

Опыт применения канакинумаба у пациента с подагрой и IgA-нефропатией

Ильиных Е.В., Елисеев М.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В статье обсуждаются результаты применения в клинической практике ингибитора интерлейкина 1β канакинумаба у пациента с хронической тофусной подагрой, IgA-нефропатией и хронической болезнью почек, резистентностью к терапии традиционными противовоспалительными препаратами (колхицин, нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, высокие дозы глюкокортикоидов) и неудачным опытом предшествующей уратснижающей терапии. Продемонстрирована возможность безопасного применения канакинумаба в дозе 150 мг подкожно, превосходящего по эффективности высокодозную терапию преднизолоном (40–80 мг/сут) и НПВП. Канакинумаб также обеспечивал снижение риска обострений артрита при подборе уратснижающей терапии.

Ключевые слова: подагра; канакинумаб; артрит; мочевая кислота; IgA-нефропатия; хроническая болезнь почек; аллопуринол.

Контакты: Екатерина Валериевна Ильиных; kater1104@yahoo.com

Для ссылки: Ильиных ЕВ, Елисеев МС. Опыт применения канакинумаба у пациента с подагрой и IgA-нефропатией. Современная ревматология. 2019;13(3):71–75.

Experience with canakinumab in a patient with gout and IgA nephropathy

Ilyinykh E.V., Eliseev M.S.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

The paper discusses the results of clinically using the interleukin-1_β inhibitor canakinumab in a patient with chronic tophaceous gout, IgA nephropathy, and chronic kidney disease with resistance to traditional anti-inflammatory drugs (colchicine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and high-dose glucocorticoids) and a history of failed urate-lowering therapy. It demonstrates the possibility of safely using subcutaneous canakinumab 150 mg that is superior to therapy with high-dose prednisone (40–80 mg/day) and NSAIDs. Canakinumab has also reduced the risk of exacerbations of arthritis when choosing urate-lowering therapy.

Keywords: gout; canakinumab; arthritis; uric acid; IgA nephropathy; chronic kidney disease; allopurinol.

Contact: Ekaterina Valerievna Ilyinykh; kater1104@yahoo.com

For reference: Ilyinykh EV, Eliseev MS. Experience with canakinumab in a patient with gout and IgA nephropathy. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*; 2019;13(3):71–75.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-3-71-75

В течение последнего десятилетия остаются неизменными три основных направления терапии пациентов с подагрой: быстрое и безопасное купирование артрита; подбор и постоянный длительный прием уратснижающих препаратов и профилактика рецидивов артрита на фоне их использования [1]. Однако не всегда современные методы лечения можно применить на практике из-за имеющихся ограничений — недостаточной эффективности или наличия противопоказаний и развития неблагоприятных реакций, особенно у пациентов с коморбидными заболеваниями (артериальная гипертензия, сахарный диабет, болезни желудочно-кишечного тракта, сердечная недостаточность и др.), прежде всего с поражением почек. Часто это основная проблема как на этапе купирования артрита, так и при назначении уратснижающих препаратов [2–5]. У пациентов с подагрой и поражением почек выбор нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), как и колхицина, лимитирован из-за снижения фильтрационной способности почек. При умеренном снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) разрешенные к применению дозы противовос-

палительных лекарственных средств подчас неэффективны для купирования приступа подагрического артрита, а при выраженном снижении СКФ у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) эти препараты полностью противопоказаны. Необходимо помнить, что в период обострения подагрического артрита, уратснижающую терапию проводить нежелательно, но, если она назначена, то уже в первые месяцы целесообразно применять низкие дозы НПВП и колхицин, так как многократно возрастает вероятность развития приступов артрита [6]. У таких пациентов зачастую формируется порочный круг: наличие хронического, полностью не купирующегося артрита в сочетании с ограничением для использования противовоспалительной терапии из-за сниженной функции почек не позволяет назначить уратснижающие препараты. В свою очередь, на фоне антигиперурикемической терапии без применения противовоспалительных средств возникает обострение артрита, требующее медикаментозного лечения, проведение которого весьма затруднительно. В такой, казалось бы, тупиковой ситуации своеобразным «маяком в темноте» стали ингибито-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ры интерлейкина (ИЛ) 1, в частности ингибитор ИЛ1 β канакинумаб. Показано, что по противовоспалительной активности канакинумаб превосходит колхицин и глюкокортикоиды (ГК), он эффективен у пациентов с противопоказаниями к назначению колхицина, НПВП, ГК, а его длительно сохраняющийся профилактический эффект в отношении развития подагрического воспаления позволяет не только начать антигиперурикемическую терапию, но и противостоять рецидивам артрита в первые месяцы ее применения [7, 8].

Приводим описание успешного применения канакинумаба у пациента с хроническим подагрическим артритом в сочетании с IgA-нефропатией и ХБП, резистентным к терапии ГК, с наличием противопоказаний к назначению колхицина и НПВП и аллергической реакцией при использовании одного из ингибиторов ксантиноксидазы.

Больной Д., 37 лет, страдает подагрой с 2014 г. (с 33 лет). В дебюте заболевания — типичные острые приступы артрита I плюснефаланговых (ПФС) суставов. В крови выявлен повышенный уровень мочевой кислоты (МК; 656 мкмоль/л), поставлен диагноз подагры, назначен аллопуринол, от приема которого пациент воздерживался. На протяжении 2 лет успешно купировал приступы НПВП, длительность приступов не превышала 10 дней, максимальный уровень МК в сыворотке — 868 мкмоль/л.

В 2016 г. (в 35 лет) отмечено вовлечение новых суставов (мелких суставов стоп, голеностопных, коленных), прием НПВП не приводил к полному стиханию обострений, артрит принял хроническое течение. Консультирован в клинике в Германии, где был подтвержден диагноз подагры, рекомендован прием преднизолона в дозе 40 мг/сут с полной его отменой после купирования артрита, в качестве уратснижающей терапии назначен фебуксостат 80 мг/сут. При приеме преднизолона наблюдалось купирование артрита, однако приступы рецидивировали в течение 7–10 дней после отмены препарата. Попытки приема преднизолона в дозе <40 мг/сут эффекта не давали. От использования фебуксостата пациент вынужден был отказаться из-за развития лекарственного дерматита.

В январе 2018 г. межприступные промежутки полностью исчезли, пациент стал принимать преднизолон ежедневно по 10–20 мг/сут, увеличивая дозу при обострениях до 40–80 мг/сут. В августе 2018 г. повторно консультирован в клинике в Германии. Было рекомендовано начать снижение дозы преднизолона до полной его отмены. В качестве противовоспалительного препарата назначен колхицин 1 мг/сут, который вскоре был отменен из-за развития диареи (до 15 раз в сутки). Попытки применения аллопуринола в дозе 50–100 мг/сут сопровождались сильнейшими приступами артрита, и пациент был вынужден отменять препарат.

Из анамнеза известно, что в 2011 г. (в 30 лет) при диспансеризации у пациента был выявлен мочевиный синдром (белок 0,3–0,5 г/л, эритроциты 50–60 в поле зрения), однако длительное время он не обращал внимания на изменения в анализах мочи и лишь в сентябре 2017 г. был консультирован нефрологом. Выполнена биопсия почки. При морфологическом исследовании обнаружены признаки мезангиопролиферативного IgA-гломерулонефрита, очаговая тубулярная атрофия средней степени выраженности и интерстициальный фиброз почечной коры. В июне 2018 г. нефрологом был диагностирован хронический гломерулонефрит гематурического типа (морфологически мезангиопролиферативный с IgA-депозитами, IgA-нефро-

патия), вне обострения; ХБП IIIa стадии (СКФ по СКД-EPI 53 мл/мин/1,73м²), артериальная гипертензия. С 2013 г. (в 32 года) стал отмечать повышение уровня артериального давления (АД): систолического — до 170 мм рт. ст., диастолического — до 130 мм рт. ст. С июня 2018 г. регулярно получал бисопролол по 2,5 мг/сут, амлодипин/валсартан по 5/160 мг/сут, достигнута нормотензия.

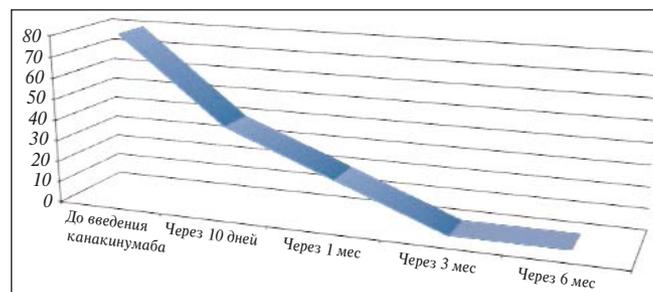
На момент госпитализации в ФГБНУ НИИР им В.А. Нащоковой (октябрь 2018 г.) принимал указанные препараты, преднизолон 10 мг/сут. Объективно: рост — 183 см, масса тела — 110 кг, индекс массы тела — 32,85 кг/м². Резкая болезненность, припухлость при пальпации ПФС и голеностопных суставов, бурсит левого локтевого сустава. Число болезненных суставов (ЧБС) — 7, число припухших суставов (ЧПС) — 6, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 80 мм; АД — 125/85 мм рт. ст.

Была проведена диагностическая пункция коленного сустава, методом поляризационной микроскопии в синовиальной жидкости выявлены кристаллы моноурата натрия. По данным рентгенологического исследования стоп — признаки хронической тофусной подагры (множественные эрозии, субхондральные кисты со склеротическим ободком — «симптом пробойника»).

Пульс-терапия (метилпреднизолон 250 мг/сут), внутрисуставное введение ГК (бетаметазон 7 мг в полость коленного сустава) не повлияла на ЧБС и ЧПС. Учитывая неэффективность лечения, наличие хронической болезни почек, выполнено подкожное введение канакинумаба в дозе 150 мг. Уже через 12 ч после введения препарата интенсивность боли снизилась, через 10 дней она составляла по ВАШ 40 мм, ЧБС уменьшилось до 4, ЧПС — до 3. Тогда же был инициирован прием аллопуринола в стартовой дозе 50 мг/сут.

Через 1 мес после введения канакинумаба и начала уратснижающей терапии удалось уменьшить дозу преднизолона до 5 мг/сут, увеличить дозу аллопуринола до 100 мг/сут. К этому времени припухших суставов не было, ЧБС — 2; интенсивность боли по ВАШ — 30 мм. Наметилась тенденция к снижению уровня МК в сыворотке крови, уменьшился уровень креатинина, СРБ и СОЭ, выросла СКФ (см. таблицу). Через 1,5 мес после начала наблюдения развился бурсит левого локтевого сустава, проведена пункция с введением бетаметазона 7 мг с быстрым и полным купированием бурсита.

При осмотре через 3 и 6 мес после однократного введения канакинумаба: признаков артрита нет, пальпация и движения в суставах безболезненны (см. рисунок). К этому времени доза аллопуринола увеличена до 300 мг/сут, достигнута нормоурикемия (сывороточный уровень МК <300 мкмоль/л), СКФ впервые за 2 года превысила 60 мл/мин/1,73 м², что со-



Динамика боли в суставах по ВАШ (в мм) у пациента Д. после подкожного введения 150 мг канакинумаба

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

Изменение лабораторных показателей у пациента Д. после подкожного введения 150 мг канакинумаба

Показатель	До введения канакинумаба	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	150,1	134,0	142,0	130
Мочевина сыворотки крови, ммоль/л	9,7	9,6	8,2	9,1
МК сыворотки крови, мкмоль/л	808,2	422	390	260
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²	50,47	57,89	53,99	60,05
СРБ, мг/л	6,9	5,4	2,68	2,1
СОЭ, мм/ч	14	10	5	4

ответствует ХБП II стадии), снизился уровень креатинина и острофазовых показателей (см. таблицу). Содержание глюкозы, холестерина, трансаминаз, электролитов, показатели клинического анализа крови не выходили за пределы референсных значений в течение 6 мес. Через 4 мес после введения канакинумаба преднизолон был полностью отменен. До настоящего времени повторного введения препарата не требуется.

Обсуждение. С какими трудностями мы столкнулись при курации этого пациента? Во-первых, наличие тяжелых, потенциально инвалидирующих, взаимно ухудшающих течение и прогноз заболеваний, хронического подагрического артрита и ХБП как результата IgA-нефропатии. Во-вторых, аллергическая реакция на один из двух зарегистрированных в Российской Федерации уратснижающих препаратов и тяжелые обострения артрита при попытках назначения другого (аллопуринол). В-третьих, развитие неблагоприятных реакций при использовании колхицина. В-четвертых, отсутствие эффекта НПВП и наличие противопоказаний к их применению. И наконец, длительный прием высоких доз ГК без должного противовоспалительного эффекта и необходимость инициации антигиперурикемической терапии с последующей профилактикой рецидивов артрита. Учитывая аллергическую реакцию на фебуксостат, аллопуринол являлся единственно возможным ингибитором ксантиноксидазы в данной ситуации. Подбор адекватной дозы препарата затруднялся наличием ХБП и снижением СКФ. Кроме того, для начала уратснижающей терапии необходим период ремиссии артрита [1], а такого периода у пациента долгое время не наблюдалось. Таким образом, выбора при назначении противовоспалительного препарата у нас не было. Единственно возможным и оправданным стало использование ингибитора ИЛ1 β , который играет первостепенную роль в развитии и поддержании приступа подагрического артрита [9, 10].

Считается, что в начале приступа подагры кристаллы моноурата натрия активируют NLRP3-инфламмасому, что приводит к выделению ИЛ1 β , индуцирующего воспалительную реакцию с вазодилатацией и миграцией иммунных клеток, преимущественно нейтрофилов, в зоны отложения кристаллов МК. Учитывая ведущую роль ИЛ1 β в патогенезе острого подагрического артрита, в лечении подагры с успехом используются антагонисты этого цитокина, что позволяет существенно расширить возможности терапии. Применению этих препаратов у пациентов с подагрой, у которых традиционные методы противовоспалительной терапии противопоказаны или неэффективны, посвящен ряд

крупных работ последних лет, и такие данные продолжают накапливаться [7, 11–14].

К настоящему времени и в Российской Федерации уже имеется немалый собственный опыт применения канакинумаба, который свидетельствует о высокой эффективности препарата как для купирования артрита, так и для профилактики его рецидивов, особенно у пациентов с хронической тофусной формой болезни [8, 15].

Следует указать также, что у нашего пациента улучшение отмечено уже в течение первых 2 сут после подкожного введения канакинумаба. В последующие несколько месяцев наблюдалось постепенное уменьшение боли, ЧБС, ЧПС. Стало возможным назначение уратснижающей терапии практически без рецидивирования артрита и как результат – достижение целевого уровня МК сыворотки (<300 мкмоль/л), прекращение приема преднизолона.

Существуют опасения относительно безопасности назначения канакинумаба из-за незначительного повышения риска развития инфекций, прежде всего верхних дыхательных путей, и дестабилизации уровня АД, возможного появления головной боли и боли в спине [16, 17]. У нашего пациента таких неблагоприятных реакций при использовании канакинумаба не отмечено. Перед введением препарата пациент был тщательно обследован (диагностический рентгенография органов грудной клетки) с целью исключения инфекционных процессов.

Безусловным преимуществом канакинумаба перед другими противовоспалительными препаратами (НПВП и колхицин), используемыми для купирования подагрического артрита у пациентов с ХБП, является отсутствие необходимости в титровании дозы в зависимости от СКФ. Более того, учитывая имеющиеся данные об активации почечного NLRP3 при ХБП [18, 19], можно предположить, что ингибирование ИЛ1 β могла способствовать и уменьшению прогрессирования ХБП (у нашего пациента наблюдалось стойкое увеличение СКФ после введения канакинумаба).

Исследования взаимосвязи подагры и патологии почек, а также влияния уратснижающей терапии на функцию почек ведутся очень давно, разгораются жаркие споры при обсуждении возможности как самого назначения аллопуринола, так и допустимой его дозы у пациентов с поражением почек, с наличием ХБП, особенно ее поздних стадий [20–23]. В ряде исследований убедительно продемонстрировано, что у пациентов с IgA-нефропатией сывороточный уровень МК прямо пропорционален снижению СКФ и гиперурикемии является одним из факторов, приводящих к прогрессированию повреждения почек [24, 25]. В некото-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

рых работах показан положительный эффект терапии аллопуринолом при IgA-нефропатии – снижение уровня АД и азотемии [26, 27]. Однако отмечается необходимость проведения дальнейших крупных клинических исследований для оценки влияния уратснижающей терапии на функцию почек и возможности безопасного применения высоких доз уратснижающих препаратов [28].

В нашем наблюдении доза аллопуринола 300 мг/сут оказалась достаточной для достижения целевого уровня МК. Можно предположить, что это также способствовало улучшению почечной функции.

Данный клинический случай, на наш взгляд, позволяет в очередной раз подтвердить несколько важных положений: 1) канакинумаб является препаратом, дающим надежду пациентам и врачам, исчерпавшим все возможности противовоспалительной терапии при подагре; 2) назначение и должный контроль уратснижающей терапии не только не ухудшают функцию почек, а, наоборот, способствуют ее улучшению при адекватном подборе дозы препарата и верно выбранном целевом уровне МК; 3) после купирования острой воспалительной атаки необходимо стремиться к клинико-лабораторной ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
2. Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH, et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *Am J Med*. 2011 Feb;124(2):155-63. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.09.012.
3. Neogi T. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med*. 2011 Feb 3;364(5):443-52. doi: 10.1056/NEJMcpl001124.
4. Schlesinger N. Overview of the management of acute gout and the role of adrenocorticotrophic hormone. *Drugs*. 2008;68(4):407-15.
5. Petersel D, Schlesinger N. Treatment of acute gout in hospitalized patients. *J Rheumatol*. 2007 Jul;34(7):1566-8. Epub 2007 Jun 15.
6. Чикина МН. Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):760-6. [Chikina MN. Prevention of arthritis attacks in the use of urate-lowering therapy in patients with gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):760-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-760-766
7. Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul;70(7):1264-71. doi: 10.1136/ard.2010.144063. Epub 2011 May 3.
8. Елисеев МС, Желябина ОВ, Мукагова МВ, Насонов ЕЛ. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1β канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. Современная ревматология. 2015;9(2):16-22. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Mukagova MV, Nasonov EL. Clinical experience with the interleukin-1β blocker canakinumab in patients with chronic tophaceous gout: abolishment of arthritis and prevention of exacerbations when allopurinol is used. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):16-22. (In Russ.)]. doi: 1996-7012-2015-2-16-22
9. Akahoshi T, Murakami Y, Kitasato H. Recent advances in crystal-induced acute inflammation. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Mar;19(2):146-50.
10. Martinon F, P?trilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006 Mar 9;440(7081):237-41. Epub 2006 Jan 11.
11. So A, Meulemeester De, Pikhak A, et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2010 Oct;62(10):3064-76. doi: 10.1002/art.27600.
12. Schlesinger N, Alten R, Bardin T, et al. Canakinumab in frequently flaring gouty arthritis patients, contraindicated, intolerant or unresponsive to non-steroidal anti-inflammatory drugs and/or colchicine: safety and efficacy results from long term follow-up. *Arthritis Rheum*. 2014;66:S66–S67.
13. Bardin T, So A, Alten R, et al. Efficacy and safety of canakinumab vs triamcinolone acetonide in patients with gouty arthritis unable to use nonsteroidal anti-inflammatory drugs and colchicine, and on stable urate lowering therapy (ULT) or unable to use ULT. *Arthritis Rheum*. 2012;64:S811–S812.
14. Schlesinger N, De Meulemeester M, Pikhak A, et al. Canakinumab relieves symptoms of acute flares and improves health-related quality of life in patients with difficult-to-treat gouty arthritis by suppressing inflammation: results of a randomized, dose-ranging study. *Arthritis Res Ther*. 2011 Mar 25;13(2):R53. doi: 10.1186/ar3297
15. Елисеев МС, Желябина ОВ, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Опыт применения ингибитора интерлейкина 1β канакинумаба у больного с хронической тофусной подагрой. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):99–101. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Barskova VG, Nasonov EL. Experience of administration of canakinumab, an interleukin 1β inhibitor, in a patient with chronic tophaceous gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):99–101. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-99-101
16. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1839-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200908. Epub 2012 May 14.
17. Lowry F. FDA panel says no to canakinumab for gout attacks. 2011. www.medscape.com/viewarticle/745076
18. Vianna HR, Soares CM, Tavares MS, et al. Inflammation in chronic kidney disease: the role of cytokines. *J Bras Nefrol*. 2011 Jul-Sep;33(3):351-64.
19. Vilaysane A, Chun J, Seamone ME, et al. The NLRP3 inflammasome promotes renal inflammation and contributes to CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Oct;21(10):1732-44. doi: 10.1681/ASN.2010020143. Epub 2010 Aug 5.
20. Fessel WJ. Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med*. 1979 Jul;67(1):74-82.
21. Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther*. 2015 Apr 1;17:90. doi: 10.1186/s13075-015-0610-9.
22. Singh JA, Yu S. Are allopurinol dose and duration of use nephroprotective in the elderly? A Medicare claims study of allopurinol use and incident renal failure. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):133-139. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209046. Epub 2016 Jun 13.
23. Levy GD, Rashid N, Niu F, Cheatham TC. Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia. *J Rheumatol*. 2014 May;41(5):955-62. doi: 10.3899/jrheum.131159. Epub 2014 Apr 1.
24. Bakan A, Oral A, Elcioglu OC, et al. Hyperuricemia is associated with progression of IgA nephropathy. *Int Urol Nephrol*. 2015 Apr;47(4):673-8.
25. Caliskan Y, Ozluk Y, Celik D, et al. The Clinical Significance of Uric Acid and Complement Activation in the Progression of IgA Nephropathy. *Kidney Blood Press Res*.

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

2016;41(2):148-57. doi: 10.1159/000443415.

Epub 2016 Feb 26.

26. Shi Y, Chen W, Jalal D, et al. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(3):153-60. doi: 10.1159/000331453.

Epub 2011 Nov 23.

27. Le W, Liang S, Hu Y, et al.

Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Apr;27(4):1479-85.

doi: 10.1093/ndt/gfr527. Epub 2011 Sep 29.

28. Nasri H, Baradaran A. Aggravation of immunoglobulin a nephropathy by hyperuricemia: a mini-review on current findings and new concepts. *Iran J Kidney Dis.* 2014 Sep;8(5):359-62.

Поступила 20.06.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.