

Гіперурикемія при ХХН 4-ї стадії — питання доречності уратзнижуючої терапії

For citation: *Розки. 2023;12(1):54-57. doi: 10.22141/2307-1257.12.1.2023.396*

Резюме. Вже майже 20 років питання гіперурикемії вивчається у нефрологічному, ревматологічному, кардіологічному, ендокринологічному та неврологічному напрямках медицини. У всіх країнах світу майже паралельно відбувається відкриття нових аспектів цього клінічного симптому, спростовуються якісь факти та впроваджуються оновлені практичні рекомендації. Головною медичною аксіомою зараз є те, що гіперурикемія — це симптом хронічної хвороби нирок (ХХН) будь-якої стадії, проте патогенетичні механізми впливу підвищеного рівня сечової кислоти на функцію нирок достеменно невідомі. Коригувати її рівень необхідно при певних клінічних та лабораторних критеріях, щоб знизити ризик серцево-судинної патології та підвищеної смертності, впливати на перебіг цукрового діабету та, можливо, запобігати ожирінню. Залишається ще досить багато запитань та нез'ясованих фактів. Наприклад: яка роль гіперурикемії при ХХН, який рівень зниження показника сечової кислоти є безпечним та доцільним? Який причинно-наслідковий зв'язок між рівнем сечової кислоти та прогресуванням ХХН? Чи є лікування безсимптомної гіперурикемії ефективним абсолютно для всіх пацієнтів? Чи необхідний диференційований підхід до зниження рівня сечової кислоти залежно від стадії ХХН? Коли слід врахувати фізіологічний позитивний ефект гіперурикемії на клітини нирок і судин та не призначати гіпоурикемічну терапію? Наше спостереження двох пацієнтів, що відбувалося в межах рандомізованого пацієнт-орієнтованого дослідження «Розроблення технології збереження функції нирок у пацієнтів із ХХН та гіперурикемією», прямих відповідей на всі ці запитання не дає, але дозволяє зробити припущення, що гіперурикемія може мати компенсаторний характер для функції нирок і активно знижувати її рівень не завжди буде доречно. Стаття ставить на меті привернути увагу до того факту, що коли гіперурикемія сприяє гіперфільтрації для збереження функції нирок, зниження її рівня, імовірно, є недоречним абсолютно для всіх пацієнтів. І можливо, за певних станів та в індивідуальній клінічній ситуації, лікар має право не призначати цей вид терапії без негативних наслідків для функції нирок.

Ключові слова: гіперурикемія; функція нирок; хронічна хвороба нирок; клубочкова фільтрація; сечова кислота; співвідношення альбумін/креатинін; гіперфільтрація

Уже багато років питання гіперурикемії вивчається на всіх наукових рівнях у світі. Ми маємо дані про хімічні, фізіологічні, патофізіологічні ефекти сечової кислоти. Знаємо про її вплив на гемодинаміку та ниркові, нервові, імунні клітини. Проведено багато досліджень. Лідерами з вивчення гіперурикемії є Японія, США та Китай. Наприклад, у Китаї у 2014 році було проведено 15 когортних досліджень тільки з вивчення впливу підвищеного рівня сечової кислоти на виникнення хронічної хвороби нирок (ХХН). Це, між іншим, загалом 99 205 досліджуваних [2]. Кропітка наукова праця до-

вела багато цікавих аспектів гіперурикемії. Наприклад, зараз є вже медичною аксіомою те, що гіперурикемія — це симптом хронічної хвороби нирок будь-якої стадії, що існує зв'язок між рівнем гіперурикемії та ХХН, що гіперурикемія збільшує ризик серцево-судинних подій [1]. Поступово стало відомо і про те, що пацієнти з подагрою тривалістю < 10 років мали підвищений у 2 рази ризик смерті [2], що пацієнти з ХХН 3–4-ї стадії мають 10-кратне збільшення захворюваності на подагру [3], що поширеність метаболічного синдрому істотно зростає з підвищенням рівня сечової кислоти в крові,

© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Мельник І.І., кафедра нефрології та екстракорпоральних технологій, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: arisha_melnik@ukr.net

For correspondence: I.I. Melnyk, Department of nephrology and extracorporeal technologies, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: arisha_melnik@ukr.net

Full list of author information is available at the end of the article.

причому її рівень позитивно асоціюється з розвитком діабету 2-го типу [2]. Але залишається ще досить багато запитань та нез'ясованих фактів стосовно сечової кислоти та її впливу на нирки. Так, важливо розуміти, чи треба знижувати рівень безсимптомної гіперурикемії при ХХН, як впливають високі рівні сечової кислоти на ниркові метаболічні процеси, до якого рівня треба знижувати сечову кислоту у пацієнтів з ХХН, щоб збереглися її фізіологічні ефекти та при цьому не почалися патофізіологічні процеси? Достеменно невідомо, який термін дії гіперурикемії на нирки є безпечним та чи має значення при цьому стадія хронічної хвороби нирок? Чи необхідно знижувати рівень сечової кислоти всім пацієнтам, які не мають симптомів [4]?

Активних експериментальних досліджень після 2020 року стало трохи менше. У 2021–2022 роках з'явилось багато статей, де аналізувались і пропонувались нові напрямки та робляться цікаві припущення. На базі Нефрологічної клініки професора Дмитра Іванова та спільно з кафедрою нефрології проводилась науково-дослідна робота з меншою кількістю пацієнтів, але ми теж досліджували гіперурикемію. Робота називалась «Розроблення технології збереження функції нирок у пацієнтів із ХХН та гіперурикемією», проводилась у період із 2021 по 2022 рік за кошти бюджету МОЗ України, у дослідженні брали участь 162 пацієнти із гіперурикемією та ХХН. Усім пацієнтам призначалась лікувальна інтервенція: фебуксостат один раз на добу в дозі 40–80–120 мг або алопуринол 100–300 мг на добу до цільового зниження урикемії менше ніж 300 мкмоль/л. Також усі пацієнти з ХХН отримували інгібітори ренін-ангіотензинової системи (РАС) та інші антигіпертензивні препарати. Були сподівання отримати такі результати дослідження: досягти поліпшення функції нирок на тлі урикозуричної терапії. Але отримали цікавий результат: виявили U-криву залежності між рівнем гіперурикемії та розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ). Розрахунок підтвердити теорію про те, що зниження рівня сечової кислоти та ренопротекція у всіх пацієнтів дозволять поліпшити функцію нирок та надати обґрунтовані рекомендації для лікарів, не виправдав [6]. А як інтерпретувати отримані результати? Пояснюємо. U-залежна крива — це крива залежності між рівнем сечової кислоти крові та рШКФ: при ХХН 1–2-ї стадії зниження сечової кислоти позначалося на поліпшенні функції нирок (це можна було побачити за рівнем рШКФ та співвідношення альбумін/креатинін (САК)), при ХХН 3-ї стадії — нейтрально, тобто вираженого впливу не відзначено, при ХХН 4-ї стадії зниження гіперурикемії впливало на функцію нирок (показники рШКФ та САК змінювалися), при ХХН 5-ї стадії зниження рівня гіперурикемії погіршувало функцію нирок (показники рШКФ та САК різко погіршувалися). Питання: що відбувалось з функцією нирок у пацієнтів з ХХН 4-ї стадії?

Щоб краще пояснити наше відкриття, наводимо як приклад два цікаві клінічні випадки в межах дослідження. Із дозволу пацієнтів ознайомимо вас із медичними даними та результатами.

Пацієнт А., 50 років, із діагнозом ХХН 4-ї ст., хронічний фокально-сегментарний гломерулосклероз, нефритичний синдром, безсимптомна гіперурикемія, рШКФ — 28 мл/хв/м², САК — 25 мг/ммоль, СК — 500 мкмоль/л.

Пацієнт В., 50 років, із діагнозом ХХН 4-ї ст., хронічний мембранозний гломерулонефрит, нефритичний синдром, безсимптомна гіперурикемія, рШКФ — 29 мл/хв/м², САК — 22 мг/ммоль, СК — 600 мкмоль/л.

Пацієнти майже одночасно почали участь у дослідженні, були чоловіками приблизно однакового віку та мали однакові антропометричні, фізикальні, лабораторні дані. Вони одночасно почали прийом гіпертензивної терапії та фебуксостату у дозі 80 мг. Через 2 тижні від початку дослідження пацієнт А. прийняв рішення відмовитися від фебуксостату, але залишився під лікарським наглядом і погодився проводити всі затверджені протоколом дослідження. Пацієнт В. приймав фебуксостат у дозі 120 мг, у нього було досягнуто зниження показника сечової кислоти до 200 мкмоль/л приблизно через 3 місяці; він продовжив брати участь у дослідженні.

Через рік спостереження були досягнуті такі результати. Пацієнт В.: ХХН 4-ї ст., рШКФ — 16 мл/хв/м², САК — 30 мг/ммоль, СК — 180 мкмоль/л. Пацієнт А.: ХХН 4-ї ст., рШКФ — 25 мл/хв/м², САК — 25 мг/ммоль, СК — 400 мкмоль/л.

Що ми побачили? З якихось причин на тлі ренопротективної терапії та прийому фебуксостату у пацієнта В. не відбулося поліпшення функції нирок за показниками рШКФ та САК (пам'ятаємо про U-криву залежності та результати для всіх пацієнтів із ХХН 4-ї стадії), у пацієнта А., навпроти, істотних змін при неконтрольованій медикаментозно гіперурикемії із рШКФ та САК не відбулося. Тут треба додати, що поширеність подагри зростає до 32 % в осіб із ХХН 4-ї стадії, поширеність гіперурикемії зростає до 80 % серед осіб із ХХН 4-ї стадії [6], пам'ятаємо про високі ризики серцево-судинної патології. Що робити, як діяти, які припущення можливо зробити?

По-перше, треба досліджувати цю когорту пацієнтів із гіперурикемією та ХХН 4-ї стадії більш прицільно. Окреме дослідження з більшою кількістю пацієнтів та із впливом одномоментних факторів, імовірно, допоможе встановити статистичні зв'язки. По-друге, різні етіологічні причини ХХН викликають різне ураження нирок, і гіперурикемія має різний вплив на клітини нирок та судин. По-третє, якщо гіперурикемія вже реалізує свій патофізіологічний ефект усередині клітин, треба однозначно втручатися в цей процес та знижувати її рівень. Єдина складність — як виявити, що вже почався саме клітинний процес дії сечової кислоти? По-четверте, можливо, деякий час без уратзнижуючої терапії рШКФ та САК не будуть погіршуватися і ми можемо рекомендувати модифікацію способу життя, дієтотерапію та блокатори РАС певній когорті пацієнтів. По-п'яте, зрозуміло, що є підгрупи пацієнтів, яким треба знижувати рівень сечової кислоти одразу та без вагань [14], — це пацієнти із цукровим діабетом, мета-

болічним синдромом, високим рівнем сечової кислоти, високим ризиком серцево-судинних ускладнень та ті, хто не приймає блокатори РАС. І ще одне, найголовніше: можливо, на 4-й стадії ХХН підвищений до певних цифр рівень сечової кислоти дозволяє механізму гіперфільтрації зберігати функцію нирок та запобігати зниженню рШКФ? Питання тільки у тому, за яких значень СК цей ефект відбувається та який термін такого впливу СК є безпечним і працює на користь збереження функції нирок.

Ми вважаємо, що для групи пацієнтів із ХХН 4-ї стадії та гіперурикемією доречно було б розробити якісь критерії та виділити підгрупи пацієнтів [4] з доведеною користю від призначення уратзнижуючої терапії. Наприклад, це можуть бути пацієнти із задокументованими відкладеннями кристалів у суглобах, кровоносних судинах і нирках; особи з документально підтвердженою рецидивною уратною кристалурією або з каменями в нирках та ті, у кого є ознаки значно підвищеного рівня сечової кислоти в печінці або нирках (можливо, в них відзначається висока активність ксантиноксидази в плазмі). Пам'ятаємо про те, що користь від такої терапії найбільша, якщо вона проводиться понад 2 роки [15].

Висновки

Гіперурикемія — це грізний та небезпечний симптом порушення функції нирок, який супроводжує будь-яку стадію ХХН. У призначенні уратзнижуючої терапії та зниженні рівня гіперурикемії за показаннями є чимало користі та обґрунтованих наукових переваг. А що стосується питань прицільної терапії та методики у пацієнтів із ХХН 4-ї стадії? На що треба спиратися лікарю та про що треба думати, коли знижується рівень сечової кислоти у таких пацієнтів? Чи можливо відзначити якийсь безпечний рівень показника СК або термін впливу його на нирки без активного призначення уратзнижуючої терапії? Коли ми маємо час просто спостерігати за пацієнтом та контролювати його стан, а коли повинні активно діяти щодо сечової кислоти у крові та боятися тяжких наслідків? Науковий пошук повинен тривати. Досліджувати пацієнтів такого профілю, звісно, необхідно, і відповісти на запитання доведеться. Мабуть, потрібно спробувати прицільно звернути увагу на нефрологічних пацієнтів, які мають ХХН 4-ї стадії та гіперурикемію, та виділити підгрупи пацієнтів із задокументованими відкладеннями кристалів уратів у суглобах, нирках, судинах, із каменями в нирках та з уратною кристалурією або з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень, цукровим діабетом та ожирінням. Розуміємо, що індивідуально щодо кожного пацієнта доведеться вирішувати питання, чи терапія допоможе йому зберегти функцію органа, чи терапія втрутиться у захисні механізми та прискорить прогресування хвороби.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009-2010*. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/continuousnhanes/default.aspx?BeginYear=2009>. Accessed: February 2023.
2. Gout and hyperuricemia are linked to multiple comorbidities and outcomes. Available from: <https://www.dontfailkidney.com/gout-comorbidities-and-hyperuricemia>. Accessed: February 2023.
3. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER 3rd, Gelber AC. Association of kidney disease with prevalent gout in the United States in 1988-1994 and 2007-2010. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Jun;42(6):551-561. doi:10.1016/j.semarthrit.2012.09.009.
4. Johnson RJ, Sanchez Lozada LG, Lanaspa MA, Piani F, Borghi C. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: Still More to Do. *Kidney Int Rep*. 2022 Dec 5;8(2):229-239. doi:10.1016/j.ekir.2022.11.016.
5. Lim DH, Oh JS, Ahn SM, et al. Febuxostat in Hyperuricemic Patients With Advanced CKD. *Am J Kidney Dis*. 2016 Nov;68(5):819-821. doi:10.1053/j.ajkd.2016.07.001.
6. Anders HY, Qiubo Li, Steiger S. Asymptomatic hyperuricemia in chronic kidney disease: mechanisms and clinical implications. *Clinical Kidney Journal*. 2023; sfad006. doi:10.1093/ckj/sfad006.
7. Kushnirenko SV. Chronic kidney disease and hyperuricemia. *Liky Ukrain'ny*. 2020; (239):30-34. doi:10.37987/1997-9894.2020.3(239).214274. (in Ukrainian).
8. Golovach IYu, Yehudina YD, Ter-Vartanian SK. Asymptomatic hyperuricemia: secret relationships, invisible effects and potential complications. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):725-733. doi:10.47360/1995-4484-2020-725-733. (in Russian).
9. Liu P, Chen Y, Wang B, Zhang F, Wang D, Wang Y. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol*. 2014;83(4):475-482. doi:10.1111/cen.12673.
10. Ivanov DD, Savitska LM, Babaenko ZV. Hyperuricemia and prognosis in chronic kidney disease. *Pochki*. 2017;6(3):155-159. doi:10.22141/2307-1257.6.3.2017.109031. (in Ukrainian).
11. Ivanov D, Ivanova M, Bevzenko T. Febuxostat improves GFR and BP in non-diabetic adults with CKD 2-3: 6 years treatment and follow-up. *Nephrology Dialysis Transplantation*. May 2018;33(Suppl 1):i626. doi:10.1093/ndt/gfy104.SuO025.
12. Ivanov DD, Kushnirenko SA, Rotova SV, Melnik II. Correction of hyperuricemia in preserving kidney function in adolescents. *Paediatrics. Eastern Europe*. 2022;10(2):200-209. doi:10.34883/PI.2022.10.2.001. (in Russian).
13. Ivanov D, Kushnirenko S, Melnyk I, Rotova S, Zavalna I. Technology of preservation of kidney function in people with CKD and hyperuricemia. In: *Healthy Kidneys - Healthy Life: Proceeding of the III International Scientific and Practical Conference dedicated to World Kidney Day*. March 25, 2022; Kyiv, Ukraine. Kyiv; 2022. 81-85 pp. (in Ukrainian).
14. Piani F, Sasai F, Bjornstad P, et al. Hyperuricemia and chronic kidney disease: to treat or not to treat. *J Bras Nefrol*. 2021 Oct-Dec;43(4):572-579. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2020-U002.
15. Johnson RJ, Sanchez Lozada LG, Lanaspa MA, Piani F, Borghi C. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: Still More to Do. *Kidney Int Rep*. 2022 Dec 5;8(2):229-239. doi:10.1016/j.ekir.2022.11.016.

16. Chen C, Lü JM, Yao Q. Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An Overview. *Med Sci Monit.* 2016 Jul 17;22:2501-2512. doi:10.12659/msm.899852.

17. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clini-

cal Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2006 Oct;65(10):1312-1324. doi:10.1136/ard.2006.055269.

Отримано/Received 12.02.2023

Рецензовано/Revised 23.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 27.02.2023 ■

Information about author

I.I. Melnyk, Department of nephrology and extracorporeal technologies, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: arisha_melnik@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-8103-1380>

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

I.I. Melnyk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Hyperurikemia in chronic kidney disease stage 4 — the issue of suitability of urate-lowering therapy

Abstract. For almost 20 years, the issue of hyperuricemia has been studied in nephrology, rheumatology, cardiology, endocrinology, and neurology areas of medicine. In all countries of the world, new aspects of this clinical symptom are being revealed almost simultaneously, some facts are being disproved, and updated practical recommendations are being implemented. The main medical axiom now is that hyperuricemia is a symptom of chronic kidney disease (CKD) of any stage, but the pathogenetic mechanisms of the effect of a high uric acid level on kidney function are not known for sure. It is necessary to correct its level under certain clinical and laboratory criteria in order to reduce the risk of cardiovascular disease and the risk of increased mortality, to influence the course of diabetes and possibly prevent obesity. There are still a lot of questions and unexplained facts. For example, what is the role of hyperuricemia in CKD, what level of uric acid reduction is safe and appropriate? What is the causal relationship between uric acid levels and CKD progression? Is the treatment of asymptomatic hyperuricemia effective for absolutely all patients? Is a differentiated approach to

lowering the level of uric acid necessary depending on the stage of CKD? When should one take into account the physiological positive effect of hyperuricemia on kidney and vascular cells and not prescribe urate-lowering therapy? Our observation of two patients, which took place within the randomized patient-oriented study “Development of technology to preserve kidney function in patients with CKD and hyperuricemia”, does not provide direct answers to all these questions, but allows us to assume that hyperuricemia can be compensatory for kidney function, and it will not always be appropriate to actively reduce its level. The article aims to draw attention to the fact that when hyperuricemia causes hyperfiltration to preserve kidney function, lowering its level may be inappropriate for absolutely all patients. And maybe in certain conditions and individual clinical situation, the doctor has the option not to prescribe this type of therapy without negative consequences for kidney function.

Keywords: hyperuricemia; kidney function; chronic kidney disease; glomerular filtration; uric acid; albumin to creatinine ratio; hyperfiltration