

Фебуксостат у пациентов с гиперурикемией и подагрой: реален ли нефропротективный эффект?

Елисеев М.С., Кузьмина Я.И.

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

Гиперурикемия (ГУ) и подагра являются независимыми факторами риска развития хронической болезни почек (ХБП). Во всем мире рост распространенности ХБП ведет к снижению качества и продолжительности жизни больных, увеличению смертности. Если ГУ играет значительную роль в развитии почечной недостаточности, то снижение высокого уровня мочевой кислоты (МК) теоретически, наоборот, должно способствовать улучшению функции почек. Основным методом снижения концентрации МК является назначение уратснижающей терапии — ингибиторов ксантиноксидазы (КСО). На животных моделях был продемонстрирован нефропротективный эффект одного из ингибиторов КСО — фебуксостата.

В статье проанализированы имеющиеся на сегодня данные о применении фебуксостата у пациентов с ГУ и подагрой и различной функцией почек и возможные механизмы нефропротективного действия препарата.

Ключевые слова: гиперурикемия; подагра; уратснижающая терапия; фебуксостат; хроническая болезнь почек; почечная недостаточность.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Кузьмина ЯИ. Фебуксостат у пациентов с гиперурикемией и подагрой: реален ли нефропротективный эффект? Современная ревматология. 2024;18(5):135–140. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-135-140

Febuxostat in patients with hyperuricemia and gout: is the nephroprotective effect real?

Eliseev M.S., Kuzmina Ya.I.

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

Hyperuricemia (HU) and gout are independent risk factors for chronic kidney disease (CKD). Worldwide, the increasing prevalence of CKD leads to a deterioration in the quality and duration of life of patients and an increase in mortality. If HU plays a significant role in the development of renal failure, then lowering high uric acid (UA) levels should theoretically contribute to the improvement of kidney function. The main method of lowering UA levels is administration of a urate-lowering therapy — xanthine oxidase (XO) inhibitors. The nephroprotective effect of one of the XO inhibitors, febuxostat has been demonstrated in animal models.

The article analyzes the currently available data on the use of febuxostat in patients with HU and gout and different levels of renal function impairment and discusses the possible mechanisms of the drug's nephroprotective effect.

Keywords: hyperuricemia; gout; urate-lowering therapy; febuxostat; chronic kidney disease; renal failure.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For reference: Eliseev MS, Kuzmina YaI. Febuxostat in patients with hyperuricemia and gout: is the nephroprotective effect real? *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(5):135–140. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-135-140

В конце XIX в. было установлено, что повышенный уровень мочевой кислоты (МК) — гиперурикемия (ГУ) — тесно связан с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почек [1], являясь независимым предиктором их развития, а также повышенной смертности [2–4]. В настоящее время ГУ определяется как уровень МК в сыворотке крови >6 мг/дл (>360 мкмоль/л), при котором в физиологических условиях возможно образование кристаллов моноурата натрия (МУН) [5]. ГУ отличается от подагры отсутствием симптомов острого воспаления суставов и околосуставных тканей, которые обусловлены иммунной реакцией в местах

отложения кристаллов МУН. Однако связанное с кристаллами МУН микрокристаллическое воспаление зачастую не ограничивается поражением суставов, что позволяет рассматривать подагру в качестве системного заболевания [6], а одной из главных «мишеней» подагры и ГУ считаются почки.

В середине XX в. были проведены исследования, показавшие ассоциацию повышенного уровня МК с высокой смертностью от почечной недостаточности. В 1960 г. J.H. Talbott и K.L. Terplan [3] опубликовали результаты аутопсии почек, при которой почти у 100% пациентов наблюдалась

различная степень выраженности хронической болезни почек (ХБП), включая артериолосклероз, гломерулосклероз и интерстициальный фиброз. В дальнейшем было доказано, что подобные изменения могут быть следствием в том числе формирования депозитов кристаллов МУН в мозговом веществе почек в случае длительно существующей ГУ [7, 8]. В нескольких исследованиях на животных моделях было установлено, что отложение кристаллов МУН предшествует поражению почечных канальцев в результате растяжения их просвета и что вследствие кристаллизации происходит развитие раннего канальцевого и интерстициального нефрита [9].

Поражение почек при подагре может быть обусловлено индукцией воспалительного процесса как в канальцах, так и в интерстиции мозгового вещества в результате транслокации кристаллов МУН, что приводит к атрофии канальцев и дегенерации сосудов. Однако и растворенные ураты обладают клинически значимым провоспалительным потенциалом *in vitro* и могут опосредовать воспаление в почках [10, 11]. Растворенная МК также способствует повреждению почек за счет потенцирования пролиферации эндотелиоцитов, индуцированной активацией циклооксигеназы 2 [12] и повышенной экспрессией генов СРБ [13].

Даже легкая и транзитная ГУ вызывает развитие системной гипертензии, а также ишемический тип повреждения почек по кристаллонеинзависимому механизму с отложением коллагена, инфильтрацией макрофагов и увеличением канальцевой экспрессии остеопонтина [14]. Все это впоследствии приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ингибированию NO-синтетазы, снижению биодоступности NO и в конечном счете — к эндотелиальной дисфункции и окислительному стрессу [15]. По другим данным, МК может вызывать эндотелиальную дисфункцию, опосредованную митохондриальными изменениями и снижением внутриклеточной концентрации АТФ [16].

Еще в одном исследовании на модели крыс с ГУ развилась не только системная, но и клубочковая гипертензия: на фоне ГУ возникло повышение клубочкового капиллярного давления с утолщением стенок приносящей артериолы [17], что сопровождалось вазоконстрикцией сосудов коры почек и клубочковой гипертензией и, в свою очередь, индуцировало тубулоинтерстициальное воспаление и фиброз [18]. Таким образом, уратиндуцированная артериолопатия обуславливала гломерулярную гипоксию и неэффективность механизмов ауторегуляции, что еще больше повреждает клубочки почек.

Воздействуя на клетки почечных канальцев, МК способствует развитию эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) — процесса, при котором полностью дифференцированные эпителиальные клетки теряют свои свойства и подвергаются фенотипическому преобразованию в мезенхимальные клетки, что в последующем ведет к образованию фибробластов и миофибробластов, продуцирующих матрикс

[19]. Механизмы развития фиброза почек при ГУ показаны на рисунке [20].

Логично, что появление уратснижающих препаратов позволило рассматривать их как потенциально эффективные в отношении контроля не только подагры, но и связанного с ГУ и кристаллами МУН поражения почек. Так, хотя с момента регистрации для лечения подагры препарата фебуксостат, селективного непуринового ингибитора ксантиноксидазы (КСО), прошло не так много времени (около 15 лет) [21], накоплено достаточно доказательств его влияния на почечную функцию. Однако, учитывая неоднородность исследований и небольшое число участников, систематизация полученных данных довольно сложна. Основными



Механизмы, посредством которых повышенный уровень МК может вызывать фиброз почек [20]
Possible mechanisms of renal fibrosis against the background of elevated uric acid levels [20]

недостатками многих подобных исследований у людей являются ретроспективный дизайн, отсутствие рандомизации, небольшая продолжительность или малый размер выборки, назначение разных доз, чаще всего без привязки к конкретным целевым значениям сывороточного уровня урикемии, и т. д. [22].

В настоящей статье проанализированы материалы наиболее крупных исследований применения фебуксостата у пациентов с разной стадией ХБП как при подагре, так и при бессимптомной ГУ.

Фебуксостат при поражении почек на животных моделях

Отправной точкой изучения влияния фебуксостата на почки можно считать работы L.G. Sanchez-Lozada и соавт. [23, 24], опубликованные незадолго до регистрации препарата. В одной из них показано, что у крыс с ГУ, вызванной ингибитором уриказы (оксоновой кислотой), фебуксостат снижал уровень МК и системную и клубочковую гипертензию, а также предотвращал развитие прегломерулярной артериопатии. У крыс без ГУ фебуксостат уменьшал уровень МК не столь явно и не влиял на артериальное давление, клубочковое

давление и морфологию приносящих артериол [23]. В параллельном исследовании у крыс, которым была проведена резекция 5/6 части почек и которые также получали оксоновую кислоту, фебуксостат эффективно снижал ГУ и замедлял прогрессирование почечной патологии [24]. Интересно, что такой же положительный эффект препарата наблюдался у крыс с резекцией 5/6 почек, не получавших оксоновую кислоту. Эти данные показывают, что фебуксостат способен уменьшать выраженность протеинурии, клубочковой гипертензии и обеспечивать сохранность остаточной функции почек при их тяжелом механическом повреждении независимо от «дополнительного» повышения уровня МК.

Спустя несколько лет был установлен ренопротективный эффект фебуксостата в исследованиях на моделях крыс с фиброзом почек [25, 26]. В результате воздействия фебуксостата ингибировалась экспрессия провоспалительных цитокинов с последующим снижением инфильтрации макрофагами, достоверно снижался уровень маркеров окислительного стресса и как результат — уменьшалась выраженность воспаления и интерстициального фиброза, что было подтверждено гистологически.

Фебуксостат при сохранной функции почек и начальной стадии ХБП

К сожалению, имеется крайне мало исследований влияния фебуксостата у пациентов с ГУ и относительно сохранной функцией почек, отвечающих базовым требованиям, что вполне объяснимо. Целесообразность назначения препарата пациентам с отсутствием признаков заболевания исключительно с профилактической целью пока представляется сомнительной, хотя именно эта группа пациентов может стать целевой.

В 6-месячном рандомизированном исследовании S. Tanі и соавт. [27] изучалось влияние фебуксостата на функцию почек и РААС у 60 пациентов с ГУ и гипертонической болезнью. Пациенты были распределены в соотношении 1:1 в группу фебуксостата в дозе, достаточной для поддержания сывороточного уровня МК <6 мг/дл (<360 мкмоль/л), и контрольную группу, в которой препарат не использовался. Средняя доза фебуксостата составила всего 19 ± 13 мг/сут. У половины пациентов группы фебуксостата была ХБП <3 стадии. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в группе фебуксостата увеличилась на 5,5% ($p=0,001$), чего не наблюдалось в контрольной группе. Кроме того, в группе фебуксостата выявлено значительное снижение относительно исходного уровня концентрации мочевины, креатинина, а также МК. Положительная динамика всех перечисленных показателей коррелировала с изменением активности ренина в сыворотке крови. Таким образом, зафиксированное при терапии фебуксостатом улучшение функции почек в случае достижения целевых значений МК в крови может быть опосредовано реакцией РААС на его применение.

В недавней работе А. Такаута и соавт. [28] изучалось профилактическое влияние фебуксостата у пациентов с сохранной или минимально нарушенной функцией почек и повышенным уровнем МК. В ретроспективный анализ было включено 1170 пациентов с ГУ и с ХБП ≤ 2 стадии, которым назначали терапию ингибиторами КСО аллопуринолом, фебуксостатом (их принимала большая часть пациентов) или топироссостатом в период с 2002 по 2020 г. Среди всех участников 110 имели диагноз подагры, среднее значение СКФ

составило 66 мл/мин/1,73 м² [56, 76]. Первичной конечной точкой было снижение СКФ $>40\%$ по сравнению с исходным значением, или до <30 мл/мин/1,73 м², либо смерть в течение 5 лет независимо от причины. Частота достижения первичной конечной точки составила 287 на 1000 человеко-лет на протяжении 5 лет, при этом не выявлено значимой связи с исходным уровнем МК. Ограничениями этого ретроспективного анализа, определившими скептическое отношение к его результатам, были отсутствие данных о дозах препаратов, изменении сывороточного уровня МК и его соотношении с целевыми показателями, вероятно, незначительно повышенный уровень МК у большей части пациентов с ГУ (субанализ показал лучшие результаты для уратснижающей терапии — УСТ — при исходном уровне МК >480 мкмоль/л), и, главное, не была представлена группа контроля (возможно, стабильные значения СКФ отражали, скорее, протективный эффект терапии, тогда как при ее отсутствии прогрессирование ХБП было бы заметней). Тем не менее нельзя игнорировать результаты этой работы.

В нашем проспективном исследовании, включавшем 136 пациентов с подагрой [29], была проведена стратификация в зависимости от исходной функции почек. Начальная доза препарата составляла 80 мг/сут, в случае недостижения целевого значения МК <360 мкмоль/л дозу увеличивали до 120 мг/сут. Помимо оценки возможности достижения целевого уровня МК в крови, изучали динамику СКФ через 26 нед после начала приема препарата. В одну из групп вошли пациенты с исходно сохранной функцией почек (ХБП 0–1-й стадии, $n=30$). Если в отношении достижения целевых значений МК <360 мкмоль/л не было даже минимальных различий (например, у пациентов с СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м² целевой уровень был зафиксирован более чем в 80% случаев), то именно у пациентов с сохранной функцией почек отмечалось статистически значимое увеличение СКФ с $99,3 \pm 5,1$ до $101,6 \pm 5,9$ мл/мин/1,73 м².

В другой работе с участием 80 пациентов с подагрой и предшествующей терапией аллопуринолом 26-недельный курс приема фебуксостата в дозе 80–120 мг/сут сопровождался статистически значимым нарастанием среднего значения СКФ (с $74,10 \pm 21,00$ до $77,6 \pm 20,9$ мл/мин/1,73 м²; $p=0,033$) [30]. Менее чем у трети участников была ХБП 3-й стадии.

Фебуксостат при умеренном снижении функции почек

Основная часть исследований посвящена влиянию фебуксостата на функцию почек у пациентов с умеренным снижением СКФ. В 2015 г. К. Такака и соавт. [31] опубликовали результаты небольшого открытого проспективного рандомизированного исследования, в котором 40 пациентам с бессимптомной ГУ и ХБП 3-й стадии ($n=21$) назначалась терапия фебуксостатом в дозе 10–40 мг/сут и проводилось титрование дозы до достижения уровня МК <6 мг/дл (<360 мкмоль/л), в контрольной группе ($n=19$) УСТ либо не назначалась ($n=7$), либо продолжалась предшествующая терапия аллопуринолом в низких дозах (50–100 мг/сут), оставшаяся без изменений до конца исследования. Прием фебуксостата привел к более выраженному снижению содержания МК в сыворотке, чем традиционная терапия аллопуринолом ($-130,87$ против $-17,85$ мкмоль/л; $p<0,001$), целевой уровень МК был достигнут у 86% пациентов основной группы и ни в одном случае в контрольной группе. Помимо этого, прием фебуксостата коррелировал со снижением в моче уровня

почечного белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP), биомаркера раннего поражения почек, а также альбумина и β_2 -микроглобулина.

В схожем двойном слепом одноцентровом плацебо-контролируемом исследовании оценивалось влияние фебуксостата на функцию почек у пациентов с бессимптомной ГУ и с ХБП 3-й и 4-й стадий. В нем участвовали 93 пациента (45 получали фебуксостат 40 мг/сут и 48 — плацебо). У пациентов с бессимптомной ГУ и средней СКФ 31,5 мл/мин/1,73 м² после 6 мес терапии фебуксостатом СКФ увеличилась в среднем более чем на 10% относительно исходного значения (с 31,5±13,6 до 34,7±18,1 мл/мин/1,73 м²), в то время как при использовании плацебо за тот же период СКФ снизилась на 13,5% (с 32,6±11,6 до 28,2±11,5 мл/мин/1,73 м²; $p=0,003$) [32]. Такой же положительный эффект был показан в одном из последних ретроспективных исследований с участием 100 пациентов с бессимптомной ГУ и ХБП 3–4-й стадии [33].

Метаанализ 2018 г., включал 5 рандомизированных слепых контролируемых исследований, в которых оценивалось влияние фебуксостата на функцию почек у пациентов с ГУ и ХБП 3-й стадии (835 пациентов, 437 из них принимали фебуксостат) [34]. В трех исследованиях фебуксостат сравнивали с аллопурином, в двух — с плацебо. Продолжительность терапии составляла от 3 до 48 мес, а доза фебуксостата — от 40 мг/сут до 240 мг/сут. Включенные в метаанализ работы были относительно однородны. На фоне приема фебуксостата СКФ увеличилась по сравнению с исходными значениями (использовалась модель с фиксированными эффектами, стандартизированная разность средних, $\text{CPC}=0,24$; 95% доверительный интервал, ДИ -0,17; 0,43; $p=0,67$), при этом использование высоких доз по сравнению с низкими ассоциировалось с лучшим ренопротективным эффектом.

В недавно опубликованном метаанализе было проанализировано уже 16 рандомизированных клинических исследований, в которых фебуксостат сопоставлялся с аллопурином, плацебо или другим уратснижающим препаратом [35]. В 13 из них оценивали СКФ, в 6 — отношение альбумина к креатинину и уровень белка в моче, в 7 также регистрировали развитие нежелательных явлений (увеличение концентрации креатинина в крови более чем в 2 раза, снижение СКФ >30% относительно исходного уровня, развитие терминальной почечной недостаточности и начало гемодиализа). По сравнению с контрольной группой у пациентов, получавших фебуксостат, выявлены почти 2-кратное снижение риска почечных событий (отношение рисков, ОР 0,56; 95% ДИ 0,37; 0,84; $p=0,006$) и более медленное снижение СКФ (взвешенная средняя разница 0,90 мл/мин/1,73 м²; 95% ДИ 0,31; 1,48; $p=0,003$). Объединенные результаты также показали, что под влиянием терапии фебуксостатом снизилось отношение альбумина к креатинину в моче ($\text{CPC}=-0,21$; 95% ДИ -0,41; -0,01; $p=0,042$). Главными недостатками этих работ были разнородность включенных в анализ исследований по таким параметрам, как СКФ, количество пациентов и продолжительность наблюдения.

Достоверное увеличение СКФ у больных подагрой с ХБП 3-й стадии, получающих фебуксостат, было показано в недавнем пилотном исследовании [36], однако благоприятное действие препарата отмечалось только при достижении целевого уровня МК в крови. В ретроспективное исследование вошли 29 пациентов, которым был назначен фебуксостат 80 мг/сут, в случае недостижения нормоурикемии дозу уве-

личивали до максимальной (120 мг/сут). Целевой уровень МК был зарегистрирован в 21 (72%) случае после 26 нед наблюдения, СКФ увеличилась в среднем с 49,9±8,6 до 54,9±14,5 мл/мин/1,73 м², тогда как у оставшихся 8 пациентов положительной динамики СКФ не прослеживалось.

Фебуксостат при тяжелой ХБП

В одном из первых исследований Y. Shibagaki и соавт. [37] фебуксостат назначался пациентам с подагрой и выраженной ГУ, в том числе с ХБП 5-й стадии. Целевой уровень МК в крови достигнут у 13 (85%) из 15 пациентов с исходным снижением СКФ <15 мл/мин на 1,73 м². Частота уменьшения уровня МК при ХБП 5-й стадии оказалась выше, чем при ХБП 3b — 4-й стадии. Дозу препарата титровали от 10 до 40–60 мг/сут независимо от стартового значения СКФ, что не сказалось на частоте неблагоприятных реакций, которая была низкой даже при ХБП 5-й стадии. Многофакторный анализ показал, что чем большим было снижение МК при приеме фебуксостата, тем выше была вероятность нарастания СКФ и снижения протеинурии, а СКФ в целом оставалась стабильной. Однако, если у пациентов с ХБП 3b стадии отмечалось статистически значимое увеличение среднего значения СКФ (в среднем на 7,42%; $p=0,026$), а при ХБП 4-й стадии СКФ оставалась стабильной (-1,62%; $p=0,5857$), то при ХБП 5-й стадии СКФ продолжала снижаться (-13,52; $p=0,0451$).

В другом, наиболее крупном на сегодня исследовании, включившем 6057 больных с ХБП 5-й стадии с сопутствующей подагрой или ГУ, из которых 3424 (56,53%) принимали фебуксостат, было показано, что риск прогрессирования почечной недостаточности до назначения диализа (конечная точка) при использовании фебуксостата был ниже (у 42,01%), чем при применении аллопуринола (у 69,57%; $p<0,0001$) [38]. Также в группе лечения фебуксостатом отмечалась более низкая смертность, чем в группе аллопуринола (52,72 и 81,92% соответственно; $p<0,0001$).

Положительный эффект фебуксостата был продемонстрирован и у пациентов после трансплантации почки, получавших УСТ. В исследовании, включавшем 31 больного, С.Н. Ваек и соавт. [39] наблюдали стабильный уровень расчетной СКФ на протяжении года независимо от используемого препарата (фебуксостат, аллопуринос, бензбромарон), при этом прием фебуксостата и аллопуринола сопровождался даже небольшим увеличением СКФ, а максимального снижения сыровоточного уровня МК удалось добиться именно при назначении фебуксостата.

Хотя подобные исследования немногочисленны и не позволяют сделать окончательные выводы, попытки обобщить результаты в рамках метаанализа довольно оптимистичны. Так, небольшой метаанализ 5 исследований (327 участников с ХБП 4–5-й стадии, получавших фебуксостат 10–120 мг/сут в течение 3–12 мес) показал хороший профиль безопасности и эффективность препарата в отношении сыровоточного уровня МК в крови [40]. В 3 исследованиях, в которых анализировалась динамика СКФ, ее значение оставалось стабильным, более того, средние показатели после окончательной оценки были, хотя и недостаточно, но выше исходных (взвешенная средняя разница составила 0,11 мл/мин/1,73 м²; 95% ДИ -0,25; 0,47 мл/мин/1,73 м²; I² 45%). Результаты влияния фебуксостата на динамику СКФ у пациентов с подагрой и бессимптомной ГУ были схожими.

Следует отметить, что в большинстве исследований выявлена большая вариабельность индивидуального ответа на УСТ, вероятно, в результате разнородности групп по различным характеристикам (стадия ХБП, наличие сопутствующих заболеваний, возраст и пол, длительность наблюдения).

Заключение

Хотя до сих пор неясно, имеют ли значение для замедления прогрессирования ХБП начало УСТ, уровень МК, наличие или отсутствие депозитов кристаллов МУН, а также стоит ли назначать терапию сразу после выявления ГУ даже при нормальной функции почек или же ожидать развития ХБП, в целом использование фебуксостата, согласно результатам большей части исследований, связано с замедле-

нием прогрессирования ХБП у пациентов с ГУ и подагрой при умеренном снижении функции почек. Учитывая, что патогенетической терапии ХБП до настоящего времени нет и лечение ограничивается, как правило, модификацией имеющихся факторов риска (артериальная гипертензия, дислипидемия, избыточная масса тела, употребление алкоголя, курение и пр.), ГУ как один из перечисленных факторов также, вероятно, должна быть мишенью лекарственной терапии. По нашему мнению, именно превентивное назначение фебуксостата на ранних стадиях ХБП, до развития необратимых изменений в почках, представляется наиболее перспективным с точки зрения прогноза прогрессирования почечной недостаточности как у пациентов с подагрой, так и с бессимптомной ГУ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Davis N. The cardiovascular and renal relations and manifestations of gout. *JAMA*. 1897; 29(6):261–262. doi: 10.1001/jama.1897.02440320005001a.
2. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008 Oct 23;359(17):1811–21. doi: 10.1056/NEJMr0800885.
3. Talbott JH, Terplan KL. The kidney in gout. *Medicine (Baltimore)*. 1960 Dec;39: 405–67.
4. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*. 1995 Apr 1;141(7):637–44. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117479.
5. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Mar;26(2):186–91. doi: 10.1097/BOR.0000000000000028.
6. Насонова ВА, Барскова ВГ. Ранние диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология. 2004; 42(1):5–7.
7. [Nasonova VA, Barskova VG. Early diagnostic and treatment of gout — is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;42(1):5–7. (In Russ.)].
8. Barlow KA, Berlin LJ. Renal disease in primary gout. *Q J Med*. 1968 Jan;37(145):79–96.
9. Rose BD. Pathophysiology of renal disease. New York: McGraw-Hill; 1987. 623 p.
10. Stavric B, Johnson WJ, Grice HC. Uric Acid Nephropathy: an Experimental Model. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1969 Feb;130(2): 512–6. doi: 10.3181/00379727-130-33593.
11. Roncal CA, Mu W, Croker B, et al. Effect of elevated serum uric acid on cisplatin-induced acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007 Jan;292(1):F116–22. doi: 10.1152/ajprenal.00160.2006.
12. Xiao J, Zhang XL, Fu C, et al. Soluble uric acid increases NALP3 inflammasome and interleukin-1 expression in human primary renal proximal tubule epithelial cells through the Toll-like receptor 4-mediated pathway. *Int J Mol Med*. 2015 May;35(5):1347–54. doi: 10.3892/ijmm.2015.2148. Epub 2015 Mar 18.
13. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Dec;13(12): 2888–97. doi: 10.1097/01.asn.0000034910.58454.f0.
14. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Dec;16(12):3553–62. doi: 10.1681/ASN.2005050572. Epub 2005 Oct 26.
15. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001 Nov;38(5):1101–6. doi: 10.1161/hy1101.092839.
16. Sanchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008 Oct;295(4):F1134–41. doi: 10.1152/ajprenal.00104.2008. Epub 2008 Aug 13.
17. Sanchez-Lozada LG, Lanasa MA, Cristybal-Garcia M, et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations. *Nephron Exp Nephrol*. 2012;121(3–4):e71–8. doi: 10.1159/000345509. Epub 2012 Dec 7.
18. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002 Nov;283(5): F1105–10. doi: 10.1152/ajprenal.00170.2002.
19. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int*. 2005 Jan;67(1):237–47. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00074.x.
20. Ryu ES, Kim MJ, Shin HS, 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 Mar 1;304(5):F471–80. doi: 10.1152/ajprenal.00560.2012. Epub 2013 Jan 2.
21. Kim IY, Lee DW, Lee SB, Kwak IS. The role of uric acid in kidney fibrosis: experimental evidences for the causal relationship. *Biomed Res Int*. 2014;2014:638732. doi: 10.1155/2014/638732. Epub 2014 May 5.
22. Badve SV, Brown F, Hawley CM, et al. Challenges of conducting a trial of uric-acid-lowering therapy in CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2011 May;7(5):295–300. doi: 10.1038/nrneph.2010.186. Epub 2011 Feb 15.
23. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Soto V, et al. Treatment with the xanthine oxidase inhibitor febuxostat lowers uric acid and alleviates systemic and glomerular hypertension in experimental hyperuricemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Apr;23(4):1179–85. doi: 10.1093/ndt/gfm783. Epub 2007 Nov 29.
24. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Soto V, et al. Effect of febuxostat on the progression of renal disease in 5/6 nephrectomy rats with and without hyperuricemia. *Nephron Physiol*. 2008; 108(4):p69–78. doi: 10.1159/000127837. Epub 2008 Apr 24.
25. Omori H, Kawada N, Inoue K, et al. Use of xanthine oxidase inhibitor febuxostat inhibits renal interstitial inflammation and fibrosis in unilateral ureteral obstructive nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2012 Aug; 16(4):549–56. doi: 10.1007/s10157-012-0609-3. Epub 2012 Feb 18.
26. Tsuda H, Kawada N, Kaimori JY, et al. Febuxostat suppressed renal ischemia-reperfusion injury via reduced oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Oct 19; 427(2):266–72. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.09.032. Epub 2012 Sep 17.
27. Tani S, Nagao K, Hirayama A. Effect of Febuxostat, a Xanthine Oxidase Inhibitor, on Cardiovascular Risk in Hyperuricemic Patients with Hypertension: A Prospective, Open-label, Pilot Study. *Clin Drug Investig*.

- 2015 Dec;35(12):823-31. doi: 10.1007/s40261-015-0349-8.
28. Takayama A, Fukasawa T, Takeuchi M, Kawakami K. Timing of Initiation of Xanthine Oxidase Inhibitors Based on Serum Uric Acid Level Does Not Predict Renopropgnosis in Patients with Preserved Kidney Function. *Metab Syndr Relat Disord*. 2024 Apr;22(3):222-231. doi: 10.1089/met.2023.0238. Epub 2024 Jan 3.
29. Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН, Тхакоков ММ. Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(3):140-147. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Tkhakokov MM. Efficacy of febuxostat in patients with gout depending on renal function. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2022;6(3):140-147. (In Russ.)].
30. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Влияние фебуксостата на вероятность достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и почечную функцию у пациентов с подагрой: результаты проспективного наблюдательного исследования. Эффективная фармакотерапия. 2023;19(29):16-21. [Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. The Effect of Febuxostat on the Probability of Reaching the Target Serum Uric Acid Level and Renal Function in Patients with Gout: Results of a Prospective Observational Study. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2023;19(29):16-21. (In Russ.)].
31. 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 Dec;19(6):1044-53. doi: 10.1007/s10157-015-1095-1. Epub 2015 Feb 13.
32. 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 Dec;66(6):945-50. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017. Epub 2015 Jul 30.
33. Yang H, Li R, Li Q, et al. Effects of febuxostat on delaying chronic kidney disease progression: a randomized trial in China. *Int Urol Nephrol*. 2023 May;55(5):1343-1352. doi: 10.1007/s11255-022-03437-5. Epub 2022 Dec 19.
34. Zeng XX, Tang Y, Hu K, et al. Efficacy of febuxostat in hyperuricemic patients with mild-to-moderate chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar;97(13):e0161. doi: 10.1097/MD.00000000000010161.
35. Yang XH, Zhang BL, Cheng Y, et al. Febuxostat provides renoprotection in patients with hyperuricemia or gout: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med*. 2024 Dec;56(1):2332956. doi: 10.1080/07853890.2024.2332956. Epub 2024 May 13.
36. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Эффективность фебуксостата у пациентов с умеренным снижением функции почек: результаты пилотного исследования. Эффективная фармакотерапия. 2024;20(10):6-11. [Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. Efficacy of Febuxostat in Patients with Moderate Renal Impairment: Results of a Pilot Study. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2024;20(10):6-11. (In Russ.)].
37. Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res*. 2014 Oct;37(10):919-25. doi: 10.1038/hr.2014.107. Epub 2014 Jun 19.
38. Hsu YO, Wu IW, Chang SH, et al. Comparative Renoprotective Effect of Febuxostat and Allopurinol in Predialysis Stage 5 Chronic Kidney Disease Patients: A Nationwide Database Analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 May;107(5):1159-1169. doi: 10.1002/cpt.1697. Epub 2019 Dec 17.
39. Baek CH, Kim H, Yang WS, et al. Efficacy and Safety of Febuxostat in Kidney Transplant Patients. *Exp Clin Transplant*. 2018 Aug;16(4):401-406. doi: 10.6002/ect.2016.0367. Epub 2017 Dec 18.
40. Jeong HJ, Park WY, Kim SH, et al. Urate-lowering efficacy and renal safety of febuxostat in patients with hyperuricemia and stage 4-5 chronic kidney disease not yet on dialysis: A meta-analysis of observational studies. *Semin Arthritis Rheum*. 2022 Oct;56:152073. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152073. Epub 2022 Jul 20.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.08.2024/27.09.2024/29.09.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках прикладного научного исследования, государственный регистрационный № 123041800013-3. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The article was prepared as part of an applied scientific research, state registration №123041800013-3.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Кузьмина Я.И. <https://orcid.org/0009-0006-6138-9736>