

УДК 616-002.78+616.61

С. В. КУШНИРЕНКО

/Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина/

Хроническая болезнь почек и гиперурикемия: механизмы развития и клинические проявления

Резюме

Гиперурикемия и подагра – болезни, которые угрожают жизни пациентов своими сердечно-сосудистыми осложнениями и развитием хронической болезни почек (ХБП). Постоянный контроль уровня мочевой кислоты (МК) ниже 360 мкмоль/л уменьшает количество приступов подагры и предупреждает развитие отсроченных осложнений. Вовремя назначенная и правильно подобранная гипоурикемическая терапия способствует нормализации обменных процессов, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровня экскреции альбумина, устраняет факторы риска прогрессирования ХБП. Фебуксостат (Аденурик) обеспечивает быстрое достижение целевых цифр МК и последующий жесткий контроль. Он в три раза эффективнее аллопуринола в контроле целевых цифр мочевой кислоты, обеспечивает обратный регресс депонированной мочевой кислоты, не требует коррекции дозы для пожилых пациентов с нарушением функции почек. Этот препарат значительно эффективнее аллопуринола при изначально высоких уровнях мочевой кислоты, кроме того, имеет значительно меньшее количество побочных эффектов за счет селективной блокады ксантиноксидазы.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гиперурикемия, фебуксостат, мочевая кислота

Хроническая болезнь почек: статистика, причины, диагностика

К сожалению, количество пациентов с хроническими болезнями почек (ХБП) ежегодно возрастает, и это преимущественно люди трудоспособного возраста. Известно, что ХБП является фактором появления и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистых осложнений, кардиальной смерти, увеличения нетрудоспособного населения и финансовой нагрузки на систему здравоохранения. ХБП провоцирует большее количество смертей, чем рак груди или рак простаты. Это проблема мирового масштаба.

Немного статистики от американских коллег. По их оценкам, от ХБП страдает около 37 миллионов человек в США, причем около 90 % людей с ХБП даже не подозревают о своей проблеме. По статистике, каждый третий американец (примерно 80 миллионов человек) подвергается риску развития ХБП, чаще это женщины (15 %), чем мужчины (12 %). Эта группа заболеваний занимает девятую позицию среди причин смертности в США. В 2017 году диализ прошли более 500 000 пациентов, а более 200 000 живут с трансплантированной почкой. Уровень смертности пациентов с трансплантированной почкой от COVID-19 достигает 30 %.

Любое нефрологическое заболевание, которое длится свыше трех месяцев, определяется как ХБП. Это и мочекаменная болезнь, и пиелонефрит, и диабетическая нефропатия, и гипертензивная нефропатия даже на первом этапе при нормальной функции почек. В основу классификации положена скорость клубочковой фильтрации (СКФ), которая в норме у лиц до 45 лет не должна превышать 90 мл/мин, а у людей старшего возраста, учитывая инволютивные процессы, должна находиться в диапазоне 60–89 мл/мин. Для расчета СКФ (табл. 1) следует пользоваться

формулой СКD-EPI, которая предусматривает информацию о поле, расе, уровне сывороточного креатинина, а также весе и росте пациента. Кроме того, с 2012 года формула СКD-EPI предполагает расчет СКФ на основе цистатина С или комбинированных формул, а для детей (а дети в Украине до 18 лет) традиционно нужно пользоваться формулой Шварца. Еще один показатель стал неотъемлемой составляющей диагностики ХБП с 2012 года – это уровень экскреции альбумина с мочой, который в норме не должен превышать 30 мг/г. Диапазон 30–300 мг/г соответствует термину «микроальбуминурия» и является физиологической нормой лишь у беременных женщин или профессиональных спортсменов. Показатель свыше 300 мг/г интерпретируется как протеинурия. Мочевая кислота (независимо от наличия артериальной гипертензии, протеинурии), как было доказано, является независимым фактором появления и прогрессирования ХБП.

Относительно недавно ученые открыли неиммунологические и иммунологические эффекты мочевой кислоты (табл. 2). В почках высокий уровень мочевой кислоты стимулирует активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Таким образом, он

Таблица 1. Категории альбуминурии при хронической болезни почек

Категория	УЭА (мг/24 часа)	САК (приблизительный эквивалент)		Термины
		мг/ммоль	мг/г	
A1	<30	<3	<30	Нормальная или незначительно повышена
A2	30–300	3–30	30–300	Умеренно повышена
A3	>300	>30	>300	Значительно повышена

Kidney International Supplements 2013;3:5-14

Таблиця 2. Мочекаменна болезнь – хроническая болезнь почек

- Нефролитиаз становится все более распространенным заболеванием и является основной причиной заболеваемости среди населения трудоспособного возраста.
- По оценкам, его распространенность составляет 10,6 % у мужчин и 7,1 % у женщин.
- Частота возникновения нефролитиаза de novo у пациентов с ТСПН на ГД составила 10,5 %. Повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке, снижение уровня магния и ионизированного кальция в сыворотке, а также отсутствие гипертензии были связаны с повышенным камнеобразованием у пациентов с ТСПН на ГД.

Scales CD, Smith AC, Hanley JM, et al. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol.* 2012;62:160–5
Identifying risk factors for development of nephrolithiasis in end-stage renal disease patients. C. Hesswi, S. Iqbal et al. *Can Urol. Assoc. J.* 2020 May; 14(5): E185–E190.

содействует реабсорбции натрия и увеличивает внеклеточный обмен. Также гиперурикемия осуществляет прямое воздействие на артериолярный компартмент, таким образом, это приводит к гломерулярной гипертензии и гипоксии. Гипоксия осуществляет прямое воздействие: вместе с мочевой кислотой негативно влияет на клетки канальцев, а это приводит к фиброзу и повреждению органов-мишеней. Иммунологические эффекты мочевой кислоты реализуются благодаря взаимодействию с незрелыми дендритными клетками, также мочевая кислота может быть инициатором увеличения уровня противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 бета, интерлейкин-18. Кроме того, мочевая кислота является ключевым фактором возникновения и прогрессирования кардиоваскулярного метаболического синдрома. Более того, наличие мочевой кислоты является ведущим фактором реализации нефролитиаза, и не только уратного, но и оксалатно-кальциевого, который у каждого второго пациента сопровождается гиперурикемией и гиперурикозурией. Кроме того, нефролитиаз может появиться впервые у пациентов, которые получают почечно-заместительную терапию. Это случается примерно у 10,5 % больных. Ведущей линией формирования нефролитиаза у пациентов этой категории считается повышение уровня мочевой кислоты.

Почему именно мочевая кислота? Потому что это соединение с самым высоким интеллектом. В отличие от белка и глюкозы, которые в нашем организме перефильтровываются и адсорбируются в почках, мочевая кислота проходит четырехэтапный механизм экскреции, вот почему у нее есть все шансы задержаться в организме, начиная с чашечно-лоханочной системы в виде конкрементов и заканчивая итерацией канальцев с рядом канальцевых расстройств.

Особенности гиперурикемии

Гиперурикемия – это лабораторный феномен, который интерпретируется как повышенное содержание мочевой кислоты в сыворотке крови. Согласно последним рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR), верхняя граница нормального уровня составляет 360 мкмоль/л (6 мг/дл) для женщин и 420 мкмоль (6,8 мг/дл) для мужчин. Урологи нивелируют гендерную разницу и устанавливают верхнюю границу независимо от пола на цифре 380 мкмоль/л (УФГ, 2020).

Гиперурикемия – это не только подагра, нефролитиаз, ХБП, но и сахарный диабет, и метаболический синдром, и ишемическая болезнь сердца (табл. 3), и миелопролиферативные заболевания

– результат обезвоживания и особенностей питания. К сожалению, все самое вкусное является источником вредных пуриновых основ. Если у пациента есть не только гиперурикемия, но и подагра, скорее всего, придется столкнуться с клиническими проявлениями подагры – тофусами – микро- и макродепозитами кристаллов моноурата натрия в органах и тканях. Напомню, подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами. Внеклинические проявления гиперурикемии/подагры: поражение почек, острая мочекаменная нефропатия, уратный нефролитиаз, хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит, губчатая почка.

Как нужно вести пациента с гиперурикемией? Первое – модификация образа жизни. Важно снизить вес, отказаться от алкоголя, подслащенных напитков, уменьшить в меню количество мяса и морепродуктов. Следует рекомендовать обезжиренные молочные продукты и регулярные физические нагрузки, а также избегать субпродуктов: печень, почки имеют большое количество пуринов и способствуют повышению уровня мочевой кислоты. Кроме того, стоит ограничить размеры порций говядины, баранины, свинины. Некоторые виды морепродуктов – анчоусы, моллюски, сардины, тунец содержат больше пуринов, чем другие, однако общая польза от употребления рыбы может превышать возможные риски для людей с подагрой. Умеренные порции рыбы могут быть частью диеты для пациентов с этим заболеванием. Овощи с высоким содержанием пуринов – спаржа, шпинат – увеличивают риск подагры или ее приступов. Аналогичная история с пивом. Умеренное потребление вина не увеличивает риск подагры, однако следует избегать алкоголя во время приступов заболевания и в промежутках между ними. Диета вряд ли приведет к снижению концентрации мочевой кислоты в крови, достаточной для лечения подагры без лекарств, но она может помочь уменьшить количество атак и ограничить их серьезность.

Детали гиперурикемической терапии

Как правило, гиперурикемическую терапию назначают при клинических проявлениях подагры, наличии тофусов, мочекаменной болезни, а также пациентам из групп риска: с артериальной гипертензией, ожирением, гиперлипидемией, инсулинорезистентностью, СД 2-го типа, метаболическим синдромом, редкими почечными синдромами (магний-теряющая почка). Задачи гипо-

Таблиця 3. Рекомендации по диетическому питанию при гиперурикемии

ОВОЩИ С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ ПУРИНОВ

Исследования показали, что овощи с высоким содержанием пуринов, такие как спаржа и шпинат, не увеличивают риск подагры или повторяющихся приступов подагры.

АЛКОГОЛЬ

Пиво связано с повышенным риском подагры и повторяющихся приступов. Умеренное потребление вина не увеличивает риск подагры. Избегайте алкоголя во время приступов подагры и ограничивайте употребление алкоголя, особенно пива, между приступами.

Следование диете при подагре может помочь ограничить выработку мочевой кислоты и увеличить ее выведение. Диета от подагры вряд ли приведет к снижению концентрации мочевой кислоты в крови, достаточной для лечения подагры без лекарств. Но может помочь уменьшить количество атак и ограничить их серьезность.

урикемической терапии – не только нормализовать уровень мочевой кислоты, уменьшить/ликвидировать подагрические атаки и размеры тофусов, но и замедлить прогрессирование ХБП. Кроме того, к списку ожидаемых эффектов относят снижение кардиальных рисков при наличии ожирения, метаболического синдрома, СД 2-го типа, артериальной гипертензии.

Алгоритм назначения уратоснижающей терапии (УСТ) при гиперурикемии (табл. 4) зависит от ряда факторов. Если она симптомная, безусловно, необходима уратоснижающая терапия; если симптомов нет, нужно проверить, есть ли кристаллы уратов в мочевом осадке и повреждения суставов на УЗ. Если видим эти проявления – обязательно назначаем терапию. Но даже если этой симптоматики нет, необходимо определить скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уровень мочевой кислоты, а также экскреции альбумина сейчас и через шесть месяцев. Если пациент спустя полгода будет находиться в стабильном состоянии, УСТ пока начинать не следует, но если начинает прогрессировать ХБП, назначение УСТ обязательно. Также параллельно назначают ощелачивание мочи с обязательным контролем СКФ через полгода. Если в результате удается затормозить ХБП, УСТ продолжают, если нет эффекта – приостанавливают.

В отличие от кардиологов, ревматологов и других коллег, нефрологи обмен мочевой кислоты оценивают комплексно, понимая, что гендерная разница влияет не только на показатели сыворотки крови, но и на экскрецию с мочой. У женщин норма мочевой кислоты в моче составляет до 4 ммоль/л, у мужчин – до 5 ммоль/л. Важно четко понимать, какие имеются показания к назначению терапии (рис. 1). Если руководствоваться рекомендациями Европейской ассоциации урологов, это цифра, выше 380 мкмоль/л, если же опираться на данные Европейской антиревматической лиги, этот показатель должен быть выше 480 мкмоль/л. Если формат бессимптомной гиперурикемии – более чем 540 мкмоль/л. В процессе лечения важно помнить, к каким целям (уровню мочевой кислоты в сыворотке крови) следует стремиться (табл. 5). Ревматологи предлагают два формата: ниже, чем 360 мМоль/л, в случаях тяжелой подагры – ниже, чем 300 мМоль/л; у урологов целевым значением является показатель меньше 380 мМоль/л.

Эволюция препаратов

Эволюция препаратов, которые создавали для лечения подагры, стартовала еще в далеком 1963 году. Именно тогда FDA утвердила аллопуринол и индометацин для лечения этого заболевания.

Таблица 4. Алгоритм назначения уратоснижающей терапии при гиперурикемии

Фебуксостат	Аллопуринол
<ul style="list-style-type: none"> Селективный ингибитор ксантиноксидазы Непуриновая основа Угнетает окисленную и восстановленную формы ксантиноксидазы Двойной путь выведения – печень и почки (практически 50/50) Не требует коррекции дозы у больных с легким и умеренным нарушением функции почек, а также у пациентов пожилого возраста 	<ul style="list-style-type: none"> Неселективный ингибитор ксантиноксидазы Пуриновый аналог Угнетает только восстановленную форму ксантиноксидазы Выводится только почками Требует уменьшения дозы у пациентов с нарушением функции почек и пациентов пожилого возраста

Рис. 1. Показания к назначению терапии

Таблица 5. Целевые уровни мочевой кислоты в сыворотке крови

- Гиперурикозурия и гиперурикемия > 380 мкмоль/л – щелочной цитрат 9-12 г/день + аллопуринол 100-300 мг или фебуксостат 80-120 мг/день
- Гиперурикозурия > 4 ммоль/день – щелочной цитрат 9-12 г/день или бикарбонат натрия 1.5 г 3 р. в день+/или аллопуринол 100 мг/день

В 2009 году FDA утвердила использование фебуксостата. В 2013 году для внутреннего использования Япония утвердила топилоксостат для лечения подагры и гиперурикемии. В 2015 году появилось новое «оружие» в борьбе с подагрой – лезинурад, а в 2017 FDA утвердила использование его комбинации с аллопуринолом. Самая современная комбинация – это соединение фебуксостата 80 мг с веринурадом 9 мг (табл. 6). Результаты клинического исследования были представлены в 2019-м году в Мадриде. В исследовании изучалась эффективность этой комбинации не только на показателях мочевой кислоты, но также и на динамике соотношения альбумина к креатинину и на динамике СКФ. Результаты показали 39% снижение САК в моче через 12 недель и 57% снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови.

Новость года: 15 мая 2020 года Сообщество ревматологов Франции выпустило свои рекомендации по менеджменту подагры. В разделе касательно УСТ первый пункт звучит так: выбор уратоснижающей терапии в первую очередь зависит от функции почек. Для пациентов, у которых расчетная СКФ больше 60 мл/мин/1,73 м², первой линией терапии является аллопуринол, пациентам с СКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м² следует с осторожностью принимать аллопуринол и рассматривать фебуксостат в качестве альтернативы. Тем, у кого рСКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м², следует избегать применения аллопуринола и отдать предпочтение фебуксостату. Напомним, фебуксостат – селективный ингибитор ксантиноксидазы, который имеет непуринную основу, угнетает окисленную и восстановленную формы ксантиноксидазы, имеет двойной путь выведения – почки и печень (почти 50 на 50). И самое главное – не требует коррекции дозы у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек. Более того, тем, кто уже готовится к почечно-заместительной терапии и имеет СКФ 15–29 мл/мин, официально разрешено использование фебуксостата.

Таблица 6. Фебуксостат – новые возможности коррекции гиперурикемии

- Более эффективен** при изначально высоком уровне мочевой кислоты (600 мкмоль/л и выше)
- Значительно эффективнее** при использовании у больных с нарушением функции почек
- Значительно эффективнее** в достижении и поддержании целевого уровня мочевой кислоты >360 мкмоль/л и >300 мкмоль/л у больных с тофусным подагрическим артритом

Еще одно преимущество этого действующего вещества – очень высокая комплаентность. Его принимают в стартовой дозе 40 мг однократно в сутки независимо от приема пищи. Если нужно – одновременно с нестероидными противовоспалительными препаратами, гипотиазидом, варфарином. При этом коррекция дозы не требуется. В то же время Европейская ассоциация ревматологов в разделе метафилактика (комплекс мероприятий, который предусматривает минимизацию повторного отложения конкрементов) предлагает использовать фебуксостат в дозе 80–120 мг в сутки вместе с щелочным цитратом.

По данным Американской урологической ассоциации, сегодня появились определенные мнения экспертов, согласно которым клиницистам не стоит регулярно предлагать аллопуринол в качестве терапии первой линии в лечении ХБП с камнями мочевой кислоты. Они должны предлагать аллопуринол пациентам с рецидивирующими оксалатными камнями, у которых гиперурикозурия и нормальный уровень экскреции кальция с мочой. Американские ревматологи в 2020 году предложили стартовую дозу фебуксостата меньше 40 мг/сут с последующим титрованием дозы и следующим увеличением дозировки не раньше, чем через две недели, если это понадобится для достижения целевого уровня мочевой кислоты.

Характерно, что фебуксостат более эффективен при изначально высоком уровне мочевой кислоты (600 мкмоль/л и выше). Значительно выше его эффективность при использовании у пациентов с нарушением функции почек, а также для достижения и поддержания на целевом уровне мочевой кислоты (более 360 мкмоль/л и 300 мкмоль/л у больных тофусным подагрическим артритом). И самое главное – снизив уровень мочевой кислоты до показателя ниже 360 мкмоль/л, фебуксостат начинает работать как протектор, улучшая СКФ, а также снижая уровень секре-

ции альбумина и соотношение альбумина к креатинину. Есть еще одна особенность при использовании фебуксостата – он позволяет пациентам на стадии ХБП 3Б подняться до стадии ХЗП 3А, демонстрируя свой протекторный эффект.

Фебуксостат у пациентов с COVID-19

Одноцентровое исследование, проведенное иранскими коллегами, позволило установить, что фебуксостат может рассматриваться как альтернатива гидроксихлорохину. Учитывая, что мы живем в период пандемии, стоит иметь в виду: почка – это еще один орган с экспрессией ACE2, потому что в основе реализации любого проявления при COVID-19 возникает экспрессия ACE2, которые находятся и в легких, и в почках (непосредственно в проксимальных канальцах), и в мочевом пузыре, и в миокарде. В ряде исследований вирусоподобные частицы наблюдались при электронной микроскопии в канальцевых эпителиальных клетках, подоцитах и эндотелии. Однако вопрос о том, являются ли эти структуры на самом деле вирионами, пока оспаривается. Тем не менее, наличие PHK и белков SARS CoV-2 убедительно продемонстрировано в клубочковых эпителиальных эндотелиальных и канальцевых клетках у больных, умерших от COVID-19. Сегодня появился новый термин «COVAN-19», обозначающий коронавирус-ассоциированную нефропатию, которая, к сожалению, скоро пополнит перечень причин, приводящих к формированию ХБП. Коронавирус-ассоциированная нефропатия будет проявляться в виде гематурии, протеинурии, приобретенного синдрома Франкони и снижения СКФ.

Дополнительная информация. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Резюме

Хронічна хвороба нирок і гіперурикемія: механізми розвитку та клінічні прояви

С. В. Кушніренко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

Гіперурикемія і подагра – хвороби, які загрожують життю пацієнтів своїми кардіоваскулярними ускладненнями і розвитком хронічної хвороби нирок (ХХН). Постійний контроль рівня сечової кислоти (СК) нижче 360 мкмоль/л зменшує кількість нападів подагри і запобігає розвитку віддалених ускладнень. Вчасно призначена і правильно підібрана гіпоурикемічна терапія сприяє нормалізації обмінних процесів, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і рівня екскреції альбуміну, усуває чинники ризику прогресування ХХН. Фебуксостат (Аденурик) забезпечує швидке досягнення цільових цифр СК і подальший жорсткий контроль. Він у три рази ефективніший за аллопуринол у контролі цільових цифр сечової кислоти, забезпечує зворотний регрес депонованої сечової кислоти, не потребує корекції дози для літніх пацієнтів із порушенням функції нирок. Цей препарат значно ефективніший за аллопуринол при початково високих рівнях сечової кислоти, крім того, має значно меншу кількість побічних ефектів за рахунок селективної блокади ксантиноксидази.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, гіперурикемія, фебуксостат, сечова кислота

Summary

Chronic kidney disease and hyperuricemia: mechanisms of development and clinical manifestations

S. V. Kushnirenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Hyperuricemia and gout are diseases that threaten the lives of patients with their cardiovascular complications and the development of chronic kidney disease (CKD). Continuous monitoring of uric acid (MC) levels below 360 $\mu\text{mol/l}$ reduces the number of gout attacks and prevents the development of delayed complications. Timely prescribed and correctly selected hypouricemic therapy contributes to the normalization of metabolic processes, in the glomerular filtration rate (GFR) and the level of albumin excretion, and eliminates the risk factors for the progression of CKD. Febuxostat (Adenuric) ensures the rapid achievement of the target MC numbers and subsequent tight control. It is three times more effective than allopurinol in controlling target uric acid levels, provides a reverse regression of deposited uric acid, and does not require dose adjustment for elderly patients with impaired renal function. This drug is significantly more effective than allopurinol at initially high levels of uric acid, in addition, it has significantly fewer side effects due to the selective blockade of xanthine oxidase.

Key words: chronic kidney disease, hyperuricemia, febuxostat, uric acid