L., Saag K.G.* Febuxostat: the evidence for its use in the treatment of hyperuricemia and gout. Core Evid 2010; 4: 25—36.
58. *Алексеева Л.А., Попова Л.А., Рыженкова И.В.* Эссенциальная артериальная гипертония и хроническая почечная недостаточность у пациентов, длительно наблюдающихся в многопрофильном медицинском учреждении. Клин нефрол 2010; 1: 49—52.

Поступила 17.02.2013