



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research Article

M. Kolesnyk, N. Stepanova, L. Snisar, L. Lebid, V. Nepomnyaschii, S. Savchenko

doi: 10.31450/ukrjnd.1(65).2020.05

Uric acid and the risk of kidney failure in primary glomerulonephritis patients with nephrotic syndrome: preliminary results of an ongoing single-center prospective study

¹ State Institute «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Citation:

Kolesnyk M, Stepanova N, Snisar L, Lebid L, Nepomnyaschii V, Savchenko S. Uric acid and the risk of kidney failure in primary glomerulonephritis patients with nephrotic syndrome: preliminary results of an ongoing single-center prospective study. Ukr J Nephrol Dial. 2020;1(65):29-35. doi: 10.31450/ukrjnd.1(65).2020.05

Abstract. *The current study aimed to evaluate whether serum uric acid (SUA) level is associated with the risk of kidney failure in primary glomerulonephritis patients (PGN) with nephrotic syndrome.*

Methods. *During 2019, 38 patients with newly-diagnosed PGN and the nephrotic syndrome were prospectively considered for the study which is a fragment of the ongoing study "To evaluate the effect of oxalates and urates metabolism on the evolution of renal diseases".*

In addition to routine clinical and laboratory examination, the concentration of serum (SUA) and urine uric acid was determined. According to the CKD-EPI formula, the glomerular filtration rate (GFR) was calculated. Hyperuricemia was considered to be a uric acid concentration $\geq 420 \mu\text{mol/l}$ (7 mg/dl) in men and $\geq 360 \mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl) in women.

All patients enrolled in the study underwent a lifetime renal biopsy under ultrasound.

Results. *There were 26/38 (68.4%) men and 12/38 (31.6%) women. The patients' age ranged from 18 to 69 years and averaged 37 [28-48] years. The CKD duration at the time of hospitalization and carrying out the kidney biopsy was 11.0 [5,2-37,4] months.*

Hyperuricemia was defined in 14/38 (37%) patients. SUA had an inverse correlation with the patients' GFR ($r = -0.44$; $p = 0.003$). Uraturia level was associated with the chronic changes' grade on the kidney biopsy specimens ($r = 0.66$; $p < 0.00013$).

A multivariate logistic analysis (adjustment for albumin, serum creatinine, total blood protein, daily proteinuria, patient age, and hypertension) SUA had an effect on the GFR level (OR 19.2 (95% CI 1.8; 209.5), $\chi^2 = 8.4$; $p = 0.003$).

Conclusions. *Hyperuricemia was observed in 37% of PGN patients with nephrotic syndrome and was an independent risk factor for CKD progression. Recruitment of patients continues to complete the statistical analysis and confirm our hypothesis. Patient recruitment is still ongoing to finalize the statistical analyses and to confirm our hypothesis.*

Keywords: *glomerulonephritis, nephrotic syndrome, serum uric acid, glomerular filtration rate, progression..*

Conflict of interest statement: the authors declared no competing interests.

© Kolesnyk M, Stepanova N, Snisar L, Lebid L, Nepomnyaschii V, Savchenko S, 2020.

Correspondence should be addressed to Natalia Stepanova: nmstep@ukr.net.

Article history:

Received December 04, 2019

Received in revised form

December 29, 2019

Accepted January 05, 2020



© Колесник М. О., Степанова Н. М., Снісар Л. М., Лебідь Л. О., Непомнящий В. М., Савченко С. М., 2020
УДК: 616.611-002:616.61-008.6]-052:616.633.857.5

М. Колесник, Н. Степанова, Л. Снісар, Л. Лебідь, В. Непомнящий, С. Савченко

Сечова кислота та ризик порушення функції нирок у хворих на гломерулонефрит з нефротичним синдромом: попередні результати поточного одноцентрового проспективного дослідження

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

Резюме. Метою дослідження було оцінити, чи асоційована концентрація сечової кислоти сироватки крові з ризиком зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) хворих на гломерулонефрит (ГН) з нефротичним синдромом.

Пацієнти та методи. Матеріалом для цієї публікації стали результати обстеження 38 пацієнтів з вперше діагностованим ГН та нефротичним синдромом, які були залучені до обсерваційного проспективного дослідження протягом 2019 року і є фрагментом поточного дослідження «Вивчити вплив стану обміну оксалатів і уратів на еволюцію уражень нирок різної етіології».

Окрім рутинного клініко-лабораторного обстеження в усіх пацієнтів визначали концентрацію сечової кислоти (СК) у крові та сечі, за формулою СКД-ЕРІ розраховували ШКФ (мл/хв/1,73 м²). Гіперурикемію вважали концентрацію сечової кислоти ≥ 420 мкмоль/л (7 мг/дл) у чоловіків та ≥ 360 мкмоль/л (6 мг/дл) у жінок.

Крім того, усім включеним у дослідження пацієнтам було виконано прижиттєву пункційну біопсію нирки під контролем УЗД.

Результати. Серед включених у дослідження пацієнтів було 26/38 (68,4%) чоловіків та 12/38 (31,6%) жінок. Вік хворих коливався від 18 до 69 років та у середньому становив 37 [28-48] років. Середня тривалість ХХН на час госпіталізації та проведення пункційної біопсії нирки склала 11,0 [5,2-37,4] місяців.

Гіперурикемія визначена у 14/38 (37 %) пацієнтів. Концентрація СК сироватки мала зворотний кореляційний зв'язок зі ШКФ пацієнтів ($r = -0,44$; $p = 0,003$). Рівень уратурії достовірно залежав від ступеню хронічних змін за результатами гістологічної оцінки біоптатів нирок ($r = 0,66$; $p < 0,00013$).

Багатофакторний логістичний аналіз, до якого були включені і класичні фактори ризику прогресування ХХН у хворих на ГН (альбумін та креатинін сироватки, загальний білок крові, рівень добової протеїнурії, вік пацієнтів і артеріальна гіпертензія) підтвердив достовірність отриманих результатів, а саме: гіперурикемія незалежно асоціювалась з прогресуванням ХХН (ВШ 19,2 (95% ДІ 1,8; 209,5), $\chi^2 = 8,4$; $p = 0,003$).

Висновки. Гіперурикемія спостерігається у 37 % хворих на ГН з нефротичним синдромом та є незалежним фактором ризику прогресування ХХН. Набір пацієнтів триває для завершення статистичного аналізу та підтвердження нашої гіпотези.

Ключові слова: гломерулонефрит, нефротичний синдром, сечова кислота крові, швидкість клубочкової фільтрації, прогресування.

Вступ. Сечова кислота (СК) є кінцевим продуктом катаболізму екзогенних (дієтичних) та ендогенних (нуклеїнових кислот) пуринів, які складають дві третини від загальної кількості СК в організмі [1, 2]. Загалом в організмі здорової людини міститься близько 1100 мг СК, 2/3 якої виводиться з сечею [1-3]. Фізіологічною вважають концентрацію СК у сироватці крові 270–420 мкмоль/л для чоловіків та 180–340 мкмоль/л для жінок [1, 2, 4].

В організмі людини СК виконує дві основні функції: разом з аміаком і сечовиною СК відіграє важливу роль у виведенні азотистих сполук [1, 2, 4] та є потужним антиоксидантом, який забезпечує нейтралізацію більше половини вільних радикалів сироватки крові [4]. Разом з тим, незважаючи на свої корисні

функції, гіперурикемія асоційована з запаленням, ендотеліальною дисфункцією та оксидативним стресом, що може бути причиною несприятливих клінічних подій у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) [5]. Кристали СК мають прозапальні властивості і можуть сприяти персистенції хронічного запалення, яке є складовою прогресування ХХН [6, 7].

Зв'язок між підвищеною концентрацією СК сироватки крові та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) був продемонстрований численними епідеміологічними та клінічними дослідженнями [8-13]. Більше того, у науковій літературі активно обговорюється роль гіперурикемії у розвитку та прогресуванні ХХН [14-18]. І, хоча значна кількість досліджень свідчить, що підвищення СК сироватки пацієнтів з ХХН, щонайменше, асоціюється зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [14, 17], інші роботи не продемонстрували впливу гіперурикемії на прогресування ХХН [15, 19]. Крім того, існує лише кілька досліджень, присвячених впливу гіперурикемії на функцію нирок у пацієнтів з гломерулонефритом (ГН),

Степанова Наталя Михайлівна
nmstep@ukr.net

більшість з яких присвячена імуноглобулін А (IgA) нефропатії [18, 20, 21].

Тобто, на сьогодні не існує єдиної думки щодо ролі гіперурикемії у прогресуванні ХХН загалом та ГН, зокрема. Залишається відкритим питання: чи є гіперурикемія наслідком зниження ШКФ або ж є і фактором ризику прогресування ХХН залежно від стадії хвороби?

Метою дослідження було оцінити чи асоційована концентрація СК сироватки крові з ризиком зниження ШКФ у хворих на ГН з нефротичним синдромом.

Пацієнти та методи. Матеріалом для цієї публікації стали результати обстеження 38 пацієнтів з вперше діагностованим ГН та нефротичним синдромом, які були залучені до обсерваційного проспективного дослідження протягом 2019 року і є фрагментом поточного дослідження «Вивчити вплив стану обміну оксалатів і уратів на еволюцію уражень нирок різної етіології». Усі пацієнти надали письмову інформаційну згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Концентрацію СК у крові та сечі пацієнтів визначали стандартним методом за допомогою біохімічного аналізатору «Flexo junior» (Нідерланди). Гіперурикемією вважали концентрацію сечової кислоти ≥ 420 мкмоль/л (7 мг/дл) у чоловіків та ≥ 360 мкмоль/л (6 мг/дл) у жінок.

ШКФ (мл/хв/1,73 м²) була розрахована за формулою Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [22].

Рутино, в усіх пацієнтів визначали вміст гемоглобіну (Hb), глюкози, альбуміну, електролітів сироватки (Ca, K, Na, P), С-реактивного протеїну крові (СРП), паратгормону, гемоглобіну та ліпідного спектру крові: загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів низької (ХС ЛПНЦ) й високої (ХС ЛПВЦ) щільності, тригліцериди (ТГ); розраховували показники холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПНЦ) (ТГ Х 2,22 / 5) та індекс атерогенності (ІА) (ЗХС-ХС ЛПВЦ / ХС ЛПВЦ).

У сечі пацієнтів досліджували концентрації білку, сечовини, креатиніну та кальцію. Усі біохімічні показники визначали за допомогою автоматичного аналізатора «Flexo junior» (Нідерланди). Гематологічні показники крові досліджували за допомогою «АВХ Micros-60» (Франція). Вищезазначені дослідження виконувались у клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Усім включеним у дослідження пацієнтам було виконано прижиттєву пункційну біопсію нирки під контролем УЗД. Гістологічну оцінку проводив один патоморфолог, якому були невідомі клінічні дані пацієнтів.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою програми «MedCalc» [23] з

урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова (dK-S). За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (М) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Ст'юдента (kS). За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознаки застосовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах [Q25-Q75]; для порівняльного аналізу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні або тест Крускала-Валліса.

Кореляційний зв'язок кількісних показників рівнів цитокінів, за умов їх нормального розподілу, визначали за методом Пірсона (r). Кореляційний аналіз за Спірменом (ρ) та/або Кедаллом (τ) використовували у разі відсутності нормального розподілу показників.

Відмінність частот у групах порівнювали за допомогою критерію χ^2 . Відносний ризик (ВР) та відношення шансів (ВШ) і 95% довірчі інтервали (ДІ) розраховували з використанням логістичної регресії. Залежність одного показника від значень інших визначали за допомогою однофакторного регресійного аналізу. Для оцінки значущості рівняння регресії використовували F-тест Фішера (F).

Результати. Серед включених у дослідження пацієнтів було 26/38 (68,4%) чоловіків та 12/38 (31,6%) жінок. Вік хворих коливався від 18 до 69 років та у середньому становив 37 [28-48] років. Середня тривалість ХХН на час госпіталізації та проведення пункційної біопсії нирки склала 11,0 [5,2-37,4] місяців. Клінічну характеристику хворих продано у таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика включених у дослідження пацієнтів

Чоловіки (%)	68,4
Жінки (%)	31,6
Вік (роки)	37 [28-48]
Тривалість ХХН (місяці)	11,0 [5,2-37,4]
Систолічний АТ (мм.рт.ст.)	122,5 [120-130]
Діастолічний АТ (мм.рт.ст.)	80 [70-82]
Добова протеїнурия (г/л)	5,03 [3,6-8,07]
ІМТ (кг/м ²)	22,95 [20,04-37,4]
Діурез (мл)	1501±897
НЬ (г/л)	105 [99-121]
ШКФ (мл/хв/1,73м ²)	66,7±29,1
Загальний білок крові (г/л)	50,8 [43,3-60]
Холестерин (ммоль/л)	8,5 [6,1-11,8]
Альбумін (г/л)	37,2 [25,7-35,9]
Глюкоза (г/л)	5,7 [5,1-6,8]
Лікування (%):	
глюкокортикостероїди	44,7%
ІАПФ	50%
Циклофосфамід / циклоспорин А	56,2%

Найчастішою морфологічною формою ГН був фокальний сегментарний гломерулосклероз (ФСГС), який діагностовано у 18/38 (47,4%) пацієнтів, нефропатію мінімальних змін (НМЗ) визначено у 8/38 (21%) хворих, мембранопроліферативний ГН – у 6/38 (15,8%) пацієнтів, мембранозну нефропатію – у 6/38 (15,8%) хворих на ГН.

Гіперурикемія визначена у 14/38 (37%) пацієнтів та статистично значучо відрізнялась за частотою залежно від стадії ХХН ($p = 0,01$). Так, підвищену концентрацію СК діагностовано у 100% хворих на ХХН V, у 75% пацієнтів з ХХН IV, 40% з ХХН III та у 15% хворих на ХХН II стадії (рис. 1).

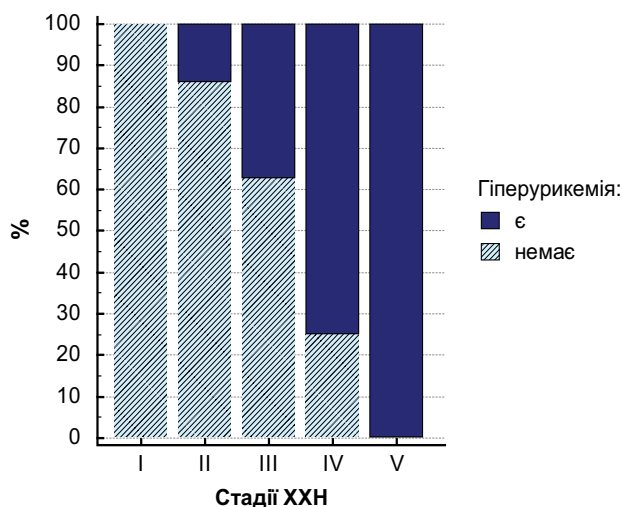


Рис. 1. Частота визначення гіперурикемії залежно від стадії ХХН ($p = 0,01$ Kruskal-Wallis test).

Крім того, концентрація СК сироватки мала зворотний кореляційний зв'язок зі ШКФ пацієнтів (рис. 2).

ШКФ хворих з гіперурикемією на час діагностики ГН складала $37 \pm 19,8$ мл/хв/1,73м², тоді як у пацієнтів з нормальною концентрацією СК сироватки – $79,2 \pm 25,2$ мл/хв/1,73м² ($p < 0,0001$) (рис 3).

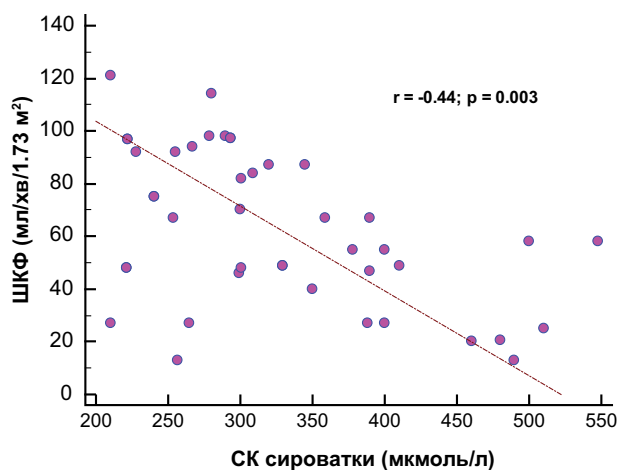


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між ШКФ та концентрацією СК сироватки хворих на ГН.

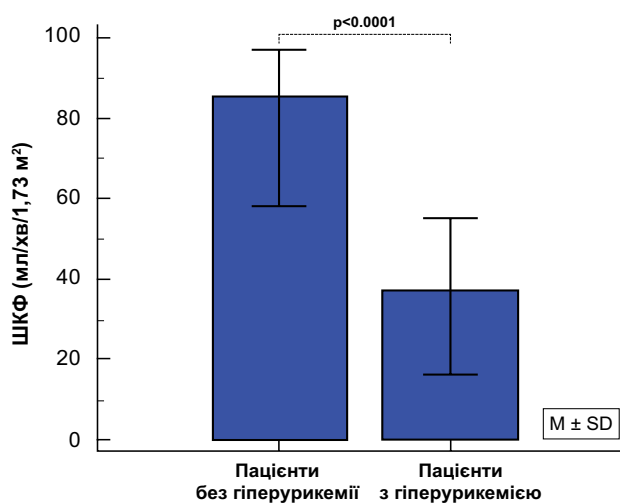


Рис. 3. ШКФ хворих на ГН з нефротичним синдромом на час виконання біопсії нирки залежно від наявності гіперурикемії.

Нами не встановлено взаємозв'язку СК сироватки з добовою протеїнурією ($r = 0,23$; $p = 0,17$). Проте, гіперурикемія у хворих на ГН, як і у загальній популяції, асоціювалась з ожирінням, дисліпідемією, підвищенням артеріального тиску та фосфором сироватки (табл. 2).

Таблиця 2

Взаємозв'язок концентрації СК крові та сечі з клініко-лабораторними показниками хворих на ГН

Показник	Урикемія (мкмоль/л)	Урикурія (мг/д)
Вага (кг)	$r = 0,48$ $p = 0,004$	
ІМТ (кг/м ²)	$r = 0,87$ $p = 0,0001$	
САТ (мм рт ст)	$r = 0,36$ $p = 0,02$	
ДАТ (мм рт ст)	$r = 0,3$ $p = 0,02$	$r = -0,36$ $p = 0,05$

Продовження таблиці 2

Показник	Урикемія (мкмоль/л)	Урикурія (мг/д)
Нв (г/л)		r = 0,33 p = 0,03
АСТ (ммоль/л)		r = 0,49 p = 0,001
Ступінь хронічних змін за результатами гістологічної оцінки біопатів нирок		r = -0,71 p < 0,0001
Р сироватки (ммоль/л)	r = 0,38 p = 0,001	
Тривалість ХХН (міс.)		r = 0,41 p = 0,009
Загальний холестерин (ммоль/л)	r = 0,31 p = 0,05	r = -0,46 p = 0,0007
Тригліцериди (ммоль/л)	r = 0,47 p = 0,008	
ЛПДНЩ (ммоль/л)	r = 0,65 p = 0,005	

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла, САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, Нв – гемоглобін, АСТ – аспаратамінотрансфераза, Р – фосфор, ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності.

Чим вищою була екскреція урату з сечею, тим нижчим був діастолічний тиск пацієнтів, холестерин крові та ступінь хронічних змін за результатами гістологічної оцінки біоптату нирок. Прямий кореляційний зв'язок урикурії визначено з гемоглобіном крові та тривалістю ХХН.

Більше того, за даними регресійного аналізу встановлено, що рівень уратурії достовірно залежав від індексу хронізації гістологічних змін ниркового біоптату (рис. 3).

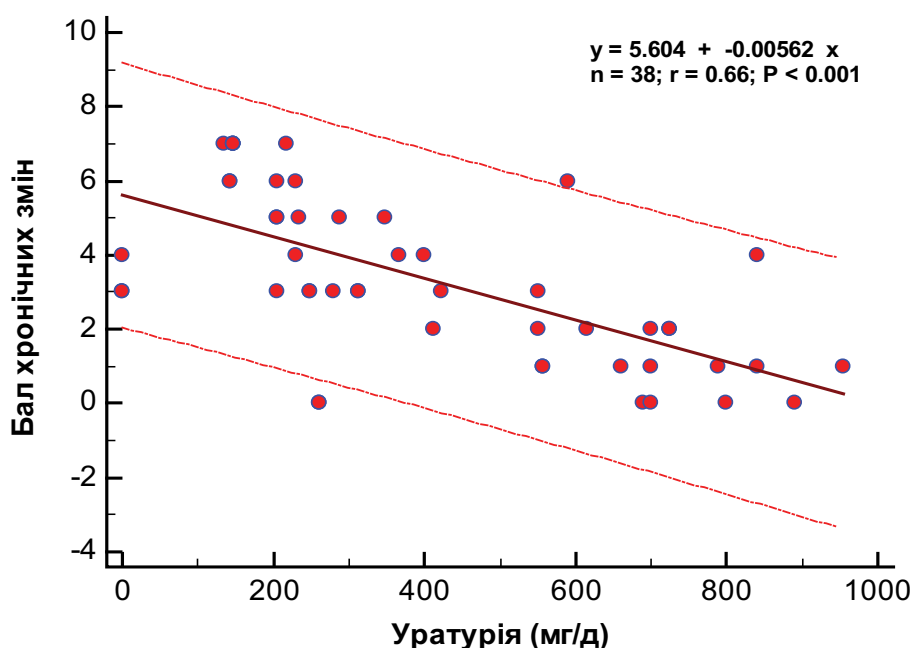


Рис. 3. Регресійна залежність уратурії від балу хронічних змін за результатами гістологічної оцінки ниркового біоптату.

Результати однофакторного логістичного регресійного аналізу продемонстрували статистично значущий вплив гіперурикемії на зниження ШКФ < 60 мл/хв/1,73м² у хворих на ГН з нефротичним синдромом: ВШ 24,0 (95% ДІ 2,4; 242,3), $\chi^2 = 11,2$; p = 0,0009.

Багатофакторний логістичний аналіз, до якого були включені і класичні фактори ризику прогресу-

вання ХХН у хворих на ГН (альбумін та креатинін сироватки, загальний білок крові, рівень добової протеїнурії, вік пацієнтів і артеріальна гіпертензія) підтвердив достовірність отриманих результатів, а саме: гіперурикемія незалежно асоціювалась з прогресуванням ХХН (ВШ 19,2 (95% ДІ 1,8; 209,5), $\chi^2 = 8,4$; p = 0,003).

Обговорення. Гіпотеза можливого впливу СК на прогресування ХХН була запропонована майже сторіччя тому, але була занадто поспішно відхилена на початку восьмидесятих років [24, 25]. Останнім часом були проведені багаточисельні експериментальні та клінічні дослідження щодо ролі СК у виникненні та прогресуванні ХХН [1, 3, 16, 24-26]. Тим не менш, причинно-наслідковий зв'язок між концентрацією СК та прогресуванням ХХН залишається дискусійним.

Наше дослідження сфокусовано на пацієнтах з первинним ГН та нефротичним синдромом. Основним питанням дослідження було чи є гіперурикемія незалежним фактором ризику зниження ШКФ за наявності нефротичного синдрому? Отримані результати підтверджують низку попередніх досліджень щодо асоціації гіперурикемії з ризиком прогресування ХХН [14, 17] та суперечать протилежним висновкам [15, 19]. Слід наголосити, що усі зазначені дослідження проведені за участю загальної популяції хворих на ХХН і лише поодинокі роботи присвячені впливу гіперурикемії на прогресування ХХН у хворих на ГН [27].

Наскільки нам відомо, це перше дослідження, у якому продемонстровано, що підвищена концентрація СК сироватки є незалежним фактором ризику зниження ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² за наявності нефротичного синдрому. У досліджуваній когорті ми визначили, що гіперурикемія майже у 20 разів підвищує ризик прогресування ХХН, навіть після поправки на альбумінемію, креатинінемію, загальну протеїнемію, добову протеїнурію, вік пацієнтів та артеріальну гіпертензію.

У нашому дослідженні гіперурикемія була визначена у 37% пацієнтів, що повністю узгоджується з даними Shulei Fan зі співавторами, які визначили підвищення СК крові у 38% хворих на ГН [27]. Більше того, авторами продемонстровано асоціацію між гіперурикемією у хворих на ГН та сегментарним гломерулосклерозом за даними біопсії нирки [27]. Ідентичні результати були отримані і за нашими попередніми даними, а саме зворотній зв'язок екскреції СК з сечею зі ступенем хронічних змін за результатами гістологічної оцінки ниркового біоптату. Слід зазначити, що робота Shulei Fan [27] є єдиним на сьогодні опублікованим дослідженням щодо ролі гіперурикемії у хворих на ГН, яке включало не тільки хворих на ІgA нефропатію.

У своєму ретроспективному повздовжньому дослідженні за участю 739 пацієнтів з ХХН різної етіології, Ching-Wei Tsai зі співавторами продемонстрували більш вагомий вплив гіперурикемії на ризик зниження функції нирок у хворих без протеїнурії, порівняно з пацієнтами з протеїнурією [14]. На відміну від даних Ching-Wei Tsai, нами не визначено взаємозв'язку між концентраціями СК сироватки та протеїнурією, що може бути обумовлено незначною вибіркою пацієнтів.

Наше дослідження має певні обмеження. Перш за все, через малу кількість залучених до аналізу пацієнтів отримані результати слід трактувати обережно. Адекватна кількість пацієнтів та подальше спостереження за ними може надати більш якісну наукову інформацію. Крім того, досліджена когорта була неоднорідною та включала хворих з ХХН I-V стадій на час діагностики ГН. Тим не менш, отримані нами результати надають корисну інформацію для подальших контрольованих досліджень щодо визначення впливу гіперурикемії на прогресування ХХН у хворих на ГН з нефротичним синдромом.

Висновки. Гіперурикемія спостерігається у 37% хворих на ГН з нефротичним синдромом та є незалежним фактором ризику прогресування ХХН. Отримані нами дані надають попередні докази того, що гіперурикемія у пацієнтів з ГН та нефротичним синдромом може бути потенційною терапевтичною цілью первинної профілактики ХХН.

Набір пацієнтів триває для завершення статистичного аналізу та підтвердження нашої гіпотези.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника.

М. Колесник: концепція та дизайн дослідження, керівництво роботою;

Н. Степанова: концепція та дизайн дослідження, статистичний аналіз даних та підготовка статті до друку;

Л. Снісар: спостереження та лікування хворих, формування бази даних;

Л. Лебідь: збір та формування бази даних;

В. Непомнящий: патоморфологічне дослідження біопсійного матеріалу пацієнтів;

С. Савченко: виконання лабораторних досліджень.

Література (References):

1. Murea, M, Tucker, BM. The physiology of uric acid and the impact of end-stage kidney disease and dialysis. *Semin Dial.* 2019; 32: 47– 57. doi: 10.1111/sdi.12735
2. Lipkowitz MS. Regulation of Uric Acid Excretion by the Kidney. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(2):179-88. doi: 10.1007/s11926-012-0240-z.
3. Desideri G, Castaldo G, Lombardi A, Mussap M, Testa A, Pontremoli R, Punzi L, Borghi C. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(9):1295-1306.
4. Kand'ar R, Zakova P, Muzakova V. Monitoring of antioxidant properties of uric acid in humans for a consideration measuring of levels of allantoin in plasma by liquid chromatography. *Clin Chim Acta.* 2006; 365(1–2): 249-256. doi: 10.1016/j.cca.2005.09.002

5. *Kanbay M, Segal M, Afsar B, Kang DH, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ.* The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart.* 2013;99(11):759-66. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302535
6. *Rock KL, Kataoka H, Lai JJ.* Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(1):13-23. doi: 10.1038/nrrheum.2012.143.
7. *Rosin DL, Okusa MD.* Dangers within: DAMP responses to damage and cell death in kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(3):416-25. doi: 10.1681/ASN.2010040430.
8. *von Lueder TG, Girerd N, Atar D, Agewall S, Lamiral Z, Kanbay M, Pitt B, Dickstein K, et al.* Serum uric acid is associated with mortality and heart failure hospitalizations in patients with complicated myocardial infarction: findings from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17(11): 1144-51.
9. *Wang R, Song Y, Yan Y, Ding Z.* Elevated serum uric acid and risk of cardiovascular or all-cause mortality in people with suspected or definite coronary artery disease: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2016; 254:193-199. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.006
10. *Cheong E., Ryu S., Lee J. Y. et al.* Association between serum uric acid and cardiovascular mortality and all-cause mortality: a cohort study. *J Hypertens.* 2017. Vol. 35(Suppl 1). P. 3-9. doi: 10.1038/s41598-018-22997-0.
11. *Liu X, Zhai T, Ma R, Luo C, Wang H, Liu L.* Effects of uric acid-lowering therapy on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2018 Nov;40(1):289-297. doi: 10.1080/0886022X.2018.1456463.
12. *Srivastava A., Kaze A. D., McMullan C. J., Isakova T., Waikar S. S.* Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. *Am J Kidney Dis.* 2018. Mar. Vol. 71(3). P. 362-370. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.08.017.
13. *Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO.* Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res.* 2017 Sep;8(5):537-548. doi: 10.1016/j.jare.2016.11.004.
14. *Tsai C-W, Lin S-Y, Kuo C-C, Huang C-C (2017)* Serum Uric Acid and Progression of Kidney Disease: A Longitudinal Analysis and Mini-Review. *PLoS ONE* 12(1): e0170393. doi: 10.1371/journal.pone.0170393.
15. *Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Menon V.* Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009 May;53(5):796-803. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.12.021.
16. *Sturm G, Kollerits B, Neyer U, Ritz E, Kronenberg F, Group MS.* Uric acid as a risk factor for progression of non-diabetic chronic kidney disease? The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *Experimental gerontology.* 2008;43(4):347–52. doi: 10.1016/j.exger.2008.01.006.
17. *Tseng WC, Chen YT, Lin YP, Ou SM, Yang CY, Lin CH, Tarng DC;* Taiwan Geriatric Kidney Disease (TGKD) Research Group. Hyperuricemia Predicts an Early Decline in Renal Function among Older People: A Community-Based Cohort Study. *Sci Rep.* 2019 Jan 30;9(1):980. doi: 10.1038/s41598-018-37529-z.
18. *Nagasawa Y, Yamamoto R, Shoji T, Shinzawa M, Hasuike Y, Nagatoya K, Yamauchi A, Hayashi T, Kuragano T, Moriyama T, Isaka Y, Nakanishi T.* Serum Uric Acid Level Predicts Progression of IgA Nephropathy in Females but Not in Males. *PLoS One.* 2016 Aug 25;11(8):e0160828. doi: 10.1371/journal.pone.0160828.
19. *Nacak H, van Diepen M, de Goeij MC, Rotmans JJ, Dekker FW, group P-s.* Uric acid: association with rate of renal function decline and time until start of dialysis in incident pre-dialysis patients. *BMC nephrology.* 2014;15:91. doi: 10.1186/1471-2369-15-91.
20. *Zhou J, Chen Y, Liu Y, Shi S, Li X, Wang S, Zhang H.* Plasma uric acid level indicates tubular interstitial lesions at early stage of IgA nephropathy. *BMC Nephrol.* 2014 Jan 14;15:11. doi: 10.1186/1471-2369-15-11.
21. *Kim SJ, Kim JH, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY.* Hyperuricemia as a marker for progression of immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Res Clin Pract.* 2012 Sep;31(3):186-91. doi: 10.1016/j.krcp.2012.07.003.
22. *Stevens P. E., Levin A.* Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013 4;158(11):825-30. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
23. *MedCalc Statistical Software version 19.1.* (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019).
24. *Bellomo G.* Uric acid and chronic kidney disease: A time to act? *World J Nephrol.* 2013 May 6;2(2):17-25. doi: 10.5527/wjn.v2.i2.17.
25. *Gertler, M. M., Garn, S. M. & Levine, S. A.* Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 1951;34(6):1421-1431. doi: 10.7326/0003-4819-34-6-1421.
26. *Stepanova N, Burdeyna O, Snisar L.* Hyperuricemia is associated with cardiovascular events and all-cause mortality in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl.* 2019; 34(1):i242. doi:10.1093/ndt/gfz106.FP587.
27. *Fan S, Zhang P, Wang AY, Wang X, Wang L, Li G, Hong D.* Hyperuricemia and its related histopathological features on renal biopsy. *BMC Nephrol.* 2019 Mar 18;20(1):95. doi: 10.1186/s12882-019-1275-4.