

Гиперурикемия как фактор поражения почек и мишень терапии

М.С. Елисеев, к.м.н.

Адрес для переписки: Максим Сергеевич Елисеев, elicmax@rambler.ru

Для цитирования: Елисеев М.С. Гиперурикемия как фактор поражения почек и мишень терапии // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 6. С. 30–35.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-6-30-35

Развитие и прогрессирование хронической болезни почек могут быть обусловлены гиперурикемией, как асимптоматической, так и подагрической. Среди возможных механизмов – активация ренин-ангиотензиновой системы, митохондриальная дисфункция, пролиферация гладкомышечных клеток, индукция синтеза провоспалительных цитокинов и развитие хронического воспаления, фенотипическая трансформация клеток почечных канальцев. Своевременное назначение пациентам с подагрой и асимптоматической гиперурикемией ингибиторов ксантиноксидазы, в частности фебуксостата, способно существенно замедлить прогрессирование хронической болезни почек.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, подагра, аллопуринол, фебуксостат

Гиперурикемия определяется при сывороточной концентрации мочевой кислоты (МК) более 6,8 мг/дл (404 мкмоль/л) в полностью физиологических условиях. На сегодняшний день гиперурикемия – единственный доказанный критерий развития подагры [1]. В *in vivo* показатель гиперурикемии может быть еще ниже, поэтому за пороговый принят > 6,0 мг/дл (356 мкмоль/л) [2].

Однако гиперурикемия не является достаточным условием возникновения патологии. Так, отношение числа лиц с асимптоматической гиперурикемией, то есть с концентрацией МК в крови выше порога насыщения, но без подагры [3], к числу больных подагрой на популяционном уровне превышает 5:1 [4, 5]. За последнее десятилетие в США распространенность

подагры и гиперурикемии практически не изменилась, составив около 4 и 20% соответственно [6]. Ситуация в России немногим лучше. Согласно результатам популяционного исследования, включившего более 16 000 взрослых, гиперурикемия выявляется в 16,8% случаев [7]. В свою очередь подагра и асимптоматическая гиперурикемия рассматриваются в качестве ведущих факторов риска развития заболеваний почек. Помимо уратного нефролитиаза МК может способствовать развитию и прогрессированию хронической болезни почек (ХБП), причем как изолированно, так и в совокупности с другими факторами [8]. Роль гиперурикемии и подагры в генезе нефролитиаза до конца не установлена. Известно, что подавляющее большинство пациентов с мочекаменной болезнью не стра-

дают гиперурикемией и подагрой, в ряде случаев риск ее развития при гиперурикемии очень низок [9, 10]. При этом у многих реакция мочи слабокислая (рН ≈ 6), что может препятствовать образованию фосфатных и струвитных камней [11, 12]. Большинство пациентов с подагрой являются гипоекскреторами уратов [13, 14]. Гиперурикозурия наряду с гиперурикемией и малым объемом мочи признана фактором риска развития уратного нефролитиаза [15]. Четкая связь между гиперурикемией и уратным нефролитиазом прослеживается при сахарном диабете 2-го типа и ожирении, у таких больных рН мочи смещен, как правило, в кислую сторону [15, 16]. В то же время результаты некоторых популяционных исследований свидетельствуют о более чем двукратном увеличении риска развития нефролитиаза у страдающих подагрой мужчин (относительный риск (ОР) 2,12 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,22–3,68) [17]. Однако эти данные лишь подтверждают мнение о частом сочетании этих заболеваний [18].

Необходимо отметить, что связь между повышенным уровнем МК в сыворотке крови и поражением почек уже давно является предметом пристального внимания. Исследования 1960-х гг. продемонстрировали, что ассоциированная с подагрой нефропатия может рассматриваться как ведущая причина смерти 17–41% пациентов [19–21]. J.H. Talbot и K.L. Terplan установили, что уремия стала причиной смерти 13,8% (23 из 166) пациентов,



терминальная стадия почечной недостаточности вследствие тяжести и продолжительности подагры предопределила смерть 18–30% больных [19]. У половины были выявлены признаки нарушения почечной функции, почти у всех – признаки поражения клубочков, сосудов, тубулоинтерстициальные рубцы.

Дальнейшие наблюдения показали, что прием уратснижающих препаратов не уменьшал риск поражения почек при подагре: из 316 подвергнутых аутопсии поражение почек было причиной смерти 11,2% получавших и 7,5% не получавших соответствующего лечения [22]. В числе факторов, независимо связанных с сердечно-сосудистой смертью, помимо хронического воспаления (сывороточный уровень С-реактивного белка), верхнего квартиля сывороточного уровня МК и семейного анамнеза оказалась хроническая болезнь почек. При расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² отношение шансов (ОШ) составило 8,42 (95% ДИ 1,63–43,38) [23].

К 1999 г. сформировалась гипотеза о связи развития и прогрессирования ХБП с гиперурикемией, как асимптоматической, так и подагрической [24].

Почти 90% отфильтрованного урата реабсорбируется в проксимальном канальце с помощью URAT-1, расположенного на апикальной мембране клеток канальцев [25, 26]. В регуляции экскреции уратов на канальцевом уровне участвует несколько других транспортеров, а также других ионообменных каналов (SLC2A9, OAT4). Установлено, что синдромы Леша – Нихена и лизиса опухоли, при которых сывороточный уровень МК превышает 10 мг/дл, вызывают повреждение почек посредством отложения уратов в канальцах [15, 26, 27]. Отложение кристаллов в канальцах упоминалось как начальная фаза транслокации кристаллов урата в интерстиций и мозговое вещество почки. Этим механизмом, приводящим к атрофии канальцев и дегенерации сосудов, ранее объяснялось повреждение почек у больных подагрой. Однако в настоящее время

с уменьшением частоты и тяжести микрокристаллической нефропатии данный диагноз рассматривается только для конкретных подгрупп – со свинцовой интоксикацией или генетическими изменениями, приводящими к увеличению продукции уратов [26].

В дальнейшем было показано, что растворенные ураты обладают клинически значимым провоспалительным потенциалом *in vitro* и могут опосредовать воспаление в почках [28–31]. В экспериментах на животных продемонстрировано, что индукция гиперурикемии приводит к изменению почечной гемодинамики, гломерулярной гипертрофии, повышению артериального давления [32, 33]. L.G. Sanchez-Lozada и соавт. индуцировали гиперурикемию за счет включения в рацион крыс большого количества фруктозы [34]. Данную популяцию сравнивали с животными, получавшими нормальное питание, нормальное питание плюс фебуксостат и, наконец, как обогащенный фруктозой рацион, так и фебуксостат. Длительность наблюдения составила восемь недель. В течение первых четырех недель фебуксостат не назначался. Помимо гиперурикемии фруктоза приводила к повышению артериального давления, уровня тиреоглобулина и инсулина. Указанные изменения редуцировали после назначения фебуксостата параллельно со снижением уровня МК. Кроме того, на фоне его приема значительно уменьшилось давление в почечных клубочках, восстановились просвет почечных сосудов и афферентная артериолярная зона. Аналогичные результаты получены М. Mazzali и соавт., а также Т. Nakagawa и соавт. В их работах в качестве препаратов, предотвращавших развитие уратиндуцированной гипертензии и клубочковой гипертрофии, значились аллопуринол, бензбромарон и лозартан (единственный специфический антагонист рецепторов ангиотензина 2, обладающий урикозурическим эффектом). Эналаприл положительного воздействия практически не оказывал [32, 33]. М.К. Inoue и соавт. установили, что у мышей с нефропатией, ассоци-

ированной с иммуноглобулином А, применение фебуксостата оказывало мощное противовоспалительное действие, что клинически проявлялось подавлением гломерулярного склероза и снижением уровня креатинина [35]. Таким образом, развитие урат-индуцированной артериолопатии приводит к гломерулярной гипоксии и неэффективности механизмов ауторегуляции, что еще больше повреждает клубочки почек. Эти изменения также являются результатом специфических механизмов – стимуляции NADPH-оксидазы из-за митохондриальной дисфункции [36], выработки активных форм кислорода [37], активации ренин-ангиотензиновой системы и пролиферации гладкомышечных клеток [38], индукции провоспалительных цитокинов [39]. Так, в эксперименте повышение уровня МК в сыровотке крови ассоциировалось с утяжелением цисплатин-индуцированного острого повреждения почек, прогрессированием повреждения почек при уже имеющейся ХБП, стимуляцией продукции моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1, одного из важнейших цитокинов, вызывающих миграцию лейкоцитов в зону воспаления и, как следствие, развитие тубулоинтерстициального фиброза [29, 31, 39].

Согласно результатам исследований последних лет, интермиттирующая урикозурия при гиперурикемии может воздействовать на тубулярный аппарат почек, а также способствовать повреждению, связанному с фенотипической трансформацией клеток почечных канальцев [40]. Процесс трансформации эпителиальных клеток в мезенхимальные считается одним из первых проявлений фиброза почек [41].

Регресс нефропатии различного генеза (посттравматической нефрэктомии, циклоспориновой и диабетической нефропатии) при коррекции урикемии у животных моделей способствовал инициации клинических исследований [31, 42–44].

Результаты популяционных исследований также подтверждают роль гиперурикемии в качестве независимого предиктора разви-

тия ХБП. R.P. Obermaier и соавт. проспективно проанализировали данные 21 475 здоровых добровольцев [45]. Связь между уровнем МК и снижением функции почек (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) изучалась в среднем за семилетний период. Сывороточный уровень МК от 7,0 до 8,9 мг/дл соответствовал двукратному риску развития ХБП третьей стадии и более (ОШ 1,74 (95% ДИ 1,45–2,09)), МК > 9,0 мг/дл – трехкратному (ОШ 3,12 (95% ДИ 2,29–4,25)). Тенденция к возрастанию риска сохранялась после поправки на исходный уровень СКФ, пол, возраст, прием гипотензивных препаратов и наличие метаболического синдрома (окружность талии, холестерин липопротеинов высокой плотности, глюкоза в крови, триглицериды и артериальное давление). Данная закономерность наблюдалась как при нормальных значениях артериального давления, так и при пограничных или высоких. В исследовании S. De Cosmo и соавт. с участием 13 964 больных сахарным диабетом 2-го типа с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², но в отсутствие альбуминурии за четыре года наблюдения риск снижения рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² достоверно возрастал уже со второго квинтиля сывороточного уровня МК, а аналогичной прогрессии ХБП при рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² – начиная с четвертого [46]. С развитием альбуминурии также ассоциировался уровень МК в верхнем квинтиле. В японской когорте, включавшей 41 632 человека в возрасте 45,4 года, с риском развития ХБП (независимо от исходной СКФ) коррелировал более высокий уровень МК. Длительность наблюдения была аналогичной – в течение четырех лет [47]. Недавний ретроспективный анализ британской когорты – 68 897 пациентов с подагрой по сравнению с 554 964 больными из группы контроля – свидетельствовал почти о двукратном увеличении у первых суммарной вероятности прогрессирования ХБП в течение года [48]. В отношении индукции ХБП клиническое значение уратов более выражено, чем в отношении функции почек. Так, анализ национальных

баз Швеции, включивших данные 832 258 человек, 19 497 из которых впервые был поставлен диагноз «подагра», 194 947 – выбраны в качестве контроля, показал, что из четырех причин, обуславливавших большую смертность среди пациентов с подагрой, лидирует патология почек. К трем другим отнесены сердечно-сосудистые заболевания, болезни желудочно-кишечного тракта и инфекции [49]. В другом исследовании ОР смерти пациентов с подагрой и ХБП (n = 4654) по отношению к больным подагрой без ХБП (n = 8286) составил 1,65 (95% ДИ 1,01–2,71) в возрастной группе старше 55 лет и 1,50 (95% ДИ 1,37–1,65) – моложе 55 лет [50].

Одна из первых заслуживающих внимания работ, подтвердившая положительное прогностическое влияние уратснижающих препаратов при ХБП, – исследование M. Goicoechea и соавт. [51]. На протяжении 24 месяцев ученые наблюдали за пациентами с ХБП третьей стадии и гиперурикемией, принимавших (n = 57) и не принимавших аллопуринол (n = 56). У первых исходная рСКФ в среднем составляла 40,6 ± 11,3 мл/мин/1,73 м², у вторых – 39,5 ± 12,4 мл/мин/1,73 м², уровень МК в сыворотке крови – 7,9 ± 2,1 и 7,3 ± 1,6 мг/дл соответственно. Прием аллопуринола предопределил небольшое, хотя и недостоверное, увеличение рСКФ (примерно на 1 мл/мин/1,73 м²). В отсутствие терапии прогрессирование ХБП продолжалось – рСКФ снизилась более чем на 3 мл/мин/1,73 м² (p = 0,018). Аллопуринол также способствовал уменьшению риска сердечно-сосудистых событий и госпитализаций, сывороточного уровня С-реактивного белка.

По мере проведения аналогичных исследований появились данные метаанализов. Однако они оказались неоднозначными. Результаты метаанализа 2013 г., включавшего восемь исследований, 476 участников [52], позволили констатировать, что терапия аллопуринолом не привела к снижению СКФ, не повлияла на уровень креатинина в сыворотке крови и развитие протеинурии. В 2015 г. T. Kanji и соавт. опубликовали более объемный анализ,

в котором было продемонстрировано, что назначение аллопуринола способствовало замедлению снижения СКФ (разница с не получавшими препарат составила 3,2 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ 0,16–6,2; p = 0,039)), повышению уровня креатинина сыворотки, систолического и диастолического давления [53], но при исключении из анализа исследований, в которых СКФ определялась расчетным методом, различия не были статистически значимыми. В ряде случаев достигнутый результат мог быть скромным из-за недостаточного снижения уровня МК в сыворотке крови.

К этому времени стали появляться аналогичные данные в отношении другого уратснижающего препарата, фебуксостата, селективного ингибитора ксантиноксидазы. В отличие от аллопуринола он более эффективно корректирует уровень МК в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек [54–56], и может применяться у пациентов с легкой и умеренной ХБП без корректировки дозы [57]. В двойном слепом рандомизированном шестимесячном исследовании у пациентов с умеренным и выраженным снижением СКФ (ХБП третьей и четвертой стадии), а также асимптоматической гиперурикемией назначение фебуксостата 40 мг/сут по сравнению с плацебо привело почти к двукратному снижению уровня МК в сыворотке крови и позволило достичь существенных различий в динамике СКФ [58]. Разница между группами через шесть месяцев составила 6,5 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ 0,08–12,81; p = 0,05). Из 45 пациентов группы фебуксостата у 17 (38%) СКФ снизилась на 10% относительно исходных значений. В группе плацебо (n = 48) таковых было 26 (p < 0,004).

Аналогичные результаты получены K. Такака и соавт. Так, 12-недельная терапия фебуксостатом ассоциировалась с достоверным уменьшением маркеров почечной дисфункции (печеночной формы белка, связывающего жирные кислоты, альбумина и бета-2-микроглобулина) [59]. В контрольной группе указанные параметры не изменились.



Помимо небольших проспективных наблюдений проводились крупные многолетние когортные исследования, в которых продемонстрирован потенциал уратснижающей терапии в отношении развития ХБП. В ретроспективном когортном исследовании (база данных CPRD) сравнивали вероятность развития ХБП третьей стадии (первичная конечная точка) у лиц с и без подагры – по 41 446 в каждой группе [60]. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и периоду наблюдения (максимум десять лет). При наличии подагры ОР достижения конечной точки был выше почти в 1,8 раза. На фоне уратснижающей терапии таковой не отличался от группы контроля.

Важно, что улучшение почечной функции, достигнутое при приеме фебуксостата, сохраняется в течение длительного периода времени. А. Whelton и соавт. в ходе четырех лет наблюдения установили, что фебуксостат замедлял снижение СКФ до сопоставимой с нормальной возрастной динамикой [61]. В первые два года ожидаемое уменьшение СКФ при применении препарата у пациентов с гиперурикемией было ниже, чем у лиц с нормальными значениями МК в сыворотке крови. При наличии гиперурикемии и в отсутствие терапии СКФ снижалась в два раза быстрее.

В исследовании S.H. Kim и соавт. в течение года оценивалась динамика СКФ у больных подагрой с ХБП, получавших фебуксостат в дозе

40–80 мг/сут. Из 370 пациентов 280 – с ХБП первой – третьей стадии, 63 – с ХБП четвертой и пятой стадии, 27 – на диализе. Длительность наблюдения – 12 месяцев [62]. Снижение уровня МК в сыворотке крови было значимым во всех группах, так же как отсутствие значимой отрицательной динамики. При этом частота развития нежелательных явлений была минимальной, в том числе у пациентов с ХБП четвертой и пятой стадиями, находившихся на диализе. Интерес также представляют работы, в которых сравнивалась эффективность уратснижающих препаратов у больных ХБП и гиперурикемией при разных стадиях ХБП. В исследовании X. Liu и соавт. из 208 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с ХБП третьей – пятой стадии (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) до старта заместительной почечной терапии 112 получали фебуксостат в начальной дозе 40 мг/сут, в дальнейшем со снижением до 20 мг/сут при достижении целевого уровня МК (< 360 мкмоль/л), 96 – аллопуринол в дозе 100 мг/сут [63]. Длительность терапии составила шесть месяцев. Сравнивалась вероятность достижения целевого уровня МК (< 360 мкмоль/л) в целом и при разных стадиях ХБП, а также изменение рСКФ и протеинурии. Достигших целевого уровня МК в группе фебуксостата было больше, чем в группе аллопуринола, – 96,4 против 37,5% (p < 0,001). Динамика рСКФ также была в пользу фебуксостата. Кроме

того, его прием ассоциировался с небольшим увеличением рСКФ. На фоне аллопуринола ХБП продолжала прогрессировать (p < 0,05). Снижение уровня МК в сыворотке крови привело к уменьшению протеинурии.

Аналогичные результаты получены в одном из самых длительных сравнительных исследований указанных препаратов [64]. В нем участвовал 141 пациент с ХБП третьей стадии и гиперурикемией (МК > 7,0 мг/дл у мужчин и > 5,7 мг/дл у женщин). 30 пациентов получали фебуксостат в дозе 40 мг/сут, 40 – аллопуринол в дозе 100 мг/сут. 71 человек не принимал уратснижающих препаратов. Продолжительность наблюдения – в среднем более 55 месяцев. Период времени без прогрессирования ХБП был максимальным у принимавших фебуксостат. По мнению авторов исследования, фебуксостат – лучший вариант для лечения гиперурикемии у пациентов с ХБП.

Помимо значимой разницы в снижении уровня МК в сыворотке крови фебуксостат при умеренной или тяжелой ХБП и сердечно-сосудистых заболеваниях или хронической сердечной недостаточности реже ассоциировался с серьезными сердечно-сосудистыми событиями [65]. Исходя из вышесказанного, можно констатировать, что применение уратснижающих препаратов у пациентов с гиперурикемией при ХБП способно замедлить прогрессирование последней. ☼

Литература

1. Loeb J.N. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate // *Arthritis Rheum.* 1972. Vol. 15. № 2. P. 189–192.
2. Bardin T., Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014. Vol. 26. № 2. P. 186–191.
3. Bursill D., Taylor W.J., Terkeltaub R. et al. Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions of disease states of gout // *Ann. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 78. № 11. P. 1592–1600.
4. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. № 10. P. 3136–3141.
5. Kuo C.F., Grainge M.J., Mallen C. et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study // *Ann. Rheum. Dis.* 2015. Vol. 74. № 4. P. 661–667.
6. Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K. 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. Vol. 71. № 6. P. 991–999.
7. 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. Т. 10. № 2. С. 153–159.
8. Елисеев М.С., Новикова А.М. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии // *Терапевтический архив.* 2019. Т. 91. № 5. С. 120–128.
9. Yü T., Gutman A.B. Uric acid nephrolithiasis in gout. Predisposing factors // *Ann. Intern. Med.* 1967. Vol. 67. № 6. P. 1133–1148.

10. Hall A.P., Barry P.E., Dawber T.R., McNamara P.M. Epidemiology of gout and hyperuricemia. A long-term population study // *Am. J. Med.* 1967. Vol. 42. № 1. P. 27–37.
11. Grases F., Costa-Bauza A., Prieto R.M. Renal lithiasis and nutrition // *Nutr. J.* 2006. Vol. 5. ID 23.
12. Kamel K.S., Cheema-Dhadli S., Halperin M.L. Studies on the pathophysiology of the low urine pH in patients with uric acid stones // *Kidney Int.* 2002. Vol. 61. № 3. P. 988–994.
13. Sakhaee K., Adams-Huet B., Moe O.W., Pak C.Y. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis // *Kidney Int.* 2002. Vol. 62. № 3. P. 971–979.
14. Alvarez-Nemegyei J., Medina-Escobedo M., Villanueva-Jorge S., Vazquez-Mellado J. Prevalence and risk factors for urolithiasis in primary gout: is a reappraisal needed? // *J. Rheumatol.* 2005. Vol. 32. № 11. P. 2189–2191.
15. Cameron M.A., Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis // *Urol. Clin. North Am.* 2007. Vol. 34. № 3. P. 335–346.
16. Mehta T.H., Goldfarb D.S. Uric acid stones and hyperuricosuria // *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2012. Vol. 19. № 6. P. 413–418.
17. Kramer H.J., Choi H.K., Atkinson K. et al. The association between gout and nephrolithiasis in men: The Health Professionals' Follow-Up Study // *Kidney Int.* 2003. Vol. 64. № 3. P. 1022–1026.
18. Wyngaarden J.B., Kelley W.N. Gout and Hyperuricemia, 1976. P. 233–252.
19. Talbott J.H., Terplan K.L. The kidney in gout // *Medicine (Baltimore)*. 1960. Vol. 39. P. 405–467.
20. Mayne J.G. Pathological study of the renal lesions found in 27 patients with gout // *Ann. Rheum. Dis.* 1965. Vol. 15. P. 61–62.
21. Barlow K.A., Berlin L.J. Renal disease in primary gout // *Q. J. Med.* 1968. Vol. 37. № 145. P. 79–96.
22. Talbott J.H., Yu T.F. Gout and Uric Acid Metabolism, 1976.
23. Елисеев М.С., Денисов И.С., Маркелова Е.И. и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89. № 5. С. 10–19.
24. Johnson R.J., Kivlighn S.D., Kim Y.G. et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease // *Am. J. Kidney Dis.* 1999. Vol. 33. № 2. P. 225–234.
25. Enomoto A., Kimura H., Chairoungdua A. et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels // *Nature*. 2002. Vol. 417. № 6887. P. 447–452.
26. Cameron J.S. Uric acid and renal disease // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2006. Vol. 25. № 9–11. P. 1055–1064.
27. Cameron J.S., Moro F., Simmonds H.A. Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology // *Pediatr. Nephrol.* 1993. Vol. 7. № 1. P. 105–118.
28. Cirillo P., Gersch M.S., Mu W. et al. Ketoheksokinase-dependent metabolism of fructose induces proinflammatory mediators in proximal tubular cells // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20. № 3. P. 545–553.
29. Roncal C.A., Mu W., Croker B. et al. Effect of elevated serum uric acid on cisplatin-induced acute renal failure // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2007. Vol. 292. № 1. P. F116–122.
30. Barberi S., Menè P. Role of uric acid in hypertension and in the progression of chronic renal disease // *G. Ital. Nefrol.* 2006. Vol. 23. № 1. P. 4–11.
31. Kang D.H., Nakagawa T., Feng L. et al. A role for uric acid in the progression of renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. № 12. P. 2888–2897.
32. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.G. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism // *Hypertension*. 2001. Vol. 38. № 5. P. 1101–1106.
33. Nakagawa T., Mazzali M., Kang D.H. et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat // *Am. J. Nephrol.* 2003. Vol. 23. № 1. P. 2–7.
34. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Bautista-Garcia P. et al. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2008. Vol. 294. № 4. P. 710–718.
35. Inoue M.K., Yamamotoya T., Nakatsu Y. et al. The xanthine oxidase inhibitor febuxostat suppresses the progression of IgA nephropathy, possibly via its anti-inflammatory and anti-fibrotic effects in the gddY mouse model // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. № 12. Pii. E3967.
36. Sánchez-Lozada L.G., Lanaspa M.A., Cristóbal-García M. et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations // *Nephron. Exp. Nephrol.* 2012. Vol. 121. № 3–4. P. e71–78.
37. Sautin Y.Y., Nakagawa T., Zharikov S., Johnson R.J. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007. Vol. 293. № 2. P. C584–596.
38. Corry D.B., Eslami P., Yamamoto K. et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system // *J. Hypertens.* 2008. Vol. 26. № 2. P. 269–275.
39. Kanellis J., Watanabe S., Li J.H. et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2 // *Hypertension*. 2003. Vol. 41. № 6. P. 1287–1293.
40. Ryu E.S., Kim M.J., Shin H.S. et al. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2013. Vol. 304. № 5. P. F471–480.
41. Zeisberg M., Kalluri R. The role of epithelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis // *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2004. Vol. 82. № 3. P. 175–181.
42. Mazali F.C., Johnson R.J., Mazzali M. Use of uric acid-lowering agents limits experimental cyclosporine nephropathy // *Nephron. Exp. Nephrol.* 2012. Vol. 120. № 1. P. e12–19.
43. Mazzali M., Kim Y.G., Suga S. et al. Hyperuricemia exacerbates chronic cyclosporine nephropathy // *Transplantation*. 2001. Vol. 71. № 7. P. 900–905.
44. Kosugi T., Nakayama T., Heinig M. et al. Effect of lowering uric acid on renal disease in the type 2 diabetic db/db mice // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009. Vol. 297. № 2. P. F481–488.
45. Obermayr R.P., Temml C., Gutjahr G. et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. № 12. P. 2407–2413.
46. De Cosmo S., Viazzi F., Pacilli A. et al. Serum uric acid and risk of CKD in type 2 diabetes // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. Vol. 10. № 11. P. 1921–1929.



47. Toyama T., Furuichi K., Shimizu M. et al. Relationship between serum uric acid levels and chronic kidney disease in a Japanese cohort with normal or mildly reduced kidney function // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 9. P. e0137449.
48. Stack A.G., Johnson M.E., Blak B. et al. Gout and the risk of advanced chronic kidney disease in the UK health system: a national cohort study // BMJ Open. 2019. Vol. 9. № 8. P. e031550.
49. Vargas-Santos A.B., Neogi T., da Rocha Castellar-Pinheiro G. et al. Cause-specific mortality in gout: novel findings of elevated risk of non-cardiovascular related deaths // Arthritis Rheum. 2019. Vol. 71. № 11. P. 1935–1942.
50. Jaffe D.H., Klein A.B., Benis A. et al. Incident gout and chronic kidney disease: healthcare utilization and survival // BMC Rheumatol. 2019. Vol. 3. ID 11.
51. Goicoechea M., de Vinuesa S.G., Verdalles U. et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010. Vol. 5. № 8. P. 1388–1393.
52. Bose B., Badve S.V., Hiremath S.S. et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis // Nephrol. Dial. Transplant. 2014. Vol. 29. № 2. P. 406–413.
53. Kanji T., Gandhi M., Clase C.M., Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and metaanalysis // BMC Nephrol. 2015. Vol. 16. ID 58.
54. Eichteld I.A., Durme C., Falzon L. et al. Treatment of gout patients with impairment of renal function: a systematic literature review // J. Rheum. Suppl. 2014. Vol. 92. P. 48–54.
55. Becker M.A., Schumacher H.R. Jr., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. № 23. P. 2450–2461.
56. Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial // Arthritis Rheum. 2008. Vol. 59. № 11. P. 1540–1548.
57. Swan S., Khosravan R., Mauer M.D. et al. Effect of renal impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat (TMX-67), a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase // Arthritis Rheum. 2003. Vol. 48. Suppl. 9. P. 529.
58. Sircar D., Chatterjee S., Waikhom R. et al. Efficacy of febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and asymptomatic hyperuricemia: a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Am. J. Kidney Dis. 2015. Vol. 66. № 6. P. 945–950.
59. Tanaka K., Nakayama M., Kanno M. et al. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial // Clin. Exp. Nephrol. 2015. Vol. 19. № 6. P. 1044–1053.
60. Roughley M., Sultan A.A., Clarson L. et al. Risk of chronic kidney disease in patients with gout and the impact of urate lowering therapy: a population-based cohort study // Arthritis Res. Ther. 2018. Vol. 20. № 1. P. 243.
61. Whelton A., MacDonald P.A., Chefo S., Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study // Postgrad. Med. 2013. Vol. 125. № 1. P. 106–114.
62. Kim S.H., Lee S.Y., Kim J.M., Son C.N. Renal safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in gout patients with stage 4–5 chronic kidney disease not yet on dialysis // Korean J. Intern. Med. 2019.
63. Liu X., Wang H., Ma R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat versus allopurinol in Chinese patients with asymptomatic hyperuricemia and with chronic kidney disease stages 3–5 // Clin. Exp. Nephrol. 2019. Vol. 23. № 3. P. 362–370.
64. Lee J.W., Lee K.N. Comparison of renoprotective effects of febuxostat and allopurinol in hyperuricemic patients with chronic kidney disease // Int. Urol. Nephrol. 2019. Vol. 51. № 3. P. 467–473.
65. Foody J., Turpin R.S., Tidwell B.A. et al. Major cardiovascular events in patients with gout and associated cardiovascular disease or heart failure and chronic kidney disease initiating a xanthine oxidase inhibitor // Am. Health Drug Benefits. 2017. Vol. 10. № 8. P. 393–401.

Hyperuricemia as the Factor of Kidney Damage and the Target of Therapy

M.S. Yeliseyev, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Maksim S. Yeliseyev, elicmax@rambler.ru

The development and progression of chronic kidney disease may be due to hyperuricemia, both asymptomatic and gouty. Among possible mechanisms can be the activation of the renin-angiotensin system, mitochondrial dysfunction, proliferation of smooth muscle cells, the induction of proinflammatory cytokine synthesis and development of chronic inflammation, phenotypic transformation of renal tubule cells.

Timely administration of xanthine oxidase inhibitors, in particular febuxostat, to patients with gout and asymptomatic hyperuricemia can significantly slow the progression of chronic kidney disease.

Key words: uric acid, hyperuricemia, gout, allopurinol, febuxostat