

УДК 616.61-002.2:612.461.25



САВИЦЬКА Л.М.

Комуніальний заклад Київської обласної ради «Київська обласна лікарня № 2»

## СЕЧОВА КИСЛОТА І ЇЇ РОЛЬ У ПРОГРЕСУВАННІ ХХН: ЧИ ДОСТАТНЬО МИ ЗНАЄМО?

**Резюме.** На сучасному етапі розвитку медичної науки активно обговорюється роль гіперурикемії як фактора прогресування хронічної хвороби нирок. Для оцінки взаємозв'язку між рівнем сечової кислоти і швидкістю прогресування захворювання розглянуто ряд епідеміологічних досліджень. Незважаючи на їх численність, дані щодо наявності вказаного взаємозв'язку, а також щодо впливу уратзнижуючої терапії залишаються дуже суперечливими і неоднозначними. Причина в різноманітності кінцевих точок досліджень, недостатній їх тривалості або недостатній чисельності досліджуваних, а також у відсутності дослідження альтернативних препаратів. Для уточнення прогностичного значення гіперурикемії та необхідності її корекції потрібне проведення подальших цілеспрямованих досліджень.

**Ключові слова:** сечова кислота, гіперурикемія, хронічна хвороба нирок, прогресування.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є актуальною проблемою для сучасної системи охорони здоров'я у зв'язку з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень [2], можливістю розвитку термінальної стадії, що потребуватиме нирково-замісної терапії. Основним завданням сьогодні є ренопротекція — своєчасне виявлення та сповільнення подальшого прогресування ХХН. У багатьох осіб ХХН залишається безсимптомним патологічним станом, що повільно розвивається, у той час як для багатьох інших ХХН є прогресуючим необоротним процесом, що зрештою призводить до нирково-замісної терапії [8]. Тому важливо визначити, що слід розуміти під терміном «прогресування» та які його критерії.

Керівництво KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) визначає прогресування захворювання нирок як зниження ниркової функції, оціненої за допомогою визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), кліренсу креатиніну або креатиніну сироватки, у пацієнта, який був обстежений у динаміці вірогідними і порівнянними методами, або початок ниркової недостатності, що визначається початком нирково-замісної терапії або симптомами чи ускладненнями зниженої функції нирок [16]. На практиці під час досліджень критерії прогресування ХХН є більш широкими. Беруть до уваги подвоєння значення креатиніну сироватки [19], перехід у термінальну стадію

ХХН [5], збільшення протеїнурії [14]. Національний інститут охорони здоров'я і клінічної майстерності (NICE) запропонував для визначення прогресування ХХН оцінку щонайменше трьох показників ШКФ за період не менше 90 днів і визначив прогресування як зниження в розрахунковій ШКФ на більше ніж 5 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у межах одного року або більше 10 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у межах п'яти років [14]. Клінічні практичні настанови KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012) щодо визначення та контролю хронічної хвороби нирок рекомендують критерієм прогресування перехід пацієнта у нижчу категорію ХХН, що супроводжується зниженням ШКФ на 25 % або більше порівняно з вихідним [11].

Є багато ризик-факторів ХХН, які, згідно з рекомендаціями Американської спілки нефрологів, розподіляють на чотири категорії: фактори, що можуть впливати на розвиток ХХН, фактори-ініціатори ХХН, фактори прогресування, фактори кінцевої стадії ХХН. Факторами прогресування є високий рівень протеїну-

Адреса для листування з автором:

Савицька Любов Миколаївна

E-mail: likar.l.savycka@gmail.com

© Савицька Л.М., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

рії, артеріальна гіпертензія, гіперглікемія, паління [3]. Зараз активно обговорюється роль сечової кислоти у прогресуванні ХХН. Як відомо, сечова кислота є погано розчинним кінцевим продуктом метаболізму пуринових нуклеотидів у людини. Більшість ссавців мають додатковий фермент уриказу, який перетворює сечову кислоту в алантоїн [4], що виводиться з організму. У людини під час еволюції відбулися значні генні мутації, що призвели до інактивзації цього ферменту і неможливості перетворення сечової кислоти в алантоїн. Таким чином, фізіологічний катаболізм пуринів як ендогенного, так і екзогенного (аліментарного) походження закінчується на рівні сечової кислоти. Як наслідок, усі люди мають більш високі сироваткові рівні сечової кислоти [9], які легше піддаються впливу аліментарних факторів, ніж в інших ссавців. Наявність ішемії або надлишкове виробництво активних форм кисню може самостійно викликати окислення сечової кислоти в алантоїн та інші продукти розпаду. Нирки відповідають за виведення двох третин добової кількості сечової кислоти, а решта, одна третина, виводиться з організму через шлунково-кишковий тракт.

Саме через те, що сечова кислота виводиться в основному нирками, вивчення її ролі у прогресуванні хронічної хвороби нирок утруднене, оскільки зменшення швидкості клубочкової фільтрації неминує супроводжується підвищенням у сироватці крові рівня сечової кислоти. Більше 90 % усіх випадків гіперурикемії є результатом порушеної ниркової екскреції сечової кислоти. Було продемонстровано, що поширеність гіперурикемії збільшується паралельно зі зниженням ШКФ. Вона присутня у 40–60 % пацієнтів із ХХН I–III стадії і у 70 % пацієнтів із IV–V стадією [7].

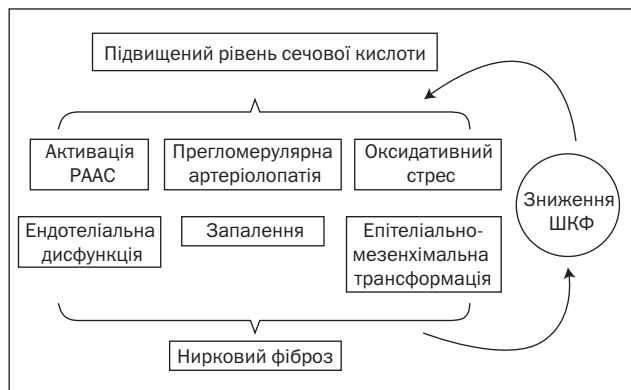
Уперше ідею про те, що сечова кислота є причиною розвитку подагри, висунув у 1800-х роках англійський лікар Арчибалд Гаррод. З того часу гіперурикемію почали розглядати як причину захворювань серцево-судинної системи і нирок. У 1909 році французький академік Анрі Ушар зазначив, що розвиток ниркового артеріолосклерозу відбувається в осіб із гіперурикемією, і вперше припустив наявність потенційного зв'язку між сечовою кислотою й ураженням нирок. Епідеміологічні дослідження в часи, коли уратзнижуюча терапія не була значно поширеною, виявляли, що 20–60 % хворих із подагрою мали легку або помірну ниркову недостатність, у 25–50 % із них була артеріальна гіпертензія, у 10–25 % розвивалася термінальна стадія захворювання нирок [21]. Гістологічне дослідження тканин нирок з так званою подагричною нефропатією виявляло гломерулосклероз, інтерстиційний фіброз, нирковий артеріолосклероз, часто з фокусним депонуванням кристалів в інтерстиції [3]. Ці знахідки були виявлені при розтині 79–99 % пацієнтів із подагрою. Таким чином, з початку ХХ століття подагра і, отже, гіперурикемія почали розглядатися як значущі фактори ризику серцево-судинних захворювань й ураження нирок. Але у середині ХХ століття гіперурикемія стала розглядатися вторинною щодо зниження клубочкової фільтрації при хронічній

хворобі нирок незалежно від причин її виникнення. «Реквіємом» для сечової кислоти і її ролі в патогенезі і прогресуванні хвороби нирок була оглядова стаття в «Kidney International» в 1986 році [21]. Тому визначення сечової кислоти вилучили з переліку стандартних лабораторних обстежень і зі списку факторів ризику. У кінці 1990-х років деякі спостереження змусили фахівців переоцінити значимість сечової кислоти в розвитку серцево-судинних захворювань й ураження нирок. Аналогічним чином, встановлення факту, що зниження ШКФ викликало підвищення сечової кислоти, не виключає можливість того, що гіперурикемія може сприяти подальшому прогресуванню захворювання нирок.

Дослідження ролі сечової кислоти починалося з моделювання гіперурикемії на щурах шляхом блокування ферменту урикази, яка розщеплює сечову кислоту до алантоїну. На моделях гризунів, у яких було заблоковано цей фермент, відбувався розвиток ниркової недостатності через значні відкладення кристалів у просвіті каналців, що призводило до швидкої загибелі тварин [10]. Це не відповідало ураженням нирок у людей. Гіперурикемія у людей супроводжується відкладанням кристалів моноуратів і/чи сечової кислоти в інтерстиційній тканині мозкового шару нирок, а у щурів депонування відбувалося в просвіті каналців. Альтернативою стала модель з м'яким ступенем гіперурикемії без відкладення кристалів у каналцях, яка є більш притаманною розвитку хвороби у людини. Вона була розроблена з використанням інгібітору урикази — оксонієвої кислоти [13].

Використання цього підходу дозволило виявити, що підвищення рівня сечової кислоти може викликати окислювальний стрес [6] і дисфункцію ендотелію, в результаті чого розвивається системна і клубочкова гіпертензія в поєднанні з підвищенням ниркового судинного опору і зниженням ниркового кровотоку. У здорових щурів відбувалася активація ренін-ангіотензинової системи з розвитком ураження системи аферентних артеріол (артеріолосклероз) і клубочкова гіпертрофія. З часом спостерігалися інтерстиційне ураження і гломерулосклероз [10]. Гіперурикемія також індукувала епітеліально-мезенхімальну трансформацію [18]. Особливо вираженими ефекти були у тварин із попередньо існуючим ураженням нирок, у яких гіперурикемія прискорювала розвиток клубочкової гіпертензії і судинних уражень, в результаті чого прогресувала протеїнурія і ниркова недостатність.

Результати когортних обстежень і метааналізів не дають однозначної інформації щодо взаємозв'язку між рівнем сечової кислоти і ХХН. Можна розглянути, наприклад, результати аналізу історичної когорти японських чоловіків, які пройшли медичне обстеження в період з 1998 по 2007 р. Включені були учасники, які мали вихідні обстеження, знаходилися під наглядом не менше 1 року і були розподілені відповідно до вихідної функції нирок. Ниркова функція була класифікована як збережена (розрахована ШКФ більше 90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) або помірно зниже-



**Рисунок 1. Схема ураження нирок в експериментальних тварин під впливом підвищеного рівня сечової кислоти [10]**

на (ШКФ 60–89 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Кінцевим результатом було зменшення ШКФ до < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. У цілому 41 632 пацієнти (середній вік 45,4 року) були включені. Під час середнього періоду спостереження, що становив близько 4 років, у 3186 (7,6 %) пацієнтів розвилася ниркова дисфункція. Суб'єкти з рівнем сечової кислоти 357 мкмоль/л мали значно підвищений ризик розвитку ниркової недостатності порівняно з суб'єктами з рівнем сечової кислоти 238–291 мкмоль/л. Критичні рівні сечової кислоти відрізнялися залежно від вихідного стану ниркової функції: 416,5 мкмоль/л для нормальної функції нирок і 357 мкмоль/л для злегка зниженої функції нирок відповідно [22].

Аналіз даних Шведського ниркового реєстру хронічної хвороби нирок SRR-CKD, в якому було проаналізовано результати обстежень 2466 пацієнтів, оглянутих з 2005 по 2011 р., із середнім часом спостереження 26 місяців, показує відсутність статистично значимої зміни в середньому зниженні ШКФ при кожному збільшенні рівня сечової кислоти на 1 мг/дл (59 мкмоль/л) порівняно з вихідним рівнем, а також відсутність зв'язку між збільшенням рівня сечової кислоти на 1 мг/дл (59 мкмоль/л) порівняно з вихідним рівнем і початком нирково-замісної терапії у пацієнтів з III–V стадіями хронічної хвороби нирок [15].

Також варто розглянути результати досліджень із застосуванням уратзнижуючих препаратів. Потенційні вигоди від зниження сечової кислоти на прогресування ХХН були оцінені в небагатьох дослідженнях. У невеликому рандомізованому дослідженні Shi та ін. пацієнтам із легкою або помірною ХНН і гіперурикемією був призначений алопуринол (100–300 мг/добу з метою нормалізації сироваткового рівня сечової кислоти) порівняно з відсутністю терапії (контроль). Час спостереження — 12 місяців. У кінці періоду значно більша кількість учасників контрольної групи (16 vs 46 %, p = 0,015) досягла комбінованої кінцевої точки зі збільшенням сироваткового креатиніну на 40 % або більше, діалізу або смерті. Інше дослідження було проведене Goicoechea та співавт.: 113 пацієнтів із ХХН і гіперурикемією були рандомізовані в групу алопурино-

лу (100 мг/добу) або контрольну групу (без лікування). За 2 роки періоду подальшого спостереження ШКФ знизилася в середньому на 3,3 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> в контрольній групі порівняно з групою алопуринолу, де ШКФ збільшилася на 1,3 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (P = 0,018) [20]. Основними обмеженнями обох досліджень є порівняно невелике число пацієнтів і відсутність плацебо. Відкрите рандомізоване контрольоване дослідження, проведене Shi Y. та ін. також оцінювало ефективність алопуринолу, тільки у лікуванні 40 хворих IgA нефропатією. Через 6 місяців лікування алопуринол суттєво не змінив прогресування захворювання нирок або протеїнурію, хоча покращив артеріальний тиск у цих пацієнтів [19]. Невелика кількість учасників, коротка тривалість спостереження є основними обмеженнями цього дослідження.

Можливий ренопротективний ефект зниження рівня сечової кислоти був підтверджений постспеціальним аналізом дослідження RENAAL (Reduction of Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus With the Angiotensin II Antagonist Losartan). У цьому дослідженні ризик ниркових ускладнень був знижений на 6 % для кожного зниження сечової кислоти на 0,5 мг/дл (29,75 мкмоль/л) в сироватці крові протягом перших 6 місяців лікування лозартаном [9]. Нижчі рівні сечової кислоти в групі лозартану, швидше за все, пов'язані з урикозуричною дією цього препарату. Хоча це дослідження припускає, що зниження сечової кислоти може сповільнити прогресування ХХН, враховуючи багато його обмежень, рутинне призначення уратзнижуючих препаратів не може бути рекомендоване.

Підсумувавши, можна сказати, що, незважаючи на численні дослідження, що показують зв'язок між рівнем сечової кислоти і ХХН, а також дані про вплив уратзнижуючої терапії, результати їх є дуже суперечливими і неоднозначними. Враховуючи різноманітність кінцевих точок досліджень, що пов'язано з відсутністю уніфікованого використання критеріїв прогресування ХХН, недостатню тривалість дослідження або чисельність досліджуваних, відсутність дослідження альтернативних препаратів (фебуксостат), на сьогодні однозначних рекомендацій щодо прогностичного значення гіперурикемії та необхідності її корекції для практичної медицини немає. Для вирішення цієї проблеми необхідне проведення подальших цілеспрямованих досліджень.

**Конфлікт інтересів:** не заявлений.

## Список літератури

1. Кудалева Ф.М. Современные представления о факторах, обуславливающих поражение почек при подагре / Ф.М. Кудалева, В.Г. Барскова, А.В. Гордеев // *Терапевтический архив*. — 2005. — Т. 77, № 5. — С. 9095.
2. Ільницька М.Р. Сечова кислота як тригерний фактор розвитку судинної патології і хронічної хвороби нирок / Ільницька М.Р., Никула Т.Д., Мойсеєнко В.О., Кисіль С.С. // *Клінічна медицина*. — 2011. — № 2. — С. 38-43.
3. Мухин И.В. Современные представления о факторах и механизмах прогрессирования хронической болезни почек и основные направления ренопротекции. Сообщение 1 / И.В. Мухин,

О.В. Морозенко // Український журнал нефрології та діалізу. — 2007. — № 3. — С. 45-49.

4. Bobulescu I.A. Renal Transport of Uric Acid: Evolving Concepts and Uncertainties // Bobulescu I.A., Orson W.M. // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* — 2012. — № 19(6). — P. 358-371. — Doi: 10.1053/j.ackd.2012.07.009.

5. Bose B. Effects of uric acid — lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta — analysis // Bose B., Badve S.V., Hiremath S.S., Boudville N., Brown F.G., Cass A., Zoysa J.R., Fasset R.G., Faull R., Harris D.C., Hawley C.M., Kanellis J., Palmer S.C., Perkovic V., Pascoe E.M., Rangan G.K., Walker R.J., Walters G., Johnson D.W. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2014. — № 29. — P. 406-413. — Doi: 10.1093/ndt/gft378.

6. Corry D.B. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin — angiotensin system // Corry D.B., Pirooz E., Keib Y., Michael N.D., Hirofumb M., Tuck M.L. // *Hypertens.* — 2008. — № 26. — P. 269-275. — Doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f240bf.

7. Giordano C. Uric Acid as a Marker of Kidney Disease: Review of the Current Literature // Giordano C., Karasik O., King-Morris K., Asmar A. // *Hindawi Publishing Corporation Disease Markers.* — Vol. 2015. — Article ID 382918, 6 pages // <http://dx.doi.org/10.1155/2015/382918>

8. Jala D.I. Uric Acid as a Target of Therapy in CKD // Jala D.I., Chonchol M., Chen W., Targher G. // *Am. J. Kidney Dis.* — 2013. — № 61(1). — P. 134-146. — Doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.021.

9. Johnson R.J. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? // Johnson R.J., Nakagawa T., Jalal D., Sanchez-Lozada L.G., Kang D.H., Ritz E. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2013. — № 28. — P. 2221-2228. — Doi: 10.1093/ndt/gft029.

10. Kim I.Y. The Role of Uric Acid in Kidney Fibrosis: Experimental Evidences for the Causal Relationship // Kim I.Y., Lee D.W., Lee S.B., Kwak I.S. // *Hindawi Publishing Corporation. BioMed Research International.* — Vol. 2014. — Article ID 638732, 9 pages // <http://dx.doi.org/10.1155/2014/638732>.

11. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney international supplements.* — 2013. — Vol. 3, Is. 1. — P. 73.

12. Marks A. Definitions of progression in chronic kidney disease — predictors and relationship to renal replacement therapy in a population cohort with a 6 year follow-up // Marks A., Fluck N., Prescott G.J., Robertson L.M., Simpson W.G., Smith W.C., Black C. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2014. — № 29. — P. 333-341. — Doi 10.1093/ndt/gft393.

13. Mazzali M. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystalindependent mechanism // M. Mazzali, J. Hughes, Y.-G. Kim // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 38, № 5. — P. 1101-1106. — PMID: 11711505.

14. Momeni A. Effect of allopurinol in decreasing proteinuria in type 2 diabetic patients // Momeni A., Shahidi S., Seirafian S., Taheri S., Kheiri S. // *Iran J. Kidney Dis.* — 2010. — № 4(2). — P. 128-132. — PMID: 20404423.

15. Nacak H. Uric acid is not associated with decline in renal function or time to renal replacement therapy initiation in a referred cohort of patients with Stage III, IV and V chronic kidney disease // Nacak H., Diepen M., Qureshi A.R., Carrero J.J., Stijnen T., Dekker F.W., Evans M. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2015. — № 30. — P. 2039-2045. — Doi: 10/1093/ndt/gfv225.

16. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* — 2002. — № 39. — P. 1-266.

17. Prasad O.S. Associations Between Hyperuricemia and Chronic Kidney Disease: A Review // Om Shankar Prasad Sah, Yu Xue Qing Sah // *Nephro Urol. Mon.* — 2015. — № 7(3). — e272-33. — Doi: 10.5812/numonthly.

18. Ryu E.S. Uric acid — induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease // Ryu E.S., M.J. Kim, H.S. Shin // *The American Journal of Physiology. Renal Physiology.* — 2013. — Vol. 304, № 5. — P. 471-480. — Doi: 10.1152/ajprenal.00560.2012.

19. Shi Y. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial // Shi Y., Chen W., Jalal D., Li Z., Chen W., Mao H., Yang Q., Johnson R.J., Yu X. // *Kidney Blood Press. Res.* — 2012. — № 35(3). — P. 153-160. — Doi: 10.1159/000331453.

20. Siu Y. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level // Siu Y.P., Leung K.T., Tong M.K. // *Am. J. Kidney Dis.* — 2006. — № 47. — P. 51-59. — PMID: 16377385.

21. Filiopoulos V. New Insights into Uric Acid Effects on the Progression and Prognosis of Chronic Kidney Disease // Filiopoulos V., Hadjiyannakos D., Vlassopoulos D. // *Renal Failure.* — 2012. — № 34(4). — P. 510-520. — Doi: 10.3109/0886022X.2011.653753.

22. Tadashi Toyama. Relationship between Serum Uric Acid Levels and Chronic Kidney Disease in a Japanese Cohort with Normal or Mildly Reduced Kidney Function // Toyama T., Furuichi K., Shimizu M., Hara A., Iwata Y., Sakai N., Perkovic V., Kobayashi M., Mano T., Kaneko S., Wada T. // *PLoS One.* — 2015. — № 10(9). — e0137449. — Doi: 10.1371/journal.pone.0137449.

Отримано 11.02.16 ■

Савицкая Л.Н.

Коммунальное учреждение Киевского областного совета «Киевская областная больница № 2»

Savytska L.M.

Municipal Institution of Kyiv Regional Council «Kyiv Regional Hospital № 2», Kyiv, Ukraine

## МОЧЕВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ РОЛЬ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХБП: ДОСТАТОЧНО ЛИ МЫ ЗНАЕМ?

**Резюме.** На современном этапе развития медицинской науки активно обсуждается роль гиперурикемии как фактора прогрессирования хронической болезни почек. Для оценки взаимосвязи между уровнем мочевой кислоты и скоростью прогрессирования заболевания рассмотрен ряд эпидемиологических исследований. Несмотря на их многочисленность, данные о наличии указанной взаимосвязи, а также о влиянии уратснижающей терапии остаются очень противоречивыми и неоднозначными. Причина в разнообразии конечных точек исследований, недостаточной их продолжительности или недостаточной численности обследуемых, а также в отсутствии исследований альтернативных препаратов. Для уточнения прогностического значения гиперурикемии и необходимости ее коррекции требуется проведение дальнейших целенаправленных исследований.

**Ключевые слова:** мочевая кислота, гиперурикемия, хроническая болезнь почек, прогрессирование.

## URIC ACID AND ITS ROLE IN THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE: DO WE KNOW ENOUGH?

**Summary.** At the present stage of medical science development, the role of hyperuricemia as the factor of chronic kidney disease progression is actively discussed. Some epidemiological studies have been presented to evaluate the relationship between uric acid levels and the progression of disease. Despite their multiplicity, the data on the presence of this correlation, as well as on the impact of uric acid-lowering therapy remain very controversial and ambiguous. The causes are the variety in the endpoints of the studies, their insufficient duration or small number of participants, as well as the lack of researches of alternative medications. To clarify the prognostic significance of hyperuricemia and the need for its correction, further targeted studies are required.

**Key words:** uric acid, hyperuricemia, chronic kidney disease, progression.