

Гиперурикемия: особенности рациона питания

Швабская О.Б.*, Измайлова О.В., Карамнова Н.С., Драпкина О.М.

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

Связь гиперурикемии (ГУ) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), сахарным диабетом, метаболическим синдромом, болезнями почек продемонстрирована в многочисленных исследованиях. ГУ – основной патогенетический фактор развития подагры, ассоциирована с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности. ГУ включена в перечень факторов, определяющих сердечно-сосудистый риск. По данным эпидемиологических исследований отмечается высокая распространенность ГУ в мире и ее рост в последние десятилетия. Выявлен целый ряд факторов, способствующих повышению риска ГУ. К немодифицируемым факторам относятся пол, возраст, генетические факторы, к модифицируемым – характер питания и образ жизни. Дисбаланс в характере питания, увеличение продолжительности жизни, рост распространенности ожирения, увеличение использования лекарственных препаратов (особенно диуретиков) рассматриваются как факторы, способствующие росту ГУ. Обзор выполнен с целью обобщения имеющихся сведений о влиянии характера питания, отдельных продуктов и нутриентов на уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови и риск развития ГУ. В обзоре представлены результаты научных исследований, демонстрирующих связь ГУ с потреблением продуктов, богатых пуринами (субпродуктов, красного мяса, рыбы, морепродуктов, бобовых), потреблением алкоголя, подслащенных фруктозой напитков, кофе, молочных продуктов, овощей и фруктов. Коррекция питания – важный и необходимый шаг для профилактики и лечения ГУ. В обзоре рассмотрены основные принципы диетотерапии при ГУ и представлены рекомендации по питанию для пациентов. Для эффективной профилактики и лечения ГУ необходима обязательная коррекция рациона.

Ключевые слова: пищевые привычки, характер питания, гиперурикемия, подагра, мочевая кислота, пурины.

Для цитирования: Швабская О.Б., Измайлова О.В., Карамнова Н.С., Драпкина О.М. Гиперурикемия: особенности рациона питания. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):889-899. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-04.

Hyperuricemia: Features of the Diet

Shvabskaia O.B.*, Izmailova O.V., Karamnova N.S., Drapkina O.M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

The association of hyperuricemia (HU) with cardiovascular disease (CVD), diabetes, metabolic syndrome, and kidney disease has been demonstrated in numerous studies. HU is the main pathogenetic factor in the development of gout and is associated with an increase in overall and cardiovascular mortality. HU is included in the list of factors determining cardiovascular risk. According to epidemiological studies, there is a high prevalence of HU in the world and its increase in recent decades. A number of factors have been identified that contribute to the increased risk of HU. Non-modifiable factors include gender, age, genetic factors, and modifiable factors include diet and lifestyle. Nutritional unbalances, increased life expectancy, increased prevalence of obesity, and increased use of drugs (especially diuretics) are seen as contributing factors to the rise in HU. The review was carried out to summarize the available information on the effect of dietary habits, individual foods and nutrients on serum uric acid (SUA) levels and the risk of developing HU. The review presents the results of scientific studies demonstrating the relationship of HU with the consumption of foods rich in purines (offal, red meat, fish, seafood, legumes), alcohol consumption, drinks sweetened with fructose, coffee, dairy products, vegetables and fruits. Diet correction is an important and necessary step in the prevention and treatment of HU. The article reviews the basic principles of dietary management in HU and provides dietary recommendations for patients. For effective prevention and treatment of HU, a mandatory correction of the diet is required.

Key words: dietary habits, diet, hyperuricemia, gout, uric acid, purines.

For citation: Shvabskaia O.B., Izmailova O.V., Karamnova N.S., Drapkina O.M. Hyperuricemia: Features of the Diet. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):889-899. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-04.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): oshvabskaya@gnicpm.ru

Введение

Гиперурикемия признана одним из наиболее важных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) наряду с отягощенной наследственностью, артериальной гипертензией (АГ), ожирением, гиперхолестеринемией и курением. В Европейских и Российских клинических рекомендациях ГУ выделена как фактор, определяющий сердечно-сосудистый риск у пациентов с АГ [1,2]. Оценка уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови включена в алгоритм обследования лиц с АГ и ССЗ [2].

По данным эпидемиологических исследований отмечается высокая распространенность ГУ в мире и ее стремительный рост за последние десятилетия. Распространенность ГУ в России составляет 16,8%, при значительном преобладании среди мужчин – 25,3% и 11,3% среди женщин [3]. В популяции жителей США таких особенностей не отмечается и распространенность ГУ составляет 20,2% у мужчин и 20,0% у женщин, но в распространенности подагры половые различия прослеживаются – 5,2% среди мужчин и 2,7% среди женщин [4]. В период с 1960-х по 1990-е гг. показатели распространенности подагры и ГУ в США возросли более чем 2 раза и продолжали расти до 2007-2008 гг. [5]. По данным мета-анализа 44 ис-

Received/Поступила: 01.07.2021

Accepted/Принята в печать: 04.08.2021

следований распространенность ГУ в мире составила 13,3% (среди мужчин 19,4% и 7,9% среди женщин), а подагры – 1,1% [4]. Отмечено увеличение распространенности ГУ в Ирландии с 2006 по 2014 гг. с 19,7% до 25,0% у мужчин и с 20,5% до 24,1% у женщин [6].

Исследователи отмечают возрастные и гендерные различия в распространенности ГУ [3,4,6-8]. Более низкий уровень МК в сыворотке крови, наблюдаемый у женщин, связан с гипоурикемическим эффектом эстрогенов [9,10]. С возрастом риск ГУ увеличивается, эксперты связывают это с сопутствующими возрастными факторами, такими как АГ, сахарный диабет (СД) и прием диуретиков [5]. Риск развития ГУ и подагры варьирует в зависимости от расы и этнической принадлежности [5,11], что частично можно объяснить и возможной генетической предрасположенностью [12].

Повышенным уровнем МК считается уровень ≥ 360 мкмоль/л (6,0 мг/дл) у женщин и ≥ 420 мкмоль/л (7,0 мг/дл) у мужчин [2]. По мере увеличения концентрации уратов в крови увеличивается образование кристаллов МК, что приводит к отложению их в суставах, сухожилиях и других тканях, а также в почках с образованием камней [13]. Увеличение уровня МК в крови (>420 мкмоль/л) является облигатным ФР развития подагры. Чем выше уровень МК, тем выше риск развития подагры, хотя формирование кристаллов возможно и при более низком уровне показателя МК, прежде всего у женщин [14]. При отсутствии симптомов подагры ГУ характеризуют как асимптоматическую (бессимптомную) [15].

Факторы развития гиперурикемии

Исследователями выявлен ряд факторов, способствующих повышению риска развития ГУ: немодифицируемые (пол, возраст, генетические факторы) и модифицируемые – характер питания (потребление этанол- и пуринсодержащих продуктов, фруктозы) и образ жизни [11]. Также выделяют факторы, связанные с повышенным синтезом пуринов и/или выработкой уратов, и факторы, которые ингибируют экскрецию и клиренс уратов [9].

К гиперпродукции пуринов и/или уратов приводят такие заболевания, как миело- и лимфопролиферативные синдромы, злокачественные опухоли, псориаз, ожирение, гипоксия/ишемия тканей (инфаркт миокарда, эпилептический статус); генетические нарушения (синдром Леша-Найхана и другие), прием некоторых лекарственных препаратов.

Снижение почечной экскреции уратов встречается при хронической почечной недостаточности любой этиологии, наследственной уратной нефропатии, поликистозе почек, АГ, метаболическом синдроме, ожирении, инсулинорезистентности, преэклампсии, ке-

тоацидозе и лактатацидозе, гипотиреозе, гиперпаратиреозе, саркоидозе, болезни Дауна, обезвоживании, голодании. Часто используемые препараты, снижающие почечную экскрецию уратов, могут привести к повышению МК: петлевые и тиазидные диуретики, противотуберкулезные препараты (пиразинамид и этамбутол), аспирин в низких дозах (≤ 325 мг/день), иммунодепрессанты (циклоsporин, такролимус), леводопа, никотиновая кислота, бета-блокаторы, слабительные средства (при злоупотреблении) [9,16,17].

Большинство исследователей признают, что ГУ является одним из важных ФР ССЗ и метаболических нарушений. Во многих исследованиях продемонстрирована связь ГУ с ожирением, заболеваниями почек. С другой стороны, эти заболевания увеличивают вероятность развития ГУ [9,13,15,18-24].

ГУ ассоциирована с повышением общей смертности и смертности от ССЗ [25-27]. В многоцентровом ретроспективном исследовании URRAN (Италия, $n=22714$) выявлена независимая связь между уровнем МК и общей и сердечно-сосудистой смертностью (относительный риск (ОР)=1,53 и 2,08 соответственно) [27]. Также отмечено, что уровни МК, повышающие риск смерти, значительно ниже тех, которые используются для определения ГУ в клинической практике: для общей смертности – 4,7 мг/дл, для сердечно-сосудистой – 5,6 мг/дл [25]. ГУ является независимым ФР фатального инфаркта миокарда [28].

Был опубликован объединяющий мнения зарубежных и российских экспертов обновленный экспертный консенсус по диагностике и лечению пациентов с ГУ и высоким сердечно-сосудистым риском, в котором была отмечена важность ГУ как ФР ССЗ, и предложен алгоритм ведения пациентов с ГУ, включающий 5 шагов [29-31]. Согласно мнению экспертов, оптимальный целевой уровень МК должен составлять 6 мг/дл (360 мкмоль/л), а для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском – 5 мг/дл (300 мкмоль/л).

ГУ является динамическим состоянием. Снижение уровня МК в сыворотке крови является важным фактором профилактики хронических неинфекционных заболеваний, при этом, изменение образа жизни предпочтительнее фармакологического вмешательства [32]. Снижение массы тела и регулярная физическая активность – основные рекомендации по коррекции образа жизни для лиц с ГУ и избыточным весом/ожирением [29-31]. Применение энергоредуцированных рационов для снижения массы тела приводит к уменьшению уровня МК [33,34]. Отмечено снижение МК у лиц с морбидным ожирением и СД после проведения бариатрической операции [35], но в ближайшем послеоперационном периоде отмечается повышение МК [34,36].

Факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и гиперурикемия

Связь характера питания с ГУ не вызывает сомнений. Важную роль в повышении МК оказывает нарушение режима питания, энергоизбыточность рациона, потребление большого количества мясных продуктов и продуктов с высоким содержанием насыщенных жиров, алкоголя и сладких напитков. Напротив, рационы здорового питания способствуют снижению МК.

Данные рандомизированного клинического исследования (РКИ) продемонстрировали, что применение рациона DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), широко рекомендуемого для профилактики и лечения АГ, влияет на уровень МК [37]. В целом диета DASH способствует снижению МК на 0,35 мг/дл (95% доверительный интервал [ДИ]: -0,65, -0,05) по сравнению с контрольной диетой ($p=0,02$). Влияние диеты DASH на уровень МК почти отсутствовало при исходном уровне МК < 5 мг/дл, при уровне МК 5-6 мг/дл ее концентрация снижалась на 0,45 мг/дл, при 6-7 мг/дл – на 0,76 мг/дл и при ≥ 7 мг/дл – на 1,29 мг/дл [37].

Средиземноморская диета, одна из самых известных моделей здорового питания, оказывает положительное влияние на уровень МК и, следовательно, на риск развития подагры. Результаты исследований IKARIA (281 женщина и 257 мужчин без ССЗ), ATTICA (2380 мужчин и женщин без ССЗ и заболеваний почек) и PREDIMED (4449 лиц 55-80 лет с СД или 3 ФП ССЗ) продемонстрировали обратную ассоциацию приверженности к данной диете и риска ГУ [38,39]. В исследовании PREDIMED у 43,8% людей отмечено снижение МК при соблюдении средиземноморской диеты без потери массы тела и увеличения физической активности. Реверсия ГУ была значимо выше в группе с самой высокой исходной приверженностью к диете (OR=1,73 [95%ДИ 1,04-2,89]). Показана обратная связь между исходным соблюдением диеты и распространенностью ГУ ($p=0,01$) [39].

Результаты российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ продемонстрировали много гендерных ассоциаций ГУ с факторами образа жизни, в частности, с питанием, курением и употреблением алкоголя. Выявлены разнонаправленные ассоциации ГУ у женщин и мужчин с индексом массы тела (ИМТ), возрастом, разумной пищевой эмпирической моделью (высокая приверженность к потреблению овощей, фруктов, молочных продуктов), потреблением алкоголя. Без половых различий ИМТ имел самый высокий вклад в риск ГУ, у женщин наибольшее влияние оказывали возраст, приверженность к эмпирической модели питания и употребление алкоголя, тогда как у мужчин – статус курения, режим питания и употребление алкоголя. Высокая приверженность к разумной эмпирической модели питания была связана со сни-

жением вероятности ГУ как у женщин (OR=0,84 [95%ДИ 0,77-0,93]), так и у мужчин (OR=0,85 [95%ДИ 0,75-0,96]) по сравнению с 1-м квартилем. Никаких статистически значимых ассоциаций с другими пищевыми моделями, в том числе с мясной, не было обнаружено. Относительно низкий вклад характера питания в прогнозирование ГУ, уступающий ИМТ, возрасту и потреблению алкоголя у женщин, а также ИМТ и статусу курения у мужчин, свидетельствует о том, что характеристики эмпирических моделей питания могут объяснить лишь небольшую часть вариативности вероятности ГУ [13].

Результаты исследования, изучающего две популяции европеоидов из Австралии и Норвегии, показали, что более высокое потребление продуктов, богатых углеводами, кальцием и витамином B2, связано с более низким уровнем МК, в то время как повышенное потребление жира, но не белка или общего потребления энергии, было связано с более высоким уровнем МК. Среди отдельных продуктов питания высокое потребление молочных продуктов, зерновых и фруктов ассоциировалось с более низким уровнем МК, в то время как потребление мяса, яиц, пива и крепких алкогольных напитков – с повышенным уровнем МК. Пищевые волокна, железо, тиамин и фолат также показали сильную положительную связь с ГУ, но только в австралийской когорте, что можно объяснить потреблением продуктов, обогащенных витаминами B1 и B9, нежирного красного мяса, тогда как в Норвегии обогащение продуктов не распространено, и мясо употребляется реже [32].

Метаболизм мочевой кислоты

МК является конечным продуктом обмена пуриновых оснований в результате ферментативного окисления ксантина под воздействием ксантинооксидазы. Экзогенный пул пуринов вариателен и значительно зависит от характера питания. Эндогенная продукция МК происходит в основном в печени, кишечнике и других тканях – мышцах, почках и эндотелии сосудов. Пурины выполняют множество важных функций в клетке, участвуют в передаче сигналов, являются структурными компонентами некоторых коферментов, играют важную роль в нейротрансмиссии, физиологии тромбоцитов, мышц. В физиологических условиях в клетке поддерживается сбалансированное соотношение между синтезом и распадом пуринов. Производство и метаболизм МК – это сложные процессы, в которых участвуют различные факторы, регулирующие выработку и выведение этого соединения почками и кишечником. Почки выводят примерно 2/3 образующейся МК, остальное выводится через желудочно-кишечный тракт [16]. В организме человека свыше 98% МК превращается в мононатриевый урат, соль

МК, по ее концентрации и определяется уровень кислоты. В отличие от животных в организме человека МК не может быть окислена до растворимого соединения аллантаина из-за отсутствия фермента уриказы, который, по мнению ряда исследователей, был утрачен в процессе эволюции [16,40].

Пищевые источники пуринов

Избыточное потребление пуринов – важнейший фактор развития ГУ. Имеются данные о линейной зависимости различных доз пищевых нуклеотидов с уровнем урикемии и величиной урикозурии. Пурины – это натуральные вещества, которые содержатся во всех клетках организма и практически во всех продуктах питания. Для определения количества пуринов в продуктах учитывают суммарное содержание нескольких типов пуринов (аденина, гуанина, гипоксантина и ксантина). Для пациентов с подагрой и ГУ большое значение имеют общее количество и типы потребляемых пуринов, особенно – гипоксантина. При сравнении соотношения четырех пуриновых оснований продукты можно разделить на две группы: одна содержит в основном аденин и гуанин, а другая – преимущественно гипоксантин. В зерновых, бобовых, соевых и молочных продуктах, водорослях, грибах и овощах более 60% от общего количества пуринов представлено аденином и гуанином. Субпродукты (печень, почки и желудок) содержат в основном аденин и гуанин в количестве 59,3-90,7% от общего количества пуринов. Большая часть икры рыб и более половины моллюсков также содержат в основном аденин и гуанин. С другой стороны, большая часть мяса животных и рыб содержат гипоксантин в количестве >50% от общего содержания (от 50,8% в говяжьем языке до 80,9% в прессованной ветчине). Рыба, содержащая значительное количество гуанина (сайра, сардина, радужная форель, макрель, корюшка), за счет его присутствия в ее коже приобретает характерный «металлический» цвет [41].

Мясо и морепродукты. Результаты Национального обследования здоровья и питания в США (NHANES, 14809 лиц >20 лет) подтверждают связь большого потребления мяса и морепродуктов с высоким уровнем МК, с увеличением общего потребления мяса или морепродуктов возрастал уровень МК. Различия в значениях МК между крайними квинтилями потребления составили для мяса 0,48 мг/дл (95%ДИ 0,34-0,61; $p<0,001$) и для морепродуктов – 0,16 мг/дл (95%ДИ 0,06-0,27; $p=0,005$). Связи потребления общего белка с уровнем МК не выявлено [42].

Результаты крупного проспективного когортного исследования здоровья мужчин продемонстрировали повышенный риск подагры при высоком потреблении мяса (OR=1,41; 95%ДИ 1,07-1,86; $p=0,02$), но не выявили связь с потреблением общего и животного

белка. Риск, связанный с потреблением растительного белка, составлял (OR=0,73; 95%ДИ 0,56-0,96), а молочного белка – 0,52 (95%ДИ 0,40-0,68). Среди отдельных мясных продуктов только потребление говядины, свинины или баранины в качестве основного блюда было связано с повышенным риском подагры ($p=0,01$). Увеличение потребления морепродуктов увеличивало риск подагры (OR=1,51; 95%ДИ 1,17-1,95; $p=0,02$) [43]. В проспективном Национальном исследовании здоровья бегунов США (NRHS, 5291 мужчин, $7,74\pm 1,84$ лет наблюдения) отмечено повышение риска развития подагры при более высоком потреблении мяса (на порцию/сутки) (OR=1,45; 95%ДИ 1,06-1,92; $p=0,002$) [44]. В исследовании PREDIMED показано, что частое употребление большого количества мяса, рыбы и морепродуктов приводило к увеличению уровня МК, тогда как уменьшение частоты и количества их потребления влекло снижение МК. Потребление менее 1 порции красного мяса в день по сравнению с более высоким потреблением связано со снижением риска ГУ на 23% [39].

Кофе. Исследования последних лет не подтверждают рекомендации по ограничению кофе в рационе пациентов с ГУ и/или подагрой. Обратная связь между уровнем МК и частотой употребления кофе впервые показана в японском поперечном исследовании (2240 мужчин). У употребляющих менее одной чашки кофе в день средняя концентрация МК составила 60 мг/л, а у тех, кто пил ≥ 5 чашек – 56 мг/л, однако для зеленого чая (другого основного источника кофеина в Японии) такой связи не наблюдалось [45]. Защитное действие потребления кофе подтверждается и другими работами. Результаты японского исследования (12948 человек 50-74 лет) показали обратную связь потребления кофе с МК и ГУ у мужчин, у женщин эта связь была более слабой, но статистически значимой [46]. Скорректированное по возрасту среднее значение МК было на 0,37 мг/дл ниже у мужчин, потребляющих ≥ 7 чашек кофе в день, чем у тех, кто кофе не пил. Соответствующая разница в многофакторном анализе составила 0,27 мг/дл. Эти обратные ассоциации не зависели от других ФР ГУ (ИМТ, курение, употребление алкоголя, АГ, СД и потребление морепродуктов) [46].

Результаты Национального обследования здоровья и питания (1988-1994 г.г.) в США (14758 участников, возраст ≥ 20 лет) подтверждают обратную связь уровня МК с потреблением кофе, но не с чаем или общим потреблением кофеина. После поправки на возраст и пол уровень МК у лиц, потреблявших кофе от 4 до 5 и ≥ 6 чашек в день, был ниже, чем у тех, кто его не употреблял, на 0,26 мг/дл (95%ДИ 0,11-0,41; $p<0,001$) и 0,43 мг/дл (95%ДИ 0,22-0,65; $p<0,001$) соответственно. Для употребляющих ≥ 6 чашек кофе в день риск ГУ составил 0,57 (95%ДИ 0,35-0,94; $p=0,001$).

Общее количество кофеина, содержащегося в кофе и других напитках, а также потребление чая не были связаны с уровнем МК. Умеренная обратная корреляция наблюдалась с кофе без кофеина ($p=0,035$), что привело к выводу, что гипоурикемический эффект был вызван другими веществами, помимо кофеина [47]. Аналогичные результаты получены в ходе 12-летнего проспективного когортного исследования (45869 мужчин), которые продемонстрировали обратную связь длительного потребления кофе с риском возникновения подагры. ОР подагры при потреблении 4-5 и ≥ 6 чашек кофе в день составил 0,60 (95%ДИ 0,41-0,87) и 0,41 (95%ДИ 0,19-0,88; $p=0,009$) соответственно. При потреблении кофе без кофеина 1-3 и ≥ 4 чашки/день (ОР=0,67; 95%ДИ 0,54-0,82) и 0,73 (95%ДИ 0,46-1,17; $p=0,002$) соответственно. Общий кофеин из всех источников и потребление чая не были связаны с риском подагры [48]. Среди возможных механизмов влияния потребления кофе на уровень МК выделяют снижение инсулинорезистентности. Фенолхлорогеновая кислота, содержащаяся в кофе и являющаяся сильным антиоксидантом, может повышать чувствительность к инсулину и снижать уровень инсулина и глюкозы в сыворотке крови. Кроме того, помимо кофеина, ксантины, присутствующие в кофе, могут ингибировать ксантиноксидазу [45-47]. По мнению других авторов современных данных недостаточно для подтверждения связи между потреблением кофе и более низким риском развития ГУ, необходимы дальнейшие проспективные исследования и РКИ. Результаты систематического обзора и метаанализа 11 наблюдательных исследований показали отсутствие значимой разницы в уровнях МК (SMD=-0,09; 95%ДИ -0,23-0,05; $p=0,21$) между самой высокой и самой низкой категориями потребления кофе, ОР ГУ составил 0,84 (95%ДИ 0,65-1,09; $p=0,20$), однако выявлена значимая обратная связь между потреблением кофе и заболеваемостью подагрой (ОР=0,43; 95%ДИ 0,31-0,59; $p<0,001$) [49].

Фруктоза. В настоящее время фруктоза является основным подсластителем, используемым в пищевых продуктах, а также основным компонентом сахарозы (столового сахара). Фруктоза единственный углевод, в результате метаболизма которого образуется МК как побочный продукт. Было установлено, что помимо распада пуриновых нуклеотидов фруктоза индуцирует образование пуринов *de novo* за счет увеличения деградации аденозинтрифосфата до аденозинмонофосфата в процессе фосфорилирования. Образующийся дефицит фосфата способствует расщеплению аденозинмонофосфата далее до МК. Кроме того, фруктоза может увеличить резистентность к инсулину и привести к последующей гиперинсулинемии, что, в свою очередь, с уменьшением экскреции МК, может привести к ГУ

[11]. Результаты исследования NHANES-III продемонстрировали ассоциации между потреблением подслащенных безалкогольных напитков и уровнем МК. Уровень МК повышался с увеличением потребления напитков, разница в значениях МК между крайними категориями потребления составила 0,4 мг/дл [50]. Связь между потреблением фруктозы из сахаросодержащих газированных напитков и повышенным риском ГУ и развития подагры отмечена и в двух больших проспективных когортных исследованиях медицинских работников (51529 мужчин, 78906 женщин). По сравнению с эталонным уровнем потребления (<1 порция/мес) ОР подагры у мужчин для 5-6 порций/нед составил 1,29 (95%ДИ 1,00-1,68), для одной порции в день – 1,45 (95%ДИ 1,02-2,08), а для ≥ 2 порций в день – 1,85 (95%ДИ 1,08-3,16; $p=0,002$), диетические же безалкогольные напитки на риск подагры не влияли [51,52]. Риск возникновения подагры у женщин при употреблении одной порции подслащенных напитков и ≥ 2 был еще выше – 1,74 (95%ДИ 1,19-2,25) и 2,39 (95%ДИ 1,34-4,26; $p<0,001$) соответственно [52]. Результаты исследования случай-контроль (2076 человек, 44% женщин) в Шотландии продемонстрировали значимую положительную связь между потреблением подслащенных напитков и уровнем МК ($p=0,008$) [53].

Фрукты. Фрукты и фруктовые соки являются источником фруктозы. Результаты NHANES-III продемонстрировали умеренную связь между потреблением апельсинового сока и уровнем МК: уровень МК у лиц, потребляющих ≥ 1 порции сока в день был выше, чем у не употребляющих на 0,17 мг/дл [50]. Общее потребление фруктовых соков (по содержанию свободной фруктозы лидирует апельсиновый сок – 17%) также было связано с риском развития подагры у мужчин [51] и женщин [52]. По сравнению с лицами, потреблявшими менее стакана фруктового сока в месяц ОР развития подагры у тех, кто потреблял ≥ 2 стакана апельсинового или яблочного сока в день, составлял 1,82 (95%ДИ 1,11-3,00) для мужчин и 2,42 (95%ДИ 1,27-4,63) для женщин. По сравнению с мужчинами, которые потребляли менее одного фрукта в месяц, ОР подагры у употребляющих одно яблоко или апельсин в день составлял 1,64 [51]. У женщин продукты, богатые фруктозой (яблоки или апельсины), не были значительно связаны с риском подагры, так же, как и общее потребление фруктов ($p=0,8$) [52]. В проспективном Национальном исследовании здоровья бегунов (NRHS, США, 5291 мужчин), отмечено снижение частоты подагры при более высоком потреблении фруктов: риск подагры был на 50% ниже у потреблявших более 2 фруктов в день, чем у мужчин, съедающих менее 1 фрукта в день. При увеличении потребления фруктов ОР со-

ставил 0,73 (95%ДИ 0,62-0,84; $p < 0,0001$). Уровень МК был значимо связан с потреблением фруктов ($-0,04 \pm 0,01$ мг/дл на порцию/сут, $p = 0,002$). Однако влияние потребления фруктов на уровень МК нельзя связывать только с содержанием в них фруктозы, фрукты и ягоды являются источником витамина С, пищевых волокон, катехинов, флавонолов, калия, которые могут влиять на связь фруктозы и МК [54]. По мнению автора, увеличенное потребление фруктов сопровождается повышенным присутствием пищевых волокон в рационе и, вероятно, этим объясняется положительное действие на уровень МК, а не специфическим эффектом фруктов как таковых [44]. Ряд исследователей показывают потенциальные механизмы влияния фруктов на уровень МК. Флавонолы и катехины могут блокировать производство МК, связанное с активностью ксантинооксидазы и окислительным стрессом. Витамин С обладает способностью снижать концентрацию МК, вызывая урикозурию за счет воздействия на проксимальные канальцы почек, а калий может смягчать уратиндуцированную эндотелиальную дисфункцию. Пищевые волокна фруктов и ягод влияют на метаболизм фруктозы, замедляют скорость реабсорбции в тонком кишечнике. Содержание фруктозы, витамина С и других антиоксидантов отличается в разных видах фруктов, зависит от сезона, климатических и географических условий выращивания, степени зрелости фруктов и плодов, применения ультрафиолетового облучения при производстве соков с целью бактериологической безопасности [54]. Диета, богатая фруктами и овощами, обычно приводит к ощелачиванию мочи и способствует выведению МК с мочой [55,56]. Результаты исследований демонстрируют значительную корреляцию между высоким потреблением витамина С как с пищей, так и в виде биологически активных добавок, и более низким уровнем МК, что, вероятно, связано с его урикозурическим эффектом [57].

Вишня. Большое внимание в последние годы привлекает использование вишни и продуктов из нее в качестве средства для лечения подагры и уменьшения ее проявлений. Вишня по сравнению с другими фруктами содержит большее количество флавоноидов, преимущественно, антоцианов, обладающих антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, которые могут оказывать положительный эффект при лечении подагры. В исследованиях *in vitro* использование продуктов из вишни подавляло секрецию интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли- α . Было показано, что черешня и вишня обладают способностью ингибировать ферменты циклооксигеназы [58], в систематическом обзоре (6 исследований, 2019 г.) отмечено, что у лиц с подагрой, регулярно пивших экстракт/сок вишни, наблюдалось меньшее количество

обострений заболевания, чем у не употребляющих такой сок [59]. Однако исследований, изучающих способность вишни и продуктов из нее снижать уровень уратов, очень мало, и нет РКИ по использованию этой ягоды в лечении подагры [58].

Бобовые относятся к группе продуктов с умеренным и высоким содержанием пуринов. При этом бобовые имеют низкий гликемический индекс, служат источником пищевых волокон и витаминов группы В, железа, цинка и других важных минералов, являются диетическим предиктором увеличения продолжительности жизни у пожилых людей и входят в рацион здорового питания. Работы последних лет показывают, что пурины растительного происхождения не влияют на ГУ и риск развития подагры. Результаты проспективного когортного исследования (Сингапур, $n = 63257$) показали, что соя и несоевые бобовые (горох, фасоль и чечевица) связаны со снижением риска подагры, ОР при сравнении крайних квартилей составил 0,86 (95%ДИ 0,75-0,9; $p = 0,018$) и 0,83 (95%ДИ 0,73-0,95; $p = 0,012$) соответственно [60]. Потребление > 3 порций бобовых в неделю было связано с более низким риском ГУ (ОР=0,74; 95%ДИ 0,63-0,87) [39], однако канадские исследователи D.R. Garrel и соавт., изучавшие эффект воздействия 80 г казеина, лактальбумина и изолята соевого белка на уровень ГУ у 10 здоровых мужчин и женщин, отметили увеличение МК при введении сои, в двух других вариантах было значимое снижение уровня МК [61]. В реальной жизни потребление такого количества соевого белка малореалистично, так как соответствует 1000 г тофу или 400-450 г соевых сосисок, высокая энергоемкость соевых продуктов также исключает потребление большого количества соевого протеина одновременно. В другом исследовании оценено влияние потребляемых продуктов, богатых пуринами (говяжья печень, филе пикши и соевые бобы), на метаболизм МК у 18 здоровых мужчин в течение 3-х нед. Порции блюд содержали одинаковое количество белка (50 г) и пуринов, но отличались по компонентному составу пуриновых оснований. Через 120 мин после приема внутрь отмечалось увеличение МК во всех трех группах ($p < 0,05$), максимально после употреблении пикши – на 0,34 мг/дл и значимо меньше – после печени и сои (на 0,15 и 0,25 мг/дл соответственно). Через 240 мин уровни МК вернулись к исходным значениям во всех группах [62]. Учитывая имеющиеся на сегодня данные о влиянии растительных пуринов на метаболизм МК и обратной связи потребления бобовых и увеличения риска ГУ и подагры, полное исключение данных продуктов из рациона лиц, больных подагрой или с ГУ, является чрезмерным.

Овощи. В исследовании PREDIMED употребление овощей ≥ 2 порции/день и использование соуса со-

фрито (помидоры, лук, специи, чеснок, тушеные с оливковым маслом) показало обратную связь с ГУ (ОР 0,88; 95%ДИ 0,76-1,01) и (ОР 0,85; 95%ДИ 0,74-0,98), соответственно, с сохранением значимости после корректировки на другие потенциальные ФР [39]. Отсутствие связи между потреблением богатых пуринами овощей, включая цветную капусту, шпинат, бобовые, и уровнем МК было продемонстрировано в Шотландском исследовании случай-контроль (n=2076; p=0,38) [53]. Результаты проспективного исследования мужчин показали отсутствие связи потребления отдельных богатых пуринами растительных продуктов с риском развития подагры [43]. Это ставит под сомнение целесообразность рекомендаций по исключению/резкому ограничению потребления богатых пуринами овощей лицам с ГУ и пациентам с подагрой.

Молочные продукты практически не содержат пурины и могут рассматриваться как альтернативные источники животного белка в рационе лиц с ГУ и подагрой. Результаты исследования в Шотландии продемонстрировали обратную связь потребления молочных продуктов, кальция и лактозы с уровнем МК. Молочные продукты показали протективный эффект в отношении МК для обезжиренного молока и низкокалорийного йогурта: $\beta = -4,4$ ммоль/дл (p=0,02) и $\beta = -11,7$ ммоль/дл (p=0,04) соответственно, тогда как потребление жирного молока и йогурта такого эффекта не имели. Кальций и лактоза показали значимые обратные ассоциации с МК: $\beta = -4,5$ (p=0,003) и $\beta = -4,9$ (p=0,0007) соответственно [53]. Однако анализ 2-х летнего РКИ приема биологически активной добавки цитрата кальция 323 здоровыми мужчинами старше 40 лет не показал защитного эффекта кальция при подагре [63], не была продемонстрирована и связь с лактозой в исследовании ученых из Новой Зеландии [64]. Обратная связь между потреблением молочных продуктов и уровнем МК продемонстрирована и в исследовании NHANES III: лица, потребляющие молоко или йогурт ≥ 1 раз в день имели уровень МК ниже, чем люди, не употребляющие эти продукты, разница составила -0,25 (95%ДИ -0,40 – -0,09; p < 0,001) и -0,26 (95%ДИ -0,41 – -0,12; p < 0,001) соответственно. ОР для потребляющих молочные продукты составил 0,74 (95%ДИ 0,55-0,99; p=0,05) [42]. Результаты исследования здоровья мужчин показали снижение заболеваемости подагрой с увеличением потребления для всех молочных продуктов (ОР 0,56; 95%ДИ 0,42-0,74; p < 0,001) и обезжиренного молока (ОР 0,54; 95%ДИ 0,40-0,73; p < 0,001) [43].

Несмотря на протективный эффект молочных продуктов при ГУ и подагре, остается неясным гипоурикемический механизм. Одно из объяснений связано с относительно низким содержанием пуринов в молоч-

ных продуктах по сравнению с другими источниками белка. Оротовая кислота, содержащаяся в молоке, обладает урикозурическим эффектом [64]. Кроме того, потребление обезжиренных молочных продуктов может свидетельствовать об уменьшении жирового компонента рациона, что также способствует снижению ГУ и риска подагры [31].

Алкоголь. Гиперурикемическое действие алкоголя связано с образованием МК и уменьшением ее экскреции почечными канальцами. Алкоголь также приводит к снижению аденозинтрифосфата в печени. Важно отметить, что употребление алкоголя увеличивает уровень МК больше, чем употребление обычных богатых пуринами продуктов, таких как мясо и морепродукты. Риск развития подагры зависит от типа и количества потребляемого алкогольного напитка, два или более стакана пива в день увеличивают риск подагры в 2,5 раза по сравнению с не употребляющими пиво лицами, а такая же частота потребления крепких спиртных напитков увеличивает риск подагры в 1,6 раза. Пиво – единственный алкогольный напиток, содержащий пурины, усиливающие гиперурикемический эффект этанола [42,43,65,66]. Рост риска развития подагры при повышенном употреблении алкоголя, как пива, так и вина, продемонстрирован в исследовании мужчин-бегунов (ОР=1,19; 95%ДИ 1,12-1,26; p < 0,0001). Риск подагры у мужчин, потреблявших более 15 г этанола в день по сравнению с непьющими, был выше на 93% [44]. Риск развития ГУ среди потребляющих алкоголь постепенно увеличивается с ростом объема и частоты потребления, что было продемонстрировано в исследовании японских мужчин с нормоурикемией (4011 человек, возраст 20-54 лет). С поправкой на возраст по отношению к непьющим у потребляющих < 10,0 порций в неделю, 10,0-19,9; 20,0-29,9 и для $\geq 30,0$ порций в неделю ОР составил 1,22 (95%ДИ 0,95-1,58), 1,6 (95%ДИ 1,23-2,09), 2,13 (95%ДИ 1,60-2,83) и 2,52 (95%ДИ 1,81-3,52) соответственно. Была продемонстрирована отдельная доза-ответная связь между потреблением пива, саке и риском ГУ [67]. Увеличение риска ГУ, связанное с употреблением алкогольных напитков, продемонстрировано и в проспективном 12-летнем исследовании мужчин (США, n=47150). Величина ассоциации риска подагры была наибольшей для пива и крепких спиртных напитков, вино не было связано с риском возникновения подагры. Для пьющих ≥ 2 бокала вина в день по сравнению с теми, кто пил менее одного бокала в месяц (ОР 1,05; 95%ДИ 0,64-1,72) нулевая ассоциация сохранялась независимо от сорта вина (p > 0,4) [65]. В другом исследовании показано, что потребление вина ≥ 7 бокалов в неделю связано с более высокой частотой ГУ [39].

Рекомендации

Индивидуальный риск ГУ представляет собой сложное взаимодействие между не модифицируемыми (возраст, пол, раса и генетика) и модифицируемыми факторами (характер питания, массы тела и образ жизни), и контроль за рационом питания при ГУ и подагре очевиден. По уровню содержания пуринов японские исследователи разделяют продукты на 5 групп: очень низкое содержание (<50 мг на 100 г продукта), низкое (50-100 мг), умеренное (100-200 мг), высокое (200-300 мг) и очень высокое (>300 мг) [41]. Отечественные авторы выделяют 3 группы продуктов по содержанию пуринов на 100 г (табл. 1): высокое (более 150 мг); умеренное (50-150 мг) и низкое (<50 мг). Отдельно можно выделить продукты с очень высоким содержанием пуринов – более 200 мг [68].

Новые открытия в этой области подчеркивают важность не только количества пуринов, содержащихся в пищевых продуктах, но их качественного состава, особенно – содержания гипоксантина, который считается более урикогенным, чем другие пурины. Более 60% общего количества пуринов во всех злаках, бобах, соевых продуктах, морских водорослях, молочных продуктах, грибах и овощах приходится на аденин и гуанин, тогда как более 50% общих пуринов в большинстве мясных продуктов и рыбы составляет гипоксантин. Влияние пищевых пуринов на уровень МК дополнительно модифицируется частотой потребления, биодоступностью, присутствием других растительных компонентов в пище. Кроме того, такие методы обработки, как тушение, варка, приготовление на пару могут снизить содержание пуринов, следовательно, диетические рекомендации не должны основываться

исключительно на среднем содержании пуринов в продукте.

Основными задачами для рациона лиц с ГУ является ограничение введения экзогенного пула пуринов, снижение уровня МК в сыворотке крови и сдвиг мочи в щелочную сторону. Средний ежедневный прием пищи взрослого человека содержит около 600-1000 г пуринов [40], в Японии для профилактики подагры и ГУ рекомендуется ежедневное потребление пуринов с пищей <400 мг. При диетотерапии подагры по данным Института питания содержание пищевых пуринов не должно превышать 200 мг, т. е. употребление продуктов, содержащих >200 мг пуринов на 100 г пищи, особенно с высоким содержанием гипоксантина, считается высоким риском ГУ. По этой причине продукты с высоким содержанием пуринов (группа А) рекомендуется исключить из рациона.

Количество белка должно соответствовать физиологическим потребностям, при этом в приоритете молочные продукты и яйца, которые практически не содержат пурины (<13 мг). Большая часть мяса, птицы и мясных продуктов, субпродукты содержат большое количество пуринов, преимущественно, за счет гипоксантина. Особенно богаты пуринами мясо молодых животных и птиц, печень, почки, семенники, язык, при этом потребление печени за счет преобладания в ее составе гуанина (мало влияющим на уровень МК) не стоит исключать из рациона полностью. Около 90% сырой рыбы содержат более 100 мг пуринов, а в некоторых видах рыб наблюдается высокое содержание пуринового основания гуанина, который, как показали исследования, не влияет на уровень МК: это сардина,

Table 1. The amount of purines in food (mg per 100 g) [41,68].

Таблица 1. Содержание пуринов в пищевых продуктах (мг на 100 г продукта) [41,68]

Группа А	Группа В	Группа С
Высокий уровень (150-1000 мг)	Умеренный уровень (50-150 мг)	Низкий уровень (0-50 мг)
Сардины	Мясо	Овощи
Печень	Рыба	Фрукты, ягоды
Почки	Мидии, крабы	Молоко, молочные продукты
Мясные, рыбные бульоны	Мозги	Сыр
Рыбные консервы	Шпик соленый	Яйца
Цыпленок	Грибы	Крупы
Телятина	Шпинат, щавель	Хлеб
Анчоусы	Петрушка	Орехи
Язык	Цветная капуста	Икра рыб (кроме минтая)
Копчености	Брокколи	Мед
Пивные дрожжи	Баклажаны	Соевое молоко
Нори (сухие)	Зеленый перец	Тофу
Шиитаке (сухие)	Бобовые	
Тофу сублимированный	Соя ферментированная	

сайра, радужная форель, макрель, и поэтому их можно периодически включать в рацион из-за высокой пищевой ценности и полезных омега-3 жирных кислот. Количество пуринов во многих моллюсках, консервированной и сушеной рыбе превышает 150 мг/100г. Много пуринов в мясе криля, камчатском крабе, некоторых видах креветок, и напротив, кальмары, некоторые виды икры рыбы содержат лишь небольшое количество пуринов, много пуринов содержится во всех рыбных консервах, лидером являются анчоусы. Учитывая эти данные, можно включать в рацион нежирные сорта мяса и рыбу в отварном виде, не чаще 2-х р/нед. Рекомендуемое соотношение животных и растительных белков составляет 1:1,5. До 60% пищевых пуринов мясных и рыбных продуктов переходит в бульон, поэтому не рекомендуются к употреблению мясные, куриные и рыбные бульоны.

Ссылаясь на исследования влияния бобовых на уровень ГУ и риск развития подагры, учитывая их значимую роль в структуре здорового питания, такую пищу целесообразно вводить в рацион. Рекомендуются к употреблению бобовые (фасоль, чечевица, маш, нут и др.), а также соевые продукты, за исключением ферментированной сои, бобов мунг и черной чечевицы.

Ограничиваются в рационе жиры животного происхождения, обладающие доказанным гиперурикемическим действием [17], следует избегать употребления свиного и кулинарного жира, не использовать сливочное масло для приготовления пищи.

Ограничивается потребление подслащенных напитков, количество добавленных сахаров не должно превышать 5% от суточной калорийности. При этом общее содержание углеводов не сокращается, но предпочтение отдается продуктам с низким гликемическим индексом и высоким содержанием пищевых волокон [69].

Обогащение рациона овощами, фруктами и ягодами, особенно, добавление цитрусовых, способствует ощелачиванию мочи. Увеличение pH мочи помогает сохранению в коллоидно-растворимом состоянии солей МК, препятствуя их выпадению в осадок. Не стоит полностью отказываться от потребления овощей, содержащих более 50 мг пурина (цветная капуста, брокколи, баклажан, зеленый перец), так как основная часть представлена пуринами, не оказывающими значимого гиперурикемического эффекта. Петрушка, содержащая 288,9 мг пуринов, обычно используется в небольших количествах (не более 2 г), поэтому действие пурина, получаемого от употребления петрушки, будет ограничено. Помимо того, что растительная пища с высоким содержанием пуринов имеет более

низкую долю гипоксантина, фрукты, овощи и пищевые травы содержат еще различные фитохимические вещества и микронутриенты, обладающие антиоксидантным и противовоспалительным свойствами, а также подавляют синтез МК. Некоторые лекарственные растения (сумах, имбирь, листья сельдерея и др.) представляют собой потенциальный источник ингибиторов ксантинооксидазы [40], кроме того, фрукты и овощи содержат витамин С, снижающий уровень МК. Вишня, особенно сок черной вишни, используется для облегчения симптомов подагры и снижения уровня МК [58].

Для увеличения ренальной экскреции МК рекомендуемое количество свободной жидкости (при отсутствии противопоказаний) увеличивается до 2 л/сут за счет употребления щелочных минеральных вод, морсов, соков. Разрешается употребление кофе. В рационе ограничивается количество поваренной соли, не рекомендуется употребление алкоголя, особенно пива и крепких алкогольных напитков.

При сочетании гиперурикемии/подагры с ожирением показано назначение разгрузочных дней 1-2 р/нед. С этой целью целесообразно использовать контррастные рационы с низким содержанием пуринов: фруктовые (1,5 кг яблок или апельсинов), овощные (1,5 кг в любом наборе за исключением овощей с высоким содержанием пуринов), творожно-кефирные (400 г нежирного творога и 500 г кефира).

Закключение

Большинство рассмотренных в обзоре исследований посвящено влиянию потребления продуктов и отдельных нутриентов на уровень МК в сыворотке крови. В некоторых исследованиях демонстрируется противоречивые данные, что обосновывает проведение более крупных проспективных РКИ для накопления доказательной базы и подтверждения данных. Представленный в статье аналитический обзор и рекомендации по построению рациона могут быть использованы при консультировании лиц с ГУ с учетом их индивидуальных вкусовых предпочтений и наличия коморбидных состояний. Стоит резюмировать, что ГУ является алиментарно-зависимым ФР, а в большинстве случаев – полностью алиментарно-обусловленным, и, соответственно, алиментарно-управляемым состоянием, поэтому диетологическая коррекция рациона питания является обязательным подходом в контроле за ГУ, а также в профилактике и лечении подагры.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
2. Kobalava ZH, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(3):3786]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
3. Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(1):153-9 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(2):153-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159.
4. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheum*. 2019;71(6):991-9. DOI:10.1002/art.40807.
5. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136-41. DOI:10.1002/art.30520.
6. Arun Kumar UA, Browne LD, Li X, et al. Temporal trends in hyperuricaemia in the Irish health system from 2006-2014: A cohort study. *PLoS One*. 2018;13(5):e0198197. DOI:10.1371/journal.pone.0198197.
7. Liu R, Han C, Wu D, et al. Prevalence of Hyperuricemia and Gout in Mainland China from 2000 to 2014: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:762820. DOI:10.1155/2015/762820.
8. Song P, Wang H, Xia W, et al. Prevalence and correlates of hyperuricemia in the middle-aged and older adults in China. *Sci Rep*. 2018;8(1):4314. DOI:10.1038/s41598-018-22570-9.
9. Stewart DJ, Langlois V, Noone D. Hyperuricemia and Hypertension: Links and Risks. *Integr Blood Press Control*. 2019;12:43-62. DOI: 10.2147/IBPC.S184685.
10. Nicholls A, Snaith ML, Scott JT. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *Br Med J*. 1973;1(5851):449-51. DOI:10.1136/bmj.1.5851.449.
11. MacFarlane LA, Kim SC. Gout: a review of non-modifiable and modifiable risk factors. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(4):581-604. DOI:10.1016/j.rdc.2014.07.002.
12. Butler F, Alghubayshi A, Roman Y. The Epidemiology and Genetics of Hyperuricemia and Gout across Major Racial Groups: A Literature Review and Population Genetics Secondary Database Analysis. *J Pers Med*. 2021;11(3):231. DOI: 10.3390/jpm11030231.
13. Maksimov SA, Shalnova SA, Balanova YA, et al. Hyperuricemia versus lifestyle in men and women of the Russian Federation population. *Russian Open Medical Journal*. 2020;9:e0214. DOI:10.15275/rusomj.2020.0214.
14. Gout. Clinical guidelines. Association of Rheumatologists of Russia, 2018 [cited 2021 May 01]. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_327120/ (In Russ.) [Подagra. Клинические рекомендации. Ассоциация ревматологов России, 2018 [цитировано 01.05.2021]. Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_327120/].
15. Yeliseyev MS, Yeliseyeva MYe. Modern Aspects of Pathogenesis and Correction of Hyperuricemia and Associated Conditions. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(8):32-40 (In Russ.) [Елисеев М.С., Елисеева М.Е. Современные аспекты патогенеза и коррекции гиперурикемии, а также ассоциированных с ней состояний. *Эффективная Фармакотерапия*. 2019;15(8):32-40]. DOI:10.33978/2307-3586-2019-15-8-32-40.
16. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016;8-14. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.08.109.
17. Valsaraj R, Kumar S.A, Kumar G.K, et al. Management of asymptomatic hyperuricemia: Integrated Diabetes & Endocrine Academy (IDEA) consensus statement. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(2):93-100. DOI:10.1016/j.dsx.2020.01.007.
18. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, et al. Asymptomatic Hyperuricemia Without Comorbidities Predicts Cardiometabolic Diseases: Five-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension*. 2017;69(6):1036-44. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08998.
19. Piani F, Cicero AFG, Borghi C. Uric Acid and Hypertension: Prognostic Role and Guide for Treatment. *J Clin Med*. 2021;10(3):448. DOI:10.3390/jcm10030448.
20. Ali N, Perveen R, Rahman S, et al. Prevalence of hyperuricemia and the relationship between serum uric acid and obesity: A study on Bangladeshi adults. *PLoS One*. 2018;13(11):e0206850. DOI:10.1371/journal.pone.0206850.
21. Han T, Lan L, Qu R, et al. Temporal Relationship Between Hyperuricemia and Insulin Resistance and Its Impact on Future Risk of Hypertension. *Hypertension*. 2017;70(4):703-11. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09508.
22. Nagahama K, Iseki K, Inoue T, et al. Hyperuricemia and cardiovascular risk factor clustering in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res*. 2004;27(4):227-33. DOI:10.1291/hyres.27.227.
23. Park JH, Jo YI, Lee JH. Renal effects of uric acid: hyperuricemia and hypouricemia. *Korean J Intern Med*. 2020;35(6):1291-304. DOI:10.3904/kjim.2020.410.
24. Zhang Y, Zhang M, Yu X, et al. Association of hypertension and hypertriglyceridemia on incident hyperuricemia: an 8-year prospective cohort study. *J Transl Med*. 2020;18(1):409. DOI:10.1186/s12967-020-02590-8.
25. Virdis A, Masi S, Casiglia E, et al. Identification of the Uric Acid Thresholds Predicting an Increased Total and Cardiovascular Mortality Over 20 Years. *Hypertension*. 2020;75(2):302-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643.
26. Otaki Y, Konta T, Ichikawa K, et al. Possible burden of hyperuricaemia on mortality in a community-based population: a large-scale cohort study. *Sci Rep*. 2021;11(1):8999. DOI:10.1038/s41598-021-88631-8.
27. Zuo T, Liu X, Jiang L, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1):207. DOI:10.1186/s12872-016-0379-z.
28. Casiglia E, Tikhonoff V, Virdis A, et al. Serum uric acid and fatal myocardial infarction: detection of prognostic cut-off values: The URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) study. *J Hypertens*. 2020;38(3):412-9. DOI:10.1097/HJH.0000000000002287.
29. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J*. 2018;25(5):545-63. DOI:10.5603/CJ.2018.0116.
30. Chazova IE, Zhernakova JV, Kisliak OA, et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Systemic Hypertension*. 2019;16(4):8-21 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. *Системные Гипертензии*. 2019;16(4):8-21]. DOI:10.26442/2075082X.2019.4.190686.
31. Borghi C, Domenik-Karłowicz J, Tykarski A, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update. *Cardiol J*. 2021;28(1):1-14. DOI:10.5603/CJ.a2021.0001.
32. Zykova SN, Storhaug HM, Toft I, et al. Cross-sectional analysis of nutrition and serum uric acid in two Caucasian cohorts: the AusDiab Study and the Tromsø study. *Nutr J*. 2015;14:49. DOI:10.1186/s12937-015-0032-1.
33. Vedder D, Walrabenstein W, Heslinga M, et al. Dietary Interventions for Gout and Effect on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(12):2955. DOI:10.3390/nu11122955.
34. Nielsen SM, Bartels EM, Henriksen M, et al. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1870-82. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211472.
35. Liu W, Zhang H, Han X, et al. Uric acid level changes after bariatric surgery in obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Ann Transl Med*. 2019;7(14):332. DOI:10.21037/atm.2019.06.66.
36. Dalbeth N, Chen P, White M, et al. Impact of bariatric surgery on serum urate targets in people with morbid obesity and diabetes: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):797-802. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203970.
37. Juraschek SP, Gelber AC, Choi HK, et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Sodium Intake on Serum Uric Acid. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(12):3002-9. DOI:10.1002/art.39813.
38. Stamostergiou J, Theodoridis X, Ganochorit V, et al. The role of the Mediterranean diet in hyperuricemia and gout. *Mediterr J Rheumatol*. 2018;29(1):21-5. DOI:10.31138/mjr.29.1.21.
39. Guasch-Ferré M, Bulló M, Babio N, et al. Mediterranean diet and risk of hyperuricemia in elderly participants at high cardiovascular risk. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(10):1263-70. DOI:10.1093/gerona/glt028.
40. Hafez RM, Abdel-Rahman TM, Naguib RM. Uric acid in plants and microorganisms: Biological applications and genetics - A review. *J Adv Res*. 2017;8(5):475-86. DOI:10.1016/j.jare.2017.05.003.
41. Kaneko K, Aoyagi Y, Fukuchi T, et al. Total Purine and Purine Base Content of Common Foodstuffs for Facilitating Nutritional Therapy for Gout and Hyperuricemia. *Biol Pharm Bull*. 2014;37(5):709-21. DOI:10.1248/bpb.b13-00967.
42. Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2005;52(1):283-9. DOI:10.1002/art.20761.
43. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1093-103. DOI:10.1056/NEJMoa035700.
44. Williams PT. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(5):1480-7. DOI:10.1093/ajcn/87.5.1480.
45. Kiyohara C, Kono S, Horjo S et al. Inverse association between coffee drinking and serum uric acid concentrations in middle-aged Japanese males. *Br J Nutr*. 1999;82(2):125-30.
46. Pham N.M, Yoshida D, Morita M, et al. The relation of coffee consumption to serum uric acid in Japanese men and women aged 49-76 years. *J Nutr Metab*. 2010;2010:930757. DOI:10.1155/2010/930757.
47. Choi HK, Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum*. 2007;57(5):816-21. DOI:10.1002/art.22762.
48. Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):2049-55. DOI:10.1002/art.22712.
49. Zhang Y, Yang T, Zeng C, et al. Is coffee consumption associated with a lower risk of hyperuricaemia or gout? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(7):e009809. DOI:10.1136/bmjopen-2015-009809.
50. Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi H.K. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2008;59(1):109-16. DOI:10.1002/art.23245.

51. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;336:309-12. DOI:10.1136/bmj.39449.819271.BE.
52. Choi HK, Willett W, Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA*. 2010;304(20):2270-278. DOI:10.1001/jama.2010.1638.
53. Zgaga L, Theodoratou E, Kyle J, et al. The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugar-sweetened beverages and dairy with plasma urate, in a cross-sectional study. *PLoS One*. 2012;7(6):e38123. DOI:10.1371/journal.pone.0038123.
54. Nakagawa T, Lanaspá MA, Johnson RJ. The effects of fruit consumption in patients with hyperuricaemia or gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(7):1133-41. DOI:10.1093/rheumatology/kez128.
55. Kanbara A, Hakoda M, Seyama I. Urine alkalization facilitates uric acid excretion. *Nutr J*. 2010;9:45. DOI:10.1186/1475-2891-9-45.
56. Kanbara A, Miura Y, Hyogo H, et al. Effect of urine pH changed by dietary intervention on uric acid clearance mechanism of pH-dependent excretion of urinary uric acid. *Nutr J*. 2012;11:39. DOI:10.1186/1475-2891-11-39.
57. Brzezińska O, Styrzyński F, Makowska J, Walczak K. Role of Vitamin C in Prophylaxis and Treatment of Gout-A Literature Review. *Nutrients*. 2021;13(2):701. DOI:10.3390/nu13020701.
58. Collins MW, Saag KG, Singh JA. Is there a role for cherries in the management of gout? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11. DOI:10.1177/1759720X19847018.
59. Chen PE, Liu CY, Chien WH, et. Effectiveness of Cherries in Reducing Uric Acid and Gout: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:9896757. DOI:10.1155/2019/9896757.
60. Teng GG, Pan A, Yuan JM, Koh WP. Food Sources of Protein and Risk of Incident Gout in the Singapore Chinese Health Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(7):1933-42. DOI:10.1002/art.39115.
61. Garrel DR, Verdy M, PetitClerc C, et al. Milk- and soy-protein ingestion: acute effect on serum uric acid concentration. *Am J Clin Nutr*. 1991;53(3):665-9. DOI:10.1093/ajcn/53.3.665.
62. Brulé D, Sarwar G, Savoie L. Changes in serum and urinary uric acid levels in normal human subjects fed purine-rich foods containing different amounts of adenine and hypoxanthine. *J Am Coll Nutr*. 1992;11(3):353-8. DOI:10.1080/07315724.1992.10718238.
63. Dalbeth N, Horne A, Gamble GD, et al. The effect of calcium supplementation on serum urate: analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(2):195-7. DOI:10.1093/rheumatology/ken416.
64. Dalbeth N, Wong S, Gamble GD, et al. Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomized controlled crossover trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1677-82. DOI:10.1136/ard.2009.124230.
65. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*. 2004;363(9417):1277-81. DOI:10.1016/S0140-6736(04)16000-5.
66. Choi HK, Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2004;51(6):1023-9. DOI:10.1002/art.20821.
67. Nakamura K, Sakurama M, Miura K, et al. Alcohol intake and the risk of hyperuricaemia: A 6-year prospective study in Japanese men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(11):989-96. DOI:10.1016/j.numecd.2011.01.003.
68. Gapparova KM, Sharafetdinov KhKh. Diet for gout. In: Tutel'yan VA, Nikitiuk DB, eds. *Nutritional science and clinical nutrition. National guidelines*. Moscow: GOETAR-Media; 2020. p.482-6 (In Russ.) Гаппарова К.М., Шарафетдинов Х.Х. Лечебное питание при подагре. В: Тутельян В.А, Никитюк Д.Б, ред. Нутрициология и клиническая диетология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020; с. 482-6].
69. Juraschek SP, McAdams-Demarco M, Gelber AC, et al. Effects of Lowering Glycemic Index of Dietary Carbohydrate on Plasma Uric Acid Levels: The OmniCarb Randomized Clinical Trial. *Arthritis Rheum*. 2016;68(5):1281-9. DOI:10.1002/art.39527.

About the Authors / Сведения об авторах:

Швабская Ольга Борисовна [Olga B. Shvabskaia]
eLibrary SPIN 1193-2792, ORCID 0000-0001-9786-4144
Измайлова Ольга Викторовна [Olga V. Izmailova]
eLibrary SPIN 5597-8420, ORCID 0000-0002-7989-6844

Карамнова Наталья Станиславовна [Natalia S. Karamnova]
eLibrary SPIN 2878-3016, ORCID 0000-0002-8604-712X
Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430