

Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности урат-снижающей терапии

Елисеев М.С.

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

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований позволяют предполагать взаимосвязь хронической болезни почек (ХБП) и асимптоматической гиперурикемии, при этом появляется все больше свидетельств того, что повышенный уровень мочевой кислоты (МК) является причиной повреждения почек. Среди возможных механизмов развития ХБП при гиперурикемии называют иммунное воспаление, как опосредованное кристаллизацией МК, так и не зависящее от кристаллообразования, влияние на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Имеющиеся в настоящий момент оптимистичные данные об эффективности медикаментозной коррекции гиперурикемии на разных стадиях ХБП, обоснованы прежде всего длительным приемом ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол, фебуксостат) и позволяют рассматривать урат-снижающую терапию как потенциально нефропротективную. В то же время для их подтверждения необходимы дальнейшие крупные рандомизированные контролируемые исследования.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; гиперурикемия; мочевая кислота; фебуксостат.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@rambler.ru

Для ссылки: Елисеев М.С. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности урат-снижающей терапии. Современная ревматология. 2018;12(1):60–65.

Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy

Eliseev M.S.

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

Numerous epidemiological surveys may suggest that there is a relationship between chronic kidney disease (CKD) and asymptomatic hyperuricemia; at the same time there is growing evidence that elevated uric acid (UA) is the cause of kidney injury. The possible mechanisms of CKD in hyperuricemia are said to be immune inflammation that is both mediated by UA crystallization and independent from the latter; the impact on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system. The currently available optimistic data on the efficiency of drug correction of hyperuricemia at different stages of CKD are justified primarily by the long-term use of xanthine oxidase inhibitors (allopurinol, febuxostat) and allow urate-lowering therapy to be regarded as potentially nephroprotective. At the same time, further large-scale randomized controlled studies are needed to confirm this finding.

Keywords: chronic kidney disease; hyperuricemia; uric acid; febuxostat.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@rambler.ru

For reference: Eliseev MS. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):60–65.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2018-1-60-65>

Хроническая болезнь почек (ХБП), под которой понимают структурные изменения или функциональные нарушения почек, сохраняющиеся более 3 мес, все чаще обсуждается как глобальная проблема здравоохранения [1]. Причины этого — высокая заболеваемость и ее рост, увеличение числа пациентов с прогрессированием ХБП до конечной (терминальной) стадии, кумуляция связанных с почечной недостаточностью осложнений, включая высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии и неблагоприятных исходов неинфекционных хронических заболеваний (сердечно-сосудистые, сахарный диабет, СД), а также финансовые затраты [2, 3]. Показательны результаты продолжающегося глобального исследования смертности, в котором сум-

мированы данные, полученные в 72 странах, и проанализировано до 240 возможных причин смерти. Так, с 1990 по 2013 г. на фоне роста продолжительности жизни, заметную роль в котором сыграло снижение смертности от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, для некоторых причин смерти, в том числе для ХБП, зарегистрирована отрицательная динамика [4]. В 2015 г. ХБП стала причиной смерти более чем 1 200 000 человек, и в сравнении с 1990 г. рост смертности от этого заболевания оказался почти трехкратным [4, 5].

Единственной возможностью снизить вероятность перехода ХБП в конечную стадию и связанных с этим заболеванием рисков, прежде всего риска общей и сердечно-сосу-

О Б З О Р Ы

дистой смертности, являются своевременная диагностика и лечение, направленные на предотвращение или, по крайней мере, замедление прогрессирования почечной недостаточности [2, 3]. На сегодняшний день имеется не так много препаратов, оказывающих доказанное прямое нефропротективное действие, — это блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в частности блокаторы ангиотензиновых рецепторов и ингибиторы ренина. Но далеко не всегда они могут повлиять на прогноз ХБП. Поэтому проводится коррекция факторов и лечение заболеваний, способствующих развитию и прогрессированию почечной недостаточности: курения, избыточного потребления алкоголя, соли, белка, а также повышенного артериального давления (АД), нарушений липидного и углеводного обмена, избыточной массы тела, анемии, коагулопатий, системных заболеваний соединительной ткани, васкулитов и др. Этот перечень был бы неполным без гиперурикемии, интерес к взаимосвязи которой с ХБП в последние годы увеличивается, что во многом объясняется появлением новых данных экспериментальных и клинических исследований [6, 7].

Первопричиной возможного развития гиперурикемии у высших приматов было отсутствие у них фермента уриказы, преобразующего мочевую кислоту (МК) в аллантоин; таким образом, МК является конечным продуктом пуринового обмена у человека. Предполагают, что обусловленный этим высокий уровень МК предоставил ряд преимуществ в эволюционном процессе и именно ее «допинговый» эффект мог привести к постепенной сапиенизации гоминид, однако в последующем расплатой за эти блага стала гиперурикемия [8]. Помимо сведений о заболеваниях, связанных с кристаллизацией МК (подагра, мочекаменная болезнь), постепенно обобщаются данные о том, что и гиперурикемия сама по себе, в некристаллической форме, является фактором риска повреждения эндотелия, повышения АД, поражения почек, СД 2-го типа, ассоциируется с ростом общей и сердечно-сосудистой смертности [9–11].

Основным источником МК, без избыточного количества которой развитие гиперурикемии невозможно, являются пуриновые основания (аденин и гуанин). Кроме пуринов, попадающих в организм с продуктами питания (в основном это мясо и морепродукты), на которые приходится около 25% синтезируемой МК, ее выработка связана с катаболизмом собственных пуриновых нуклеотидов, главным образом в печени, мышцах, кишечнике. Механизмы развития гиперурикемии, обусловленные продуктами питания и лекарственными препаратами, разные. Например, алкоголь и фруктоза не содержат пуринов, тем не менее являются доказанными факторами риска гиперурикемии. Так, процесс фосфорилирования фруктозы, требующий большого количества неорганического фосфора, приводит к образованию пуринов *de novo* за счет деградации аденозинтрифосфата (АТФ) до аденозинмонофосфата (АМФ), образующийся при этом дефицит фосфора лимитирует регенерацию АМФ до АТФ, и АМФ расщепляется до конечного продукта — МК [12]. При СД происходит эндогенное образование фруктозы из глюкозы по пути полиола: исходно глюкоза восстанавливается до сорбитола, затем сорбитол окисляется до фруктозы. Интересно, что в опытах на мышцах с индуцированным СД тубулоинтерстициальное повреждение почек при блокировании фруктозоиндуцированного синтеза МК снижалось [13]. Этиловый спирт вызывает распад нуклеотидов в

печени и, кроме того, повышенное образование молочной кислоты, которая, как и другие органические кислоты, блокирует секрецию уратов в почечных канальцах [12].

Помимо синтеза, уровень МК в сыворотке связан с процессами почечной реабсорбции и экскреции, так как около 80% МК выводится почками. Влияние на активацию реабсорбции и подавление канальцевой секреции уратов оказывают диуретики, в основном петлевые и тиазидные [14]. Около 20% МК удаляется через кишечник, где она разрушается микрофлорой до CO_2 и воды. Остальная же часть выводится почками, не метаболизируясь, поэтому почки играют ведущую роль в регулировании обмена МК, включая последовательные процессы клубочковой фильтрации, почти полной реабсорбции, последующей секреции и, наконец, постсекреторной реабсорбции в проксимальных канальцах [7]. Процессы реабсорбции и секреции регулируются несколькими транспортерами органических анионов (OAT1, OAT2, OAT3, OAT4), уратными транспортерами (URAT1). Например, URAT1 локализуется на апикальной мембране проксимальных канальцев эпителиальных клеток и отвечает за реабсорбцию уратов, движение которых через URAT1 происходит путем обмена с внутриклеточными неорганическими (Cl^-) и органическими (лактат, никотинат, или ниацин, пиразиноат) анионами [15]. Кроме того, в 2007 г. S. Li и соавт. [16], основываясь на данных полногеномного ассоциативного исследования (GWAS) изолированной популяции в Сардинии, сообщили, что ген *SLC2A9*, расположенный на коротком плече 4-й хромосомы и кодирующий белок GLUT9, являющийся переносчиком глюкозы и фруктозы, связан с повышенным сывороточным уровнем МК. Чуть позже было доказано, что обе изоформы GLUT9 являются также высокоспецифичными уратными транспортерами в клетках проксимальных почечных канальцев (GLUT9a — на базолатеральной мембране, GLUT9b — на апикальной мембране), непосредственно влияя на реабсорбцию МК (GLUT9a транспортирует ураты из клеток проксимальных канальцев, GLUT9b — в клетки проксимальных канальцев) [17]. При адекватной работе уратных транспортеров экскретируется 8–10% МК, а более 90% реабсорбируется [7]. Увеличение реабсорбции и как следствие — снижение экскреции МК, помимо приема мочегонных препаратов, происходит под влиянием инсулинорезистентности, повышения АД, ожирения [7].

Единого мнения о том, какой уровень МК сыворотки соответствует гиперурикемии, пока не выработано, наиболее обоснованным считается уровень $>6,8$ мг/дл (400 мкмоль/л), при котором в физиологических условиях происходит кристаллизация [18, 19]. К факторам, влияющим на сывороточный уровень МК, относят возраст и пол: у детей уровень МК низкий и увеличивается в период полового созревания; у женщин он ниже, чем у мужчин, вплоть до наступления менопаузы. Наиболее частой причиной гиперурикемии в детском возрасте являются врожденные ферментные нарушения; у взрослых, помимо алкоголя, высокопуриновой диеты, приема лекарств (диуретики, салицилаты, циклоспорин А и др.), развития нарушений реабсорбции, приводящих к стойко сниженной экскреции МК, накапливаются ассоциированные с гиперурикемией заболевания (почечная недостаточность, ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, повышение АД, псориаз, заболевания крови).

Сывороточный уровень МК у пациентов с ХБП обычно увеличен, но является ли она причиной или следствием сниженной функции почек, остается предметом дискуссий [6, 7]. Однако положение, в соответствии с которым гиперурикемия рассматривается как фактор риска ХБП, а не исключительно как следствие уже имеющегося снижения почечной функции, находит все больше подтверждений.

Механизм повреждения почек при гиперурикемии до конца не изучен. Предполагается, что в условиях гиперурикемии при низкой кислотности мочи создаются оптимальные условия для образования кристаллов моноурата натрия, стимулирующих NLR3 инфламмасому, что затем путем активации фермента каспазы 1 приводит к секреции и последующему высвобождению интерлейкина (ИЛ) 1 β и ИЛ18, индуцирующих развитие хронического воспаления, вызывающего повреждение почечных канальцев и формирование тубулоинтерстициального фиброза [20]. Потенциальные механизмы, связанные с кристалл-индуцированным воспалением, а также независимые от кристаллообразования, включают пролиферацию гладкомышечных клеток, ингибцию пролиферации сосудистого эндотелия вкуче со старением клеток, локальную активацию циклооксигеназы 2, активацию РААС, снижение продукции оксида азота, индукцию окислительного стресса [7, 20–25].

В недавнем исследовании биоптатов у 167 пациентов с ХБП III стадии и выше (расчетная скорость клубочковой фильтрации, СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) выявлено, что после коррективы на возраст, пол, артериальную гипертензию, СД и СКФ сывороточный уровень МК >7,2 мг/дл ассоциировался с утолщением стенки почечных сосудов и их гиалинозом, соответствующим артериолопатии [26].

Большинство данных эпидемиологических исследований подтверждают, что МК – независимый фактор риска развития и прогрессирования почечной недостаточности [27–31]. Показательны результаты трехлетнего наблюдательного исследования 1269 пациентов, проведенного в Греции, свидетельствующие о двукратном независимом увеличении относительного риска (ОР) возникновения ХБП (ОР 2,01; 95% доверительный интервал, ДИ 1,11–3,65; p=0,02) при сывороточном уровне МК \geq 6 мг/дл [32].

Подобные эффекты демонстрируют и меньшие по масштабу проспективные работы при отдельных заболеваниях. У 93 пациентов с IgA-нефропатией исходная концентрация МК в сыворотке крови прямо пропорционально коррелировала со скоростью снижения функции почек (определяемой по разнице между исходной СКФ и рассчитанной спустя 6 мес) [33]. Корреляция сохранялась и после коррекции на возраст, пол, базовый уровень СКФ, значение АД, базовую концентрацию альбумина и использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и/или блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Дизайн другого исследования, длившегося в среднем 33 мес и включавшего 111 пациентов с IgA-нефропатией, предполагал в качестве конечной точки (исход) развитие почечной недостаточности или снижение расчетной СКФ на \geq 50% от базового значения, достижение которой к концу наблюдения зафиксировано у 41 (37%) пациента [34]. Среди множества исследуемых факторов риска и маркеров прогрессирования почечной недостаточности, в число которых входил сывороточный уровень МК, лишь базовые показатели Нв, сывороточного уровня МК и расчетная СКФ, а также некоторые исходные патофизи-

стологические характеристики (отложение С₃ компонента комплемента) явились независимыми предикторами означенного исхода.

Наблюдение на протяжении 4–6 лет 355 пациентов с СД 1-го типа, изначально сохранившей функцию почек и отсутствием альбуминурии продемонстрировало, что увеличение расчетной СКФ имело линейную зависимость от сывороточного уровня МК, начиная с минимальных значений показателя (при <3,0 мг/дл среднее снижение СКФ составило 0,6% за год, а при уровне МК >6,0 мг/дл – уже 3,1%), отношение шансов (ОШ) после корректировки – 1,4 (95% ДИ 1,1–1,8) [35]. В случае раннего снижения СКФ исходный средний уровень МК сыворотки был на 12% выше и, что не менее важно, далек от уровня, при котором возможна кристаллизация [5,10 (4,4Р5,7)] мг/дл.

Данные метаанализа, включавшего 13 проспективных и ретроспективных исследований, проведенных на разных континентах, с участием в общей сложности 190 718 пациентов показали, что гиперурикемия является независимым предиктором развития ХБП как в когорте в целом (ОШ 2,35; 95% ДИ 1,59–3,46), так и в подгруппах, т. е. не зависит от пола, наличия или отсутствия СД, географического региона [36]. Связанный с гиперурикемией риск возникновения ХБП существенно увеличивался при длительности наблюдения, превышающей 5 лет. Похожая работа недавно проведена и в отношении риска развития острого повреждения почек: метаанализ, включавший 75 200 пациентов, показал, что гиперурикемия приводит к более чем двукратному увеличению такого риска [37].

Результаты этих исследований, по сути, закрывают дискуссию о причинной роли гиперурикемии в развитии ХБП и актуализируют новую, о возможности применения урат-снижающих препаратов для предотвращения развития и прогрессирования этой патологии [8, 38].

Наиболее перспективной представляется терапия ингибиторами ксантиоксидазы, аллопуринолом и фебуксостатом. Данные, пусть относительно небольшого числа исследований, в которых изучали ренопротективные эффекты этих препаратов, весьма обнадеживающие.

Метаанализ 19 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых участвовали 992 пациента с III–V стадией ХБП, на протяжении 4–24 мес принимавшие аллопуринол, показал небольшое, но статистически значимое увеличение у них расчетной СКФ, составившее 3,2 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ 0,16–6,2) [39]. Однако предшествующий аналогичный анализ (n=476) не выявил влияния препарата на СКФ при сравнении с контролем, хотя в трех из восьми включенных в метаанализ исследованиях прием препарата предотвращал рост уровня креатинина сыворотки, препятствуя прогрессированию ХБП [40]. Детальный анализ показал, что более важным, возможно, является не сам факт достоверного снижения уровня урикемии, а достижение или недостижение целевого уровня МК, соответствующего точке насыщения (6,8 мг/дл) [40, 41].

Наиболее крупным является метаанализ, выполненный X. Su и соавт. [42] на основе 16 исследований: в целом 1211 пациентов с ХБП, получавших различные урат-снижающие препараты (в основном аллопуринол и фебуксостат; в 1 случае – пеглотиказа). Обобщающий результат показал снижение ОР развития случаев почечной недостаточности на 55%, сердечно-сосудистых событий на 60%, умеренное снижение

О Б З О Р Ы

протеинурии (на 0,23 стандартной девиации) и расчетной СКФ на 4,10 мл/мин/1,73 м² в год.

В 7-летнем рандомизированном исследовании, включавшем 113 пациентов с расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м², установлено, что аллопуринол уменьшает риск развития почечной недостаточности (начало диализной терапии, и/или удвоение уровня креатинина сыворотки, и/или снижение СКФ >50%) на 68%, а риск сердечно-сосудистых событий на 57%, что полностью согласуется с данными X. Su и соавт. [43].

Еще более обнадеживающими представляются результаты исследований другого ингибитора ксантиноксидазы — фебуксостата. Препарат обладает несколькими важными отличиями от аллопуринола: будучи непуриновым и селективным ингибитором ксантиноксидазы, он стабильно и длительно ингибирует обе изоформы фермента, что определяет его эффективность [44]. Кроме того, препарат экскретируется с мочой преимущественно в конъюгированном виде, что не приводит к увеличению других нежелательных явлений и делает возможным его использование у пациентов с легкой и умеренной ХБП без коррекции дозы [45]. Именно высокая частота развития кожных реакций во многом является причиной уменьшения максимально допустимой дозы аллопуринола при ХБП, тогда как для фебуксостата характерна значительно меньшая вероятность подобных осложнений, в том числе в случае уже имеющихся реакций на аллопуринол [46, 47]. Вероятность достижения целевого уровня МК в крови при сниженной функции почек, напротив, выше у фебуксостата [48].

К. Tanaka и соавт. [49] провели небольшое открытое проспективное рандомизированное исследование у пациентов с ХБП III стадии и гиперурикемией. Терапия фебуксостатом в течение 12 нед привела к значительно большему снижению МК в сыворотке, чем традиционная терапия (-130,87 против -17,85 мкмоль/л; $p < 0,001$), и уменьшению уровня биомаркеров почечной дисфункции (печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты, альбумин и β_2 -микроглобулин), в то время как в контрольной группе эти показатели не изменились, что позволяет предполагать ренопротективный эффект препарата. Последние работы подтверждают это предположение.

Плацебоконтролируемое РКИ, в которое вошли 93 пациента с ХБП, показало, что 6-месячная терапия фебуксостатом даже в низкой (40 мг/сут) дозе способствовала увеличению средней расчетной СКФ на 10% по сравнению с исходной (с $31,5 \pm 13,6$ до $34,7 \pm 13,6$ мл/мин/1,73 м²), в случае приема плацебо СКФ, напротив, снижалась (с $32,6 \pm 11,6$ до $28,2 \pm 11,5$ мл/мин/1,73 м²) [50]. Разница между группами

была существенной — 6,5 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ 0,08–12,81), а число пациентов, принимавших фебуксостат, у которых снижение СКФ оказалось >10%, — почти в 1,5 раза меньшим в сравнении с принимавшими плацебо: соответственно 17 (38%) из 45 и 26 (54%) из 48 ($p < 0,004$).

С.Н. Ваек и соавт. [51] сообщили о стабильной на протяжении года расчетной СКФ у пациентов с трансплантацией почки, получающих урат-снижающую терапию, независимо от принимаемого препарата (фебуксостат, аллопуринол, бензбромарон), причем прием фебуксостата и аллопуринола отождествлялся, пусть с небольшим и недостоверным статистически, увеличением СКФ, а максимального снижения сывороточного уровня МК удалось добиться при применении фебуксостата. Серьезные нежелательные явления при приеме препаратов не зафиксированы.

Некоторые различия в эффективности различных урат-снижающих препаратов при ХБП были отмечены в исследовании ученых из Тайваня Н.В. Chou и соавт. [52], выполненном в рамках долгосрочной комплексной программы помощи пациентам с ХБП. Вероятность перехода ХБП в конечную стадию во многом зависела от изменения уровня МК сыворотки (достижение целевого уровня МК), что предопределило различную эффективность отдельных препаратов. Так, сдерживание прогрессирования ХБП и предотвращение назначения диализа зафиксировано для фебуксостата и бензбромарона, но не для аллопуринола.

Появляются данные об эффективном использовании препарата при тяжелой ХБП (IV–V стадия). Р.А. Juge и соавт. [53] назначали фебуксостат пожилым пациентам ($70,2 \pm 11,8$ года) с подагрой и расчетной СКФ <30 мл/мин/1,73 м², из которых у 31 имелось хроническое поражение сосудов почек и 18 перенесли трансплантацию почки. Суточная доза фебуксостата колебалась от 40 до 120 мг, большинство пациентов (75%) принимали препарат в дозе 80 мг/сут, минимальная длительность приема составила 3 мес. Снижение сывороточного уровня МК коррелировало с увеличением СКФ и уменьшением протеинурии; у 58% пациентов функция почек либо улучшилась, либо не изменилась.

Таким образом, ограниченное число работ, посвященных коррекции гиперурикемии при ХБП, не позволяет сделать беспрецедентный вывод об абсолютных показаниях к назначению урат-снижающих препаратов этим пациентам. Вместе с тем и имеющаяся в настоящий момент доказательная база, и наличие в арсенале врача эффективных урат-снижающих препаратов являются основанием для того, чтобы рассматривать гиперурикемию у пациентов с ХБП как реально модифицируемый фактор, а проблему его нивелирования как потенциально решаемую.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013 Sep;84(3):1-150.
2. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011 Dec;80(12):1258-70. doi: 10.1038/ki.2011.368. Epub 2011 Oct 12.
3. Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007 Aug;72(3):247-59. Epub 2007 Jun 13.
4. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015 Jan 10;385(9963):117-71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2. Epub 2014 Dec 18.
5. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016 Oct 8;388(10053):1459-1544.

- doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
6. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Sep;28(9):2221-8. doi: 10.1093/ndt/gft029. Epub 2013 Mar 29.
7. Kang DH, Chen W. Uric acid and chronic kidney disease: new understanding of an old problem. *Semin Nephrol*. 2011 Sep;31(5):447-52. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.08.009.
8. Kratzer JT, Lanasa MA, Murphy MN, et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Mar 11;111(10):3763-8. doi: 10.1073/pnas.1320393111. Epub 2014 Feb 18.
9. Richette P, Latourte A, Bardin T. Cardiac and renal protective effects of uratelowering therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jan 1; 57(suppl_1):i47-i50. doi: 10.1093/rheumatology/kex432.
10. Soltani Z, Rasheed K, Kapusta DR, Reisin E. Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: is it time for reappraisal? *Curr Hypertens Rep*. 2013 Jun; 15(3):175-81. doi: 10.1007/s11906-013-0344-5.
11. Paul BJ, Anoopkumar K, Krishnan V. Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene? *Clin Rheumatol*. 2017 Dec;36(12):2637-2644. doi: 10.1007/s10067-017-3851-y. Epub 2017 Oct 4.
12. Желябина ОВ, Елисеев МС. Диета при подагре и гиперурикемии. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(4):436-45. [Zhelyabina OV, Eliseev MS. Diet in gout and hyperuricemia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017; 55(4):436-45. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-436-445
13. Bjornstad P, Lanasa MA, Ishimoto T, et al. Fructose and uric acid in diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 2015 Sep;58(9):1993-2002. doi: 10.1007/s00125-015-3650-4. Epub 2015 Jun 7.
14. Елисеев МС, Барскова ВГ, Якунина ИА. Диагноз подагра – противопоказание для назначения диуретиков. Фарматека. 2003;(5):67-70. [Eliseev MS, Barskova VG, Yakunina IA. Gout is a contraindication for diuretics. *Farmateka*. 2003;(5):67-70. (In Russ.)].
15. Ryckman C, Gilbert C, de Medicis R, et al. Monosodium urate monohydrate crystals induce the release of the proinflammatory protein S100A8/A9 from neutrophils. *J Leukoc Biol*. 2004 Aug;76(2):433-40. Epub 2004 Apr 23.
16. Li S, Sanna S, Maschio A, et al. The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti cohorts. *PLoS Genet*. 2007 Nov;3(11):e194.
17. Reginato AM, Mount DB, Yang I, et al. The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Oct;8(10):610-21. doi: 10.1038/nrrheum.2012.144. Epub 2012 Sep 4.
18. Bobulescu IA, Moe OW. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012 Nov;19(6):358-71. doi: 10.1053/j.ackd.2012.07.009.
19. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2039-2052. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00346-9. Epub 2016 Apr 21.
20. Finn WF. Kidney Disease and Gout: The Role of the Innate Immune System. *The Open Urology & Nephrology Journal*. 2016; 9(Suppl 1:M3):12.
21. 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.
22. 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.
23. Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002 Jun;282(6):F991-7.
24. 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.
25. 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.
26. Kohagura K, Kochi M, Miyagi T, et al. An association between uric acid levels and renal arteriopathy in chronic kidney disease: a biopsy-based study. *Hypertens Res*. 2013 Jan;36(1):43-9. doi: 10.1038/hr.2012.135. Epub 2012 Sep 6.
27. Domrongkitchaiporn S, Sritara P, Kitiyakara C, et al. Risk factors for development of decreased kidney function in a south-east Asian population: a 12-year cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Mar;16(3):791-9. Epub 2005 Jan 26.
28. Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2007 Aug;50(2):239-47.
29. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Jun;19(6):1204-11. doi: 10.1681/ASN.2007101075. Epub 2008 Mar 12.
30. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, et al. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis*. 2010 Aug;56(2):264-72. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.01.019. Epub 2010 Apr 10.
31. Sonoda H, Takase H, Dohi Y, Kimura G. Uric acid levels predict future development of chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2011;33(4):352-7. doi: 10.1159/000326848. Epub 2011 Mar 25.
32. Barkas F, Elisaf M, Liberopoulos E, et al. Uric acid and incident chronic kidney disease in dyslipidemic individuals. *Curr Med Res Opin*. 2017 Sep 21:1-7. doi: 10.1080/03007995.2017.1372157. [Epub ahead of print]
33. 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. doi: 10.1007/s11255-015-0939-7. Epub 2015 Mar 12.
34. 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*. 2016;41(2):148-57. doi: 10.1159/000443415. Epub 2016 Feb 26.
35. Ficociello LH, Rosolowsky ET, Niewczas MA, et al. High-Normal Serum Uric Acid Increases Risk of Early Progressive Renal Function Loss in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010 Jun;33(6):1337-43. doi: 10.2337/dc10-0227. Epub 2010 Mar 23.
36. Li L, Yang C, Zhao Y, et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: a systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol*. 2014 Jul 27;15:122. doi: 10.1186/1471-2369-15-122.
37. Xu X, Hu J, Song N, et al. Hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017 Jan 17;18(1):27. doi: 10.1186/s12882-016-0433-1.
38. Richette P, Bardin T. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017 Jul 3;15(1):123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9.
39. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and metaanalysis. *BMC Nephrol*. 2015 Apr 19;16:58. doi: 10.1186/s12882-015-0047-z.
40. Bose B, Badve SV, Hiremath SS, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Feb;29(2):406-13. doi: 10.1093/ndt/gft378. Epub 2013 Sep 15.
41. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2015 Apr;65(4):543-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.016. Epub 2015 Jan 13.
42. Su X, Xu B, Yan B, et al. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Nov 2;12(11):e0187550. doi: 10.1371/journal.pone.0187550. eCollection 2017.
43. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, et al. Allopurinol and progres-

- sion of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2015 Apr;65(4):543-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.016. Epub 2015 Jan 13.
44. Zhao L, Takano Y, Horiuchi H. Effect of febuxostat, a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase (NP-SIXO), on enzymes in purine and pyrimidine metabolism pathway. *Arthritis Rheum.* 2003; 48 (Suppl. 9):S531.
45. Swan S, Khosravan R, Mauer MD, 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; 48(Suppl. 9):529.
46. Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *J Rheumatol.* 2011 Sep;38(9):1957-9. doi: 10.3899/jrheum.110092. Epub 2011 Jul 1.
47. 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.
48. Van Echteld IA, van Durme C, Falzon L, et al. Treatment of Gout Patients with Impairment of Renal Function: A Systematic Literature Review. *J Rheumatol Suppl.* 2014 Sep;92:48-54. doi: 10.3899/jrheum.140462.
49. 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.
50. 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.
51. Baek CH, Kim H, Yang WS, et al. Efficacy and Safety of Febuxostat in Kidney Transplant Patients. *Exp Clin Transplant.* 2017 Dec 18. doi: 10.6002/ect.2016.0367. [Epub ahead of print]
52. Chou HW, Chiu HT, Tsai CW, et al. Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia: a 13-year inception cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Nov 17. doi: 10.1093/ndt/gfx313. [Epub ahead of print].
53. Juge PA, Truchetet ME, Pillebout E, et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine.* 2017 Oct;84(5):595-598. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020. Epub 2016 Nov 4.

Поступила 13.02.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.