

Патохимические процессы при подагре. Обзор литературы

И. А. Лунатов, И. А. Букиша

Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия

На сегодняшний день симптом гиперурикемии обнаруживается во время диагностики многих заболеваний. Но будет ли этот симптом главным в валидации подагры? Возникновение ее происходит путём осаждения кристаллов мочевой кислоты, либо кристаллов урата в тканях сустава. Кристалл — инородное тело в организме, которое усиливает защитную систему организма для его устранения и таким образом возникает приступ подагры. На основе этиологических данных и эпидемиологических исследований предоставлен анализ главного патохимического механизма развития подагры. Рассмотрены диагностические методы исследования биологических жидкостей организма для выявления подагры.

Ключевые слова: *подагра, гиперурикемия, мочевая кислота, воспаление, патогенез, диагностика.*

Введение

Во многих странах мира подагра является значимой медицинской и социальной проблемой из-за широкой распространенности, поражения преимущественно мужчин среднего возраста. Заболевание имеет прогрессирующий характер течения с соответственно высокой частотой осложнений. По данным эпидемиологических исследований существует истинное повышение распространенности болезни как в странах с высоким уровнем жизни, так и в последнее время в регионах, где подагра считалась редким заболеванием. Такие изменения, вероятно, зависят от различных ценностей, традиций и характера питания, к которым можно отнести чрезмерное употребление мяса, жирной пищи и злоупотребление алкогольными напитками.

На сегодняшний день известно, что клинические проявления подагры не заканчиваются исключительным поражением опорно-двигательного аппарата и почек. Особенность подагры заключается в частом сочетании с такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет, различные почечные поражения, которые обладают высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Подагра приводит к частой временной потере трудоспособности, ограничению профессиональной деятельности, инвалидности, что делает данное заболевание актуальной проблемой здравоохранения и тяжелой социально-экономической ситуацией для общества.

Этиология и механизмы развития гиперурикемии

В основании процессов развития подагры стоит гиперурикемия. Гиперурикемия — клинический

симптом, который проявляется увеличением плазменной концентрации мочевой кислоты в крови более 360 мкмоль/л, в её избытке или метаболическом нарушении.

Наиболее часто гиперурикемия и подагра возникают из-за таких заболеваний, как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, гипертриглицеридемия, при приёме диуретиков, злоупотреблении алкоголем, дефектах генов [6].

При артериальной гипертензии процесс развития заключается в реабсорбции мочевой кислоты в почечных канальцах, за счет повышения тонуса почечных сосудов. В результате спазма сосудов микроциркуляторного русла происходит ишемия тканей, которая в свою очередь приводит к увеличению образования мочевой кислоты вследствие повышенного распада аденозина. В этот же момент происходит секреция мочевой кислоты в проксимальных канальцах почек секреция мочевой кислоты снижается из-за конкурентного повышения экскреции лактата [4].

Инсулинорезистентность также может являться причиной развития гиперурикемии. Стимуляция инсулином реабсорбции натрия в канальцах почек связана с реабсорбцией мочевой кислоты, за счет этого гиперинсулинемия при инсулинорезистентности вызывает гиперурикемию [2].

Причиной возникновения гиперурикемии может стать хроническая почечная недостаточность. Мочевая кислота вызывает токсическое действие, приводя к поражению почечных клубочков, что своевременно проявляется понижением скорости клубочковой фильтрации. Из-за этого возникают кристаллы моноурата натрия в почечной ткани, формируя латентное иммунное воспаление [11].

Причиной гиперурикемии при сердечной недостаточности является увеличение активности ксантиноксидазы и снижение почечного кровотока.

Употребление петлевых диуретиков в дозах, способствующих натрийурезу, уменьшает объем циркулирующей крови, что в свою очередь приводит к повышению реабсорбции уратов в проксимальных канальцах нефрона. Следствием этого является повышение плазменной концентрации мочевой кислоты вплоть до гиперурикемии [14; 15].

Прием тиазидовых диуретиков, вызывая гипокалиемию, создает условия для снижения реабсорбции мочевой кислоты, тем самым обеспечивает рост её концентрации в плазме [15].

Также непосредственной причиной развития гиперурикемии является алкоголизм. Механизм проявляется повышением трансформации пуринов вследствие увеличения вовлеченности ксантиноксидазы из-за большого содержания молибдена, являющегося её кофактором. Таким образом, происходит понижение выделения мочевой кислоты вследствие временной лактат-ацидемии, вызванной избытком алкоголя.

Механизм развития гиперурикемии при гипертриглицеридемии проявляется селективной инсулинорезистентностью, снижением инсулиноопосредованного усвоения глюкозы, а также свободных жирных кислот в клетках почечных канальцев в случае сохранения инсулиноопосредованной реабсорбции мочевой кислоты [6].

Дефект гена, отвечающего за активность фермента, обеспечивает влияние как на продуцирование мочевой кислоты (гиперпродукция), так и на ее транспортировку в почках (гипоэкскреция). В 10 % от всех ситуаций с повышенным синтезом мочевой кислоты относится к врожденным нарушениям её метаболизма. Выделяют первичную и вторичную гиперурикемию. Первичная гиперурикемия происходит вследствие генетически опосредованного дефекта ферментов, входящие в состав метаболизма мочевой кислоты. Вторичная гиперурикемия возникает на фоне отдельных заболеваний, при злоупотреблении пищей, богатой пуринами, при действии токсинов и лекарственных препаратов и прочее [13].

Приём продуктов, богатых пуриновыми нуклеотидами, может вызывать в организме избыток субстрата для синтеза мочевой кислоты. Распад аденозинтрифосфата значительно повышается при глюкозо-галактозной мальабсорбции и злоупотреблении алкоголем. Также крайне высокий обмен нуклеотидов проявляется при лимфопролиферативных заболеваниях. Всё это ведёт к увеличению образования уратов.

Мы можем сделать вывод о том, что основными причинами возникновения гиперурикемии и подагры являются гиперпродукция мочевой кислоты, гипоэкскреция, или сочетание этих причин.

Подагра

Подагра (дословно «нога в капкане») по происхождению является гетерогенным заболеванием, которое в свою очередь характеризуется отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и проявляется кристалл-индуцированным воспалением в местах фиксации уратов (внутренние органы, суставы и др.) или мочевой кислоты. В центре происхождения лежит накопление мочевой кислоты и уменьшение ее выведения почками, что может привести к гиперурикемии. С клинической точки зрения подагра характеризуется рецидивирующими острыми артритам и возникновением тофусов. Наиболее часто заболевание встречается у мужчин, но в последнее время наблюдается распространенность среди женщин, с возрастом частотность подагры увеличивается. В качестве лечения применяют препараты, которые воздействуют на патогенетические механизмы подагры [1].

Эпидемиология и этиология подагры

Отмечено, что гиперурикемия устанавливается у 4—12 % населения, несмотря на то, что подагре подвержено 0,1 % населения России. В Евразии и Америке уровень заболеваемости подагрой составляет 2 % людей, среди мужчин старше 50—60 лет подагрой болеет 4—6 % [5].

Разница мужчин к женщинам составляет от 2:1 до 7:1. Пик заболеваемости у заболевших женщин приходится на возраст 60 лет, до менопаузы возникновение болезни очень маловероятно, потому что действие эстрогенов напрямую связано с экскрецией мочевой кислоты, в то время как у мужчин пик заболеваемости приходится на 55 лет [7].

Уровень подагрического артрита в различных популяциях меняется и представляет 5—50 человек на 1000 мужчин и 1—9 человек на 1000 женщин; численность случаев в год составляет 1—3 на 1000 у мужчин и 0,2 на 1000 у женщин [10].

У подростков и молодых людей острый приступ подагры возникает редко и обычно обоснован первичным и вторичным дефектом синтеза мочевой кислоты.

Факторы риска развития подагры многообразны и из них выделяют:

1. Многочисленные дефекты, которые несут ответственность за активность ферментов, влияющих как на синтез мочевой кислоты (гиперпродукция), так и на ее транспорт в почках (гипоэкскреция).

2. Масштабный распад нуклеотидов из клеточных ядер приводит к болезням крови, тяжелым псориазам, саркоидозам, и к другим заболеваниям нарушающим почечную экскрецию, то есть болезням накопления, гестозам, хронической почечной недостаточности, сердечно-сосудистым заболеваниям, гиперпаратиреозу.
3. Использование препаратов, которые вызывают гиперурикемию. К ним принадлежат противотуберкулезные лекарственные средства (этамбутол), способные индуцировать гиперурикемию и осложнение течения подагры, усиливать боль в суставах. Идентичное свойство имеет диданозин, который в свою очередь применяется при вирусе иммунодефицита человека. Для данных лекарственных средств гиперурикемия считается прогностическим побочным эффектом, обусловленным конкуренцией с уратами на пути элиминации [2].
4. Продукты, богатые пуриновыми нуклеотидами, способствуют развитию в организме избытка субстрата для синтеза мочевой кислоты.

Связь между гиперурикемией и подагрой

Гиперурикемия относится к повышению уровня мочевой кислоты в крови. Мочевая кислота является продуктом распада пурина внутри организма. Постоянное накопление мочевой кислоты может привести к подагре, типу артрита, характеризующемуся эпизодами болезненных воспалительных приступов [8].

Патогенетические механизмы в основе отложения кристаллов урата

В основе общеклинических явлений подагры лежит отложение в тканях кристаллов моноурата натрия. Данный механизм малоизучен. Определенное влияние имеет слабая васкуляризация тканей, что обосновывается частым отложением кристаллов урата в сухожилиях и костях. Главными факторами для образования кристаллов являются концентрация уратов, локальная температура и присутствие сложных белков, сохраняющих ураты в жидкости, — протеогликанов. Возникновение кристаллизации обусловлено увеличением диффузии воды из сустава. Существенное значение в кристаллизации мочевой кислоты имеет рН сыворотки крови. Обосновано, что полнейшее растворение солей мочевой кислоты осуществляется в концентрированном растворе щёлочи с рН = 12,0—13,0, что является невозможным *in vivo*. Существует зависимость между температурой окружающей среды и растворимостью уратов: гипотермия поверхностных суставов оказывает положительное влияние для формирования кристаллов урата и возникновения микрофокусов [12].

Процесс закладки солей мочевой кислоты в тканях определяется клиническими проявлениями подагры. Самым выраженным из них считается выраженный подагрический артрит (рис. 1). Конкретным источником воспалительного процесса является кристаллизация мочевой кислоты в суставной полости, которая наступает под воздействием провоцирующих факторов [5].



Рис. 1. Патогенез подагрического артрита¹

¹ Оршич Е. О. Подагра. Этиология и патогенез. Клиническая картина. Принципы лечения и купирования острого приступа. — Минск: БГМУ, 2017. — URL: https://www.bsmu.by/downloads/kafedri/k_voen_terapiya/stud/2017-1/referat.pdf (дата обращения 13.11.2021).

Клетки синовиальной мембраны запускают процесс воспаления, их активизация сопровождается секрецией цитокинов IL-1, IL-6, TNF- α и IL-8. Именно эти цитокины вызывают приход нейтрофилов в суставную полость. Появившиеся кристаллы, покрытые белком (IgG), с помощью реакции с Fc-рецепторами на поверхности клеток способствуют фагоцитозу с образованием фаголизосом. Фаголизосомальные ферменты элиминируют IgG с поверхности кристаллов, водородсодержащие соединения вызывают лизис мембран. В итоге происходит высвобождение протеолитических лизосомальных ферментов, инициируется секреция активных форм кислорода, свободных радикалов простагландинов, лейкотриенов и других медиаторов воспаления. Кристаллы уратов активируют систему комплемента, а также фактор Хагемана и запускают каскадную реакцию кининов.

В результате, активация калликреиновой и кининовой систем, повышение проницаемости стенки сосудов, возбуждение системы комплемента, повышая хемотаксис лейкоцитов к кристаллам уратов, способствуют воспалительному процессу. В очаге воспаления снижается pH среды, что способствует еще большей кристаллизации уратов. Создается патогенетический порочный круг [12].

Самостоятельное стихание воспалительного процесса в суставе при подагре определяется способностью фагоцитов переваривать кристаллы и выделять ряд противовоспалительных факторов, в частности TGF- β [5].

Диагностики подагры

Для диагностики подагры используют следующие методы:

- 1) общий анализ крови;
- 2) биохимический анализ крови;
- 3) общий анализ мочи;
- 4) уровень уратов в сыворотке крови;
- 5) определение мочевой кислоты в суточной моче;
- 6) исследование синовиальной жидкости.

Общий анализ крови — лабораторное исследование, которое проводится для количественной и качественной оценки ключевых классов форменных элементов крови, включает определение концентрации основных форменных элементов крови (лейкоцитов, тромбоцитов), величины гематокрита, а также расчет эритроцитарных индексов (MCV, RDW, MCH, MCHC). При приступе подагры наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, а также повышение СОЭ [3].

Биохимический анализ крови — метод лабораторной диагностики предусматривающий оцен-

ку работы внутренних органов (почки, желчный пузырь и др.), устанавливающий активные воспалительные и ревматические процессы, а также нарушение водно-солевого обмена и дисбаланс микроэлементов.

Стандартный биохимический анализ крови включает ряд показателей, отражающих состояние белкового, углеводного, липидного и минерального обмена, а также активность некоторых ключевых ферментов сыворотки крови. В процессе обострения подагры происходит повышение серомукоида, фибрина, гаптоглобина, сиаловых кислот, мочевой кислоты [6].

Общий анализ мочи — это комплексное разнотипное тестирование, которое направлено на обнаружение общих свойств мочи, физико-химического и микроскопического её исследования. Исходя из этого определяются такие показатели как цвет, прозрачность, реакция (pH), содержание в моче глюкозы, кетоновых тел, билирубина и продуктов его метаболизма.

В осадке мочи наблюдается наличие элементов клеток, солей и цилиндров. Данный метод в конкретном случае проводится с целью выявления поражения мочевыделительной системы, способствующей развитию подагры или являющихся её осложнением [7].

Уровень уратов в сыворотке крови. Повышение уровня уратов в сыворотке крови обосновывает диагноз подагры, однако не является ни чувствительным, ни специфичным. Уровень уратов в сыворотке крови во время острой фазы заболевания нормальный, это объясняется урикозурическими свойствами IL-6. И все же начальный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови между обострениями болезни показывает единый пул уратов во внеклеточной жидкости. Для того чтобы выявить исходный уровень уратов с нововыявленной подагрой, необходимо выполнить измерение 2-3 раза [13].

Определение мочевой кислоты в суточной моче. Мочевая кислота является конечным продуктом распада пуриновых оснований. Содержание мочевой кислоты в моче напрямую зависит от диеты (связь в пище углеводов, жиров), функционирования почек, лекарственной терапии. Проводится с целью диагностики заболеваний мочевыделительной системы, способствующих развитию подагры или являющихся ее осложнением [16].

Диагностика на основе синовиальной жидкости. Синовиальная жидкость — достаточно густая субстанция, выступающая в качестве смазки для суставов. При возникновении подозрения на подагру необходимо сделать артроцентез и анализ синовиальной жидкости. Если возникают повтор-

ные приступы у больных с доказанной подагрой, то данная процедура не нужна, но ее необходимо выполнять, если появляется подозрение на присоединение инфекционного артрита. Для подагры характерно присутствие в синовиальной жидкости игольчатых кристаллов уратов, которые находятся в свободном состоянии или фагоцитирующем. Синовиальная жидкость в момент приступа имеет признаки воспаления обычно 2000—100 000 лейкоцитов/мкл и > 80 % полиморфноядерных лейкоцитов. Данные значения в большой степени схожи с изменениями при инфекционном артрите, который необходимо исключить за счет окрашивания по Граму (отрицательный результат) и посева на флору [8].

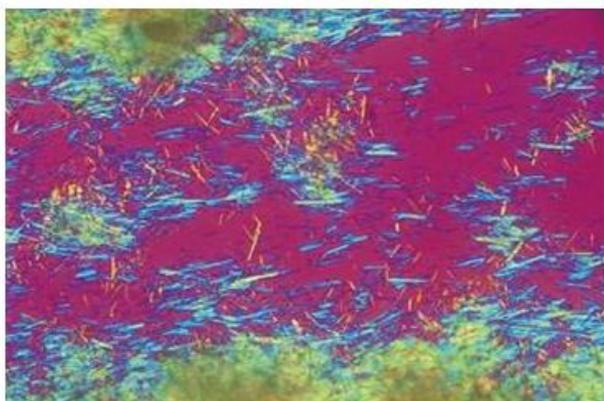


Рис. 2. Соли в моче при подагре¹

Мочевая кислота в сыворотке

Мочевая кислота является продуктом катаболизма пуриновых оснований, которые входят в набор ДНК и РНК клеток организма. Пуриновые основания образуются после гибели клеток, незначительное количество поступает с пищей и жидкостями. Мочевая кислота переносится кровью из печени до почек, где происходит ее частичная фильтрация и выделение с мочой, в то время как оставшаяся доля переходит в желудочно-кишечный тракт и выводится со стулом. Регулярное повышение степени мочевой кислоты является причиной подагры. Возрастание процессов смерти клеток и уменьшение скорости выведения мочевой кислоты почками способствует гиперурикемии.

Диагностические маркёры подагры

Диагностически значимыми маркёрами подагрического процесса в организме являются:

- 1) наличие микрокристаллических уратов в синовиальной жидкости;
- 2) наличие тофусов с отложением кристаллических уратов;

- 3) более одной острой артритной атаки;
- 4) выраженные признаки воспалительного процесса в суставе в острой фазе;
- 5) эритема кожи над воспалённым суставом;
- 6) тофусоподобные узелки;
- 7) субкортикальные кисты без эрозийного процесса, определяемые рентгенологическим методом;
- 8) отрицательный анализ на бакпосев суставной жидкости.

Генетические аспекты при подагре

На риск развития подагры влияют гены, которые определяют концентрацию мочевой кислоты и выведение мочевой кислоты почками и кишечником. Концентрация мочевой кислоты зависит и от генов, связанных с обменом глюкозы. На данный момент обнаружено 38 генетических локусов, которые могут управлять развитием гиперурикемии и, судя по всему, подагры. Исследования показывают, что определённые генетические варианты оказывают влияние на воспалительную реакцию инфламмасом, наличие кристаллов мочевой кислоты. Некоторые варианты генов SLC2A9 и ABCG2 могут повышать риск развития подагры до 50 %. Эти гены определяют ведущее положение в регуляции уровня мочевой кислоты.

Повышением возможного риска развития подагры является носительство аллеля T и генотипа T/T гена MTHFR C677T, аллеля G и генотипа A/G гена MTR A2756G. Аллель с локуса C677T гена MTHFR, а также аллель A и генотип A/A гена MTR A2756G предположительно способствуют улучшению иммунитета [16].

Заключение

Несмотря на повышенный интерес в последние десятилетия к проблеме подагры, количество исследований, направленных на патохимические процессы при подагре, недостаточно. Тема требует дальнейшего развития как с лабораторно-диагностической точки зрения, так и патогенеза. Генетический полиморфизм был предложен для предотвращения и распознавания подагры, но прогнозирование подагры по генетическим вариациям все еще ограничено из-за недостаточного знания взаимосвязи между генами и подагрой. Наше предположение заключается в том, что необходимо рассматривать не только активность и мутацию генов, но также непосредственно рассматривать сам механизм реализации этих генов и его взаимосвязь с регулирующими его системами. Рассмотрение механизма образования подагры с этой точки зрения может дать ответы на корреляцию активности вышеперечисленных генов и степень развития подагры.

¹ Atlas of Rheumatology. Ed. by G. Hunder. 2005. — URL: <https://link.springer.com/content/pdf/bfm%3A978-1-4615-6499-7%2F1.pdf> (дата обращения 12.11.2021).

Список литературы

1. Avhad, G. Podagra / G. Avhad, P. Ghuge // *Indian Dermatol Online J.* — 2014. — № 5 (2). — P. 134—135. DOI: 10.4103/2229-5178.146196. PMID: 25593807; PMCID: PMC4290180.
2. Барскова, В. Г. Подагра и синдром инсулинорезистентности / В. Г. Барскова, В. А. Насонова // *Русский медицинский журнал.* — 2003. — № 23. — URL: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Podagra_i_sindrom_insulinorezistentnosti/ (дата обращения 01.12.2021).
3. Насонова, В. А. Подагра: старая болезнь, новые проблемы диагностики и лечения / В. А. Насонова, В. Г. Барскова // *Медицинская кафедра.* — 2004. — № 3. — С. 97—100.
4. Gois, P. Pharmacotherapy for hyperuricemia in hypertensive patients P. Gois, E. Souza // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2017. — Vol. 4. — № 4. — P. CD008652. DOI: 10.1002/14651858.CD008652.pub3. PMID: 28406263; PMCID: PMC6478066.
5. Дзяк, Г. В. Подагра: взгляд в будущее / Г. В. Дзяк, В. Н. Коваленко, Т. А. Хомазюк. — Киев : МОРИОН, 2020. — 192 с.
6. Лелевич, С. В. Клиническая биохимия : учеб. пособие / С. В. Лелевич. — Санкт-Петербург : Лань, 2018. — 304 с.
7. Luk, A. J. Epidemiology of hyperuricemia and gout / A. J. Luk, P. A. Simkin // *Am. J. Manag. Care.* — 2005. — Vol. 11. — № 15. — P. 435—442. QUIZ S465-8. PMID: 16300457.
8. Макаренко, Е. В. Подагра: современные принципы диагностики и лечения / Е. В. Макаренко // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* — 2017. — Т. 16. — № 6. — С. 7—22.
9. Кушнаренко, Н. Н. Полиморфизм генов фолатного цикла у больных подагрой в популяции русских Забайкальского края / Н. Н. Кушнаренко, М. Ю. Мишко, Т. А. Медведев // *Сибирский медицинский журнал.* — 2020. — Т. 35. — № 1. — С. 142—150
10. Mikuls, T. R. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990—1999 / T. R. Mikuls, J. T. Farrar, W. B. Bilker, S. Fernandes [et al.] // *Ann Rheum Dis.* — 2005. — Vol. 64. — № 2. — P. 267—272. DOI: 10.1136/ard.2004.024091. PMID: 15647434; PMCID: PMC1755343.
11. Reyes, D. Gender differences in hypertension and kidney disease / D. Reyes, S. Q. Lew, P. L. Kimmel // *Med Clin North Am.* — 2005. — Vol. 89. — № 3. — P. 613—630. DOI: 10.1016/j.mcna.2004.11.010. PMID: 15755470.
12. Simkin, P. A. The pathogenesis of podagral / P. A. Simkin // *Ann Intern Med.* — 1977. — Vol. 86. — № 2. — P. 230—233. DOI: 10.7326/0003-4819-86-2-230. PMID: 319726.
13. Sivera, F. Multinational Evidence-based Recommendations for the Diagnosis and Management of Gout / F. Sivera, M. Andres, L. Carmona [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2014. — Vol. 73. — № 2. — P. 328—335. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203325. Epub 2013 Jul 18. PMID: 23868909; PMCID: PMC3913257.
14. Синяченко, О. В. Подагрическая нефропатия / О. В. Синяченко, Н. В. Василенко, Е. А. Дикштейн // *Клиническая медицина.* — 1986. — № 8. — С. 104—107.
15. Федорова, Н. Е. Подагра: современные представления. Лечение на разных этапах развития заболевания / Н. Е. Федорова, В. Д. Григорьева // *Клиническая медицина.* — 2002. — № 2. — С. 9—13.
16. Щербак, А. В. Фибринолитическая активность мочи как показатель поражения почек при нарушении обмена мочевой кислоты / А. В. Щербак, И. М. Балкаров, Л. В. Козловская, Л. В. Подорольская [и др.] // *Терапевтический архив.* — 2001. — № 6. — С. 34—37.

Сведения об авторах

Липатов Илья Александрович — студент факультета фундаментальной медицины, Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия. ilyuha861@gmail.com

Букша Ирина Андреевна — студентка факультета фундаментальной медицины, Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия. bukshairina2017@gmail.com

Pathochemical processes in gout

I. A. Lipatov

Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia. ilyuha861@gmail.com

I. A. Buksha

Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia. bukshairina2017@gmail.com

Currently, the symptom of hyperuricemia is detected during the diagnosis of many diseases. But will this symptom be the main one in the validation of gout? Its occurrence occurs by precipitation of uric acid crystals or urate crystals in the tissues of the joint. Crystal is a foreign body in the body that strengthens the body's defense system to eliminate it and thus an attack of gout occurs. Based on etiological data and epidemiological studies, an analysis of the main pathochemical mechanism of gout development is provided. Diagnostic methods for the study of body fluids for the detection of gout are considered

Keywords: *gout, hyperuricemia, uric acid, inflammation, pathogenesis, diagnosis.*

References

1. Avhad G., Ghuge P. Podagra. *Indian Dermatol Online J*, 2014, no. 5 (2), pp. 134—135, doi: 10.4103/2229-5178.146196. PMID: 25593807; PMCID: PMC4290180.
2. Barskova V.G., Nasonova V.A. Podagra i sindrom insulinorezistentnosti [Gout and insulin resistance syndrome]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian medical journal], 2003, no. 23, available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Podagra_i_sindrom_insulinorezistentnosti/, accessed 01.12.2021. (In Russ.)
3. Nasonova V. A., Barskova V. G. Podagra staraya bolezn', novye problemy diagnostiki i lecheniya [Gout: an old disease, new problems in diagnosis and treatment]. *Medicinskaya kafedra* [Medical Department], 2004, no. 3, pp. 97—100. (In Russ.)
4. Gois P., Souza E. Pharmacotherapy for hyperuricemia in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, vol. 4, no. 4, p. CD008652, doi: 10.1002/14651858.CD008652.pub3. PMID: 28406263; PMCID: PMC6478066.
5. Dzyak G. V., Kovalenko V. N., Homazyuk T. A. Podagra: vzglyad v budushchee [Gout: Looking Ahead]. Kiev, MORION, 2020. 192 p. (In Russ.)
6. Lelevich S. V. Klinicheskaya biohimiya [Clinical biochemistry]. St. Peterburg, Lan', 2018. 304 p. (In Russ.)
7. Luk A. J., Simkin P. A. Epidemiology of hyperuricemia and gout. *Am. J. Manag. Care*, 2005, vol. 11, no. 15, pp. 435—442, quiz S465-8. PMID: 16300457.
8. Makarenko E. V. Podagra: sovremennye principy diagnostiki i lecheniya [Gout: modern principles of diagnosis and treatment]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Vitebsk State Medical University Bulletin], 2017, vol. 16, no. 6, pp. 7—22. (In Russ.)
9. Kushnarenko N. N., Mishko M. Yu., Medvedev T. A. Polimorfizm genov folatnogo cikla u bol'nyh podagroj v populyacii russkih Zabajkal'skogo kraja [Polymorphism of folate cycle genes in patients with gout in the Russian population of the Trans-Baikal Territory]. *Sibirskij medicinskij zhurnal* [Siberian medical journal], 2020, vol. 35, no. 1, pp. 142—150. (In Russ.)
10. Mikuls T. R., Farrar J. T., Bilker W. B., Fernandes S. (et al.) Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis*, 2005, vol. 64, no. 2, pp. 267—272, doi: 10.1136/ard.2004.024091. PMID: 15647434; PMCID: PMC1755343.
11. Reyes D., Lew S. Q., Kimmel P. L. Gender differences in hypertension and kidney disease. *Med Clin North Am*, 2005, vol. 89, no. 3, pp. 613—630, doi: 10.1016/j.mcna.2004.11.010. PMID: 15755470.
12. Simkin P. A. The pathogenesis of podagra. *Ann Intern Med*, 1977, vol. 86, no. 2, pp. 230—233, doi: 10.7326/0003-4819-86-2-230. PMID: 319726.
13. Sivera F., Andres M., Carmona L. (et al.) Multinational Evidence-based Recommendations for the Diagnosis and Management of Gout. *Ann. Rheum. Dis*, 2014, vol. 73, no. 2, pp. 328—335, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203325. Epub 2013 Jul 18. PMID: 23868909; PMCID: PMC3913257.

14. Sinyachenko O. V., Vasilenko N. V., Dikshtejn E. A. Podagrisheskaya nefropatiya [Gouty nephropathy]. *Klinicheskaya medicina* [Clinical medicine], 1986, no. 8, pp. 104—107. (In Russ.)
15. Fedorova N. E., Grigor'eva V. D. Podagra: sovremennye predstavleniya. Lechenie na raznyh etapah razvitiya zabolevaniya [Gout: Modern Concepts. Treatment at different stages of the development of the disease]. *Klinicheskaya medicina* [Clinical medicine], 2002, no. 2, pp. 9—13. (In Russ.)
16. Shcherbak A. V., Balkarov I. M., Kozlovskaya L. V., Podorol'skaya L. V. (et al.) Fibrinoliticheskaya aktivnost' mochi kak pokazatel' porazheniya pochek pri narushenii obmena mochevoj kisloty [Fibrinolytic activity of urine as an indicator of kidney damage in violation of uric acid metabolism]. *Terapevticheskij arhiv* [Therapeutic archive], 2001, no. 6. (In Russ.)