

*Научно-практическая конференция, посвященная Всемирному Дню Почки-2022 в Санкт-Петербурге: «Здоровье почек для всех – Устранить пробелы в знаниях, чтобы лучше заботиться о почках» - 10 марта 2022 г.*



# Гиперурикемия и ХБП

**Есяян А.М.**

*зав.кафедрой нефрологии и диализа*

*ПСПбГМУ им.акад. И.П. Павлова*

*Главный нефролог МЗ РФ по СЗФО*

*Санкт-Петербург*

## Мочевая кислота (МК):

- Конечный продукт метаболизма поступающих с пищей и эндогенных пуриновых нуклеотидов
- Слабая органическая кислота ( $pK_a^* 5.8$ ), плохо растворима в кислой среде ( $pH \leq 5,5$ )
- В собирательных трубочках почек, где pH может снизиться до 5.0, преимущественно образуется МК (в других участках нефрона – ураты)

# Схема образования мочевой кислоты

Доклад Есаяна А.М..

Научно-практическая конференция РДО, посвященная  
Всемирному Дню Почки-2022 в Санкт-Петербурге

КАТАБОЛИЗМ  
ПУРИНА

ГИПОКСАНТИН

КСАНТИН

МОЧЕВАЯ  
КИСЛОТА  
(эксекреция с  
мочой)\*

АЛЛАНТОИН

*Ксантиноксиредуктаза*

Аллопуринол

*Уратоксидаза  
(уриказа)*

(Расбуриказа)

\*Конечный продукт  
метаболизма у людей

Доклад Есаяна А.М.

Научно-практическая конференция РДО, посвященная  
Всемирному Дню Почки-2022 в Санкт-Петербурге

10 марта 2022

# Источники и экскреция МК в организме

- *Источники МК:*

- поступление с пищей (*фруктоза, поступающая с напитками и продуктами питания увеличивает риск развития метаболического синдрома и подагры*)
- эндогенный биосинтез

- *Экскреция:*

- ~70% уратов выводится почками, а остальная часть – через кишечник
- при почечной недостаточности доля уратов, экскретируемых через кишечник увеличивается, чтобы компенсировать сниженную элиминацию почками

- Даже незначительное нарастание концентрации МК в сыворотке приводит к существенному увеличению ее экскреции почками

# Эффекты гиперурикемии

- Долгое время гиперурикемия ассоциировалась только с **подагрой**,

## **ОДНАКО**

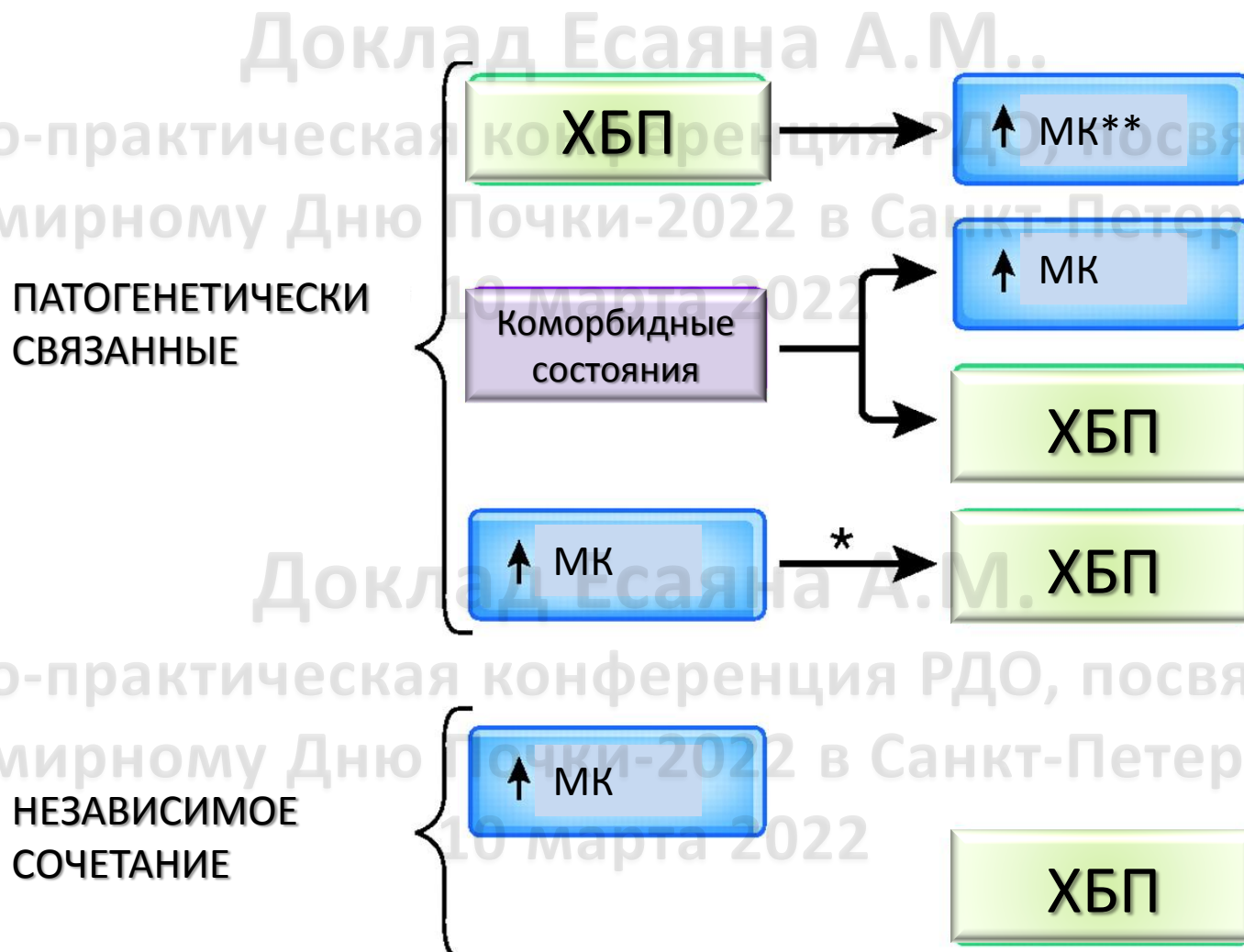
- в настоящее время гиперурикемия идентифицирована как маркер ряда метаболических и гемодинамических нарушений<sup>1, 2</sup>

## **ТЕМ НЕ МЕНЕЕ,**

- причинно-следственную связь между ХБП и гиперурикемией трудно установить (предшествовало ли состояние гиперурикемии ХБП или же – наоборот?)<sup>3</sup>

1. Stack A, et al. *Curr Med Res Opin.* 2015 Sep. 31 Suppl 2:21-6
2. Johnson RJ, et al. *Am J Kidney Dis.* 1999 Feb. 33(2):225-34
3. Nashar K, Fried LF. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012;19(6):386–91

# Возможные взаимосвязи между гиперурикемией и ХБП



\*- доказанная причинно-следственная связь

\*\* - МК – мочевая кислота

# Почечные и внепочечные механизмы воздействия МК на организм



# Метаболизм МК и ее эффекты

## Источники МК

- ↑ потребление пуринов/белка
- ↑ алкоголь
- ↑ деление клеток



Гипоксантин  
Ксантин

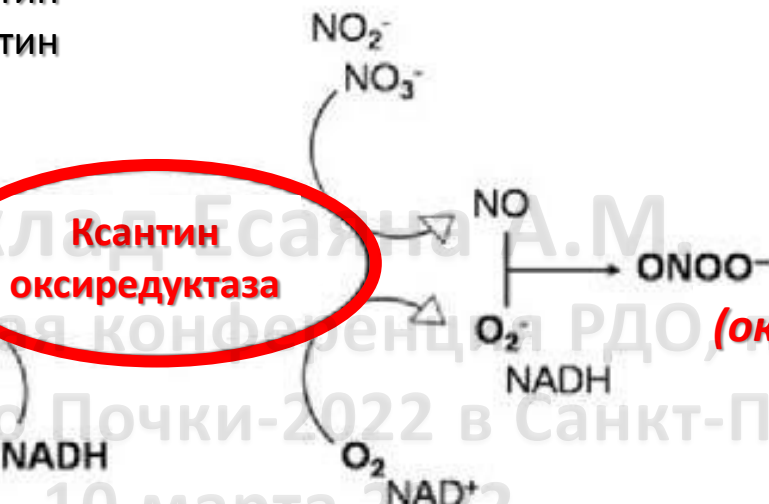
МК

Почечная  
экскреция



NAD<sup>+</sup>

NADH



## Факторы, повышающие уровень МК при ХБП:

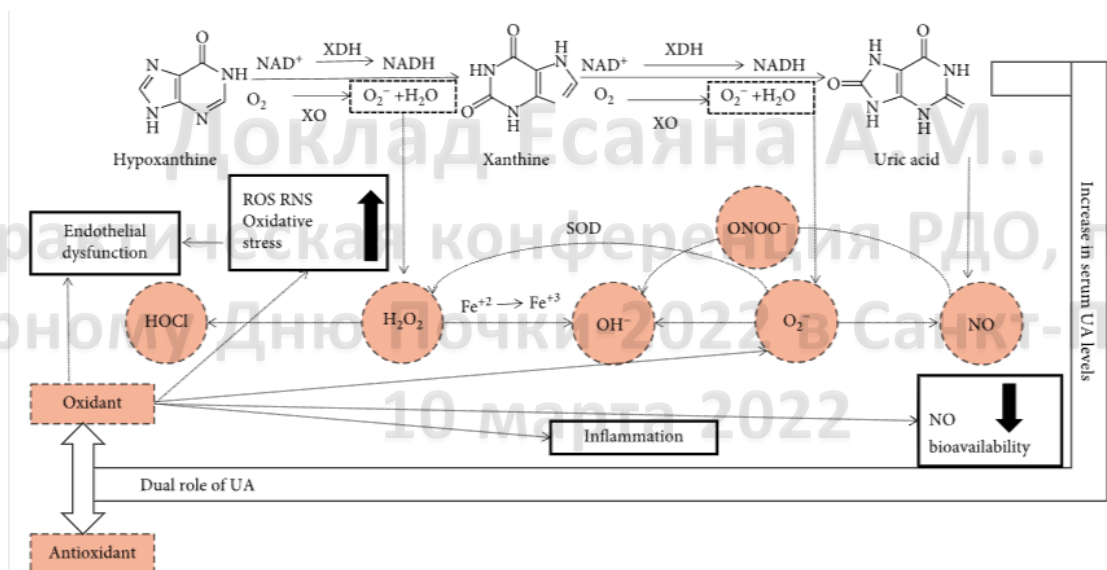
1. ↓СКФ
2. Диуретики
3. ↑ резистентности сосудов почек
4. Сопутствующая инсулино-резистентность

## Факторы, усиливающие экскрецию МК

- Эстроген
- Пробенецид
- Бензиодарон
- Лозартан



# Мочевая кислота и окислительный стресс



- Ксантиноксиредуктаза продуцирует супероксид – O<sub>2</sub><sup>-</sup> и пероксид водорода – H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>
- Реакция между O<sub>2</sub><sup>-</sup> и оксидом азота (NO) приводит к снижению биодоступности NO, вызывая **эндотелиальную дисфункцию**

**КРОМЕ ТОГО,**

- O<sub>2</sub><sup>-</sup> и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> также могут превращаться в цитотоксические пероксинитрат (ONOO<sup>-</sup>), гидроксил-анион (OH<sup>-</sup>) и хлорноватистую кислоту (HOCl)
- Высокие уровни **свободных радикалов** приводят к **окислительному стрессу**

# Современные представления о гиперурикемии, ХБП и ССЗ

Доклад Есяяна А.М..

- Гиперурикемия фактор риска<sup>1</sup>:
  - развития подагры
  - образования уратных конкрементов

- Также часто ассоциируется с<sup>2</sup>:

- АГ
- СД2
- ожирением
- ССЗ
- **ХБП**

Доклад Есяяна А.М..

- С другой стороны, **нарушение функции почек, инсулинорезистентность повышают риск развития гиперурикемии, включая подагру**

1. Feig, D. I., et al. Uric acid and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* **359**, 1811–1821 (2008).  
2. Richette, P. & Bardin, T. Gout. *Lancet* **375**, 318–328 (2010).

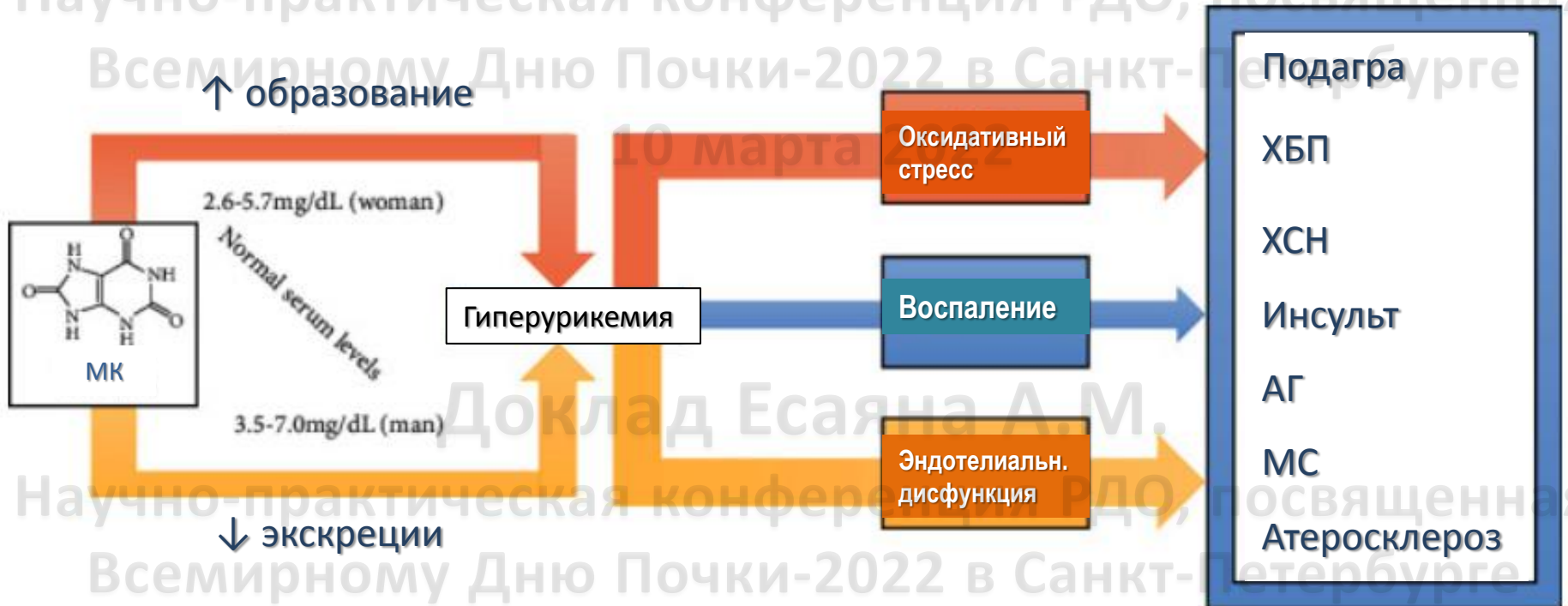
# Эффекты гиперурикемии

Доклад Есаяна А.М..

Научно-практическая конференция РДО, посвященная

Всемирному Дню Почки-2022 в Санкт-Петербурге

10 марта



Доклад Есаяна А.М.

Научно-практическая конференция РДО, посвященная

Всемирному Дню Почки-2022 в Санкт-Петербурге

10 марта 2022

## ***KDIGO 2012:***

### Коррекция гиперурикемии

#### Доклад Есаяна А.М..

- В настоящее время нет достаточных оснований для того, чтобы рекомендовать или не рекомендовать использование препаратов, снижающих уровень мочевой кислоты у лиц с ХБП, имеющих или не имеющих симптомы гиперурикемии с целью замедления прогрессирования ХБП

#### Доклад Есаяна А.М.

Научно-практическая конференция РДО, посвященная  
Всемирному Дню Почки-2022 в Санкт-Петербурге  
10 марта 2022

# Влияние аллопуринола на почечную функцию

Доклад Есаяна А.М..

Journal of Clinical Rheumatology

## The Effect of Allopurinol on Renal Function

Aneesa Krishnamurthy, DO; Deana Lazaro, MD; Dimitre G. Stefanov, PhD; David Blumenthal, MD; Donald Gerber, MD; Sheetal Patel, MD

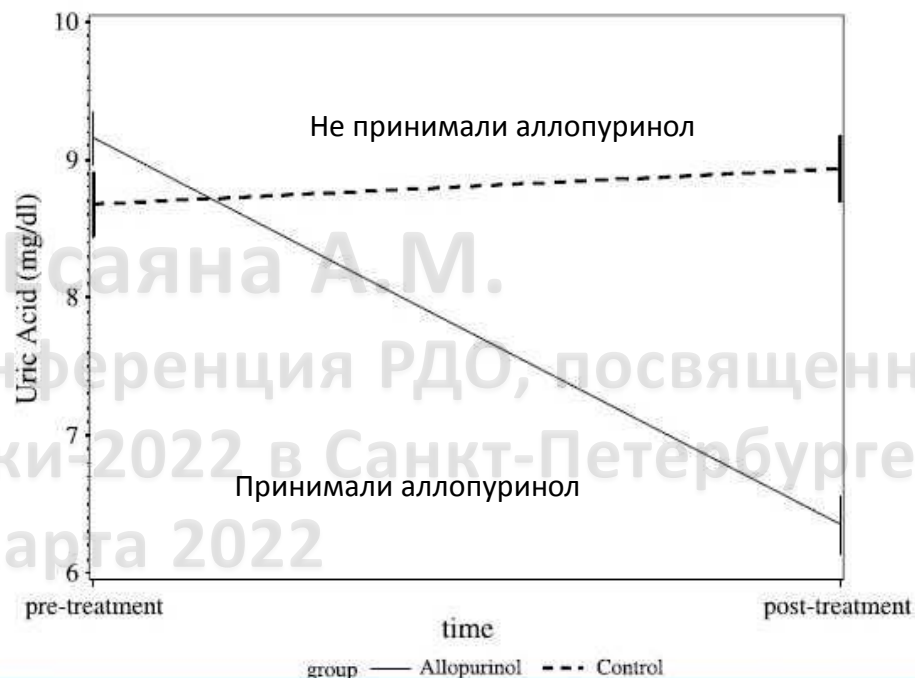
Disclosures

J Clin Rheumatol. 2017;23(1):1-5.

- Динамика уровня мочевой кислоты на фоне лечения аллопуринолом

JCR: Journal of Clinical Rheumatology

10 марта 2022



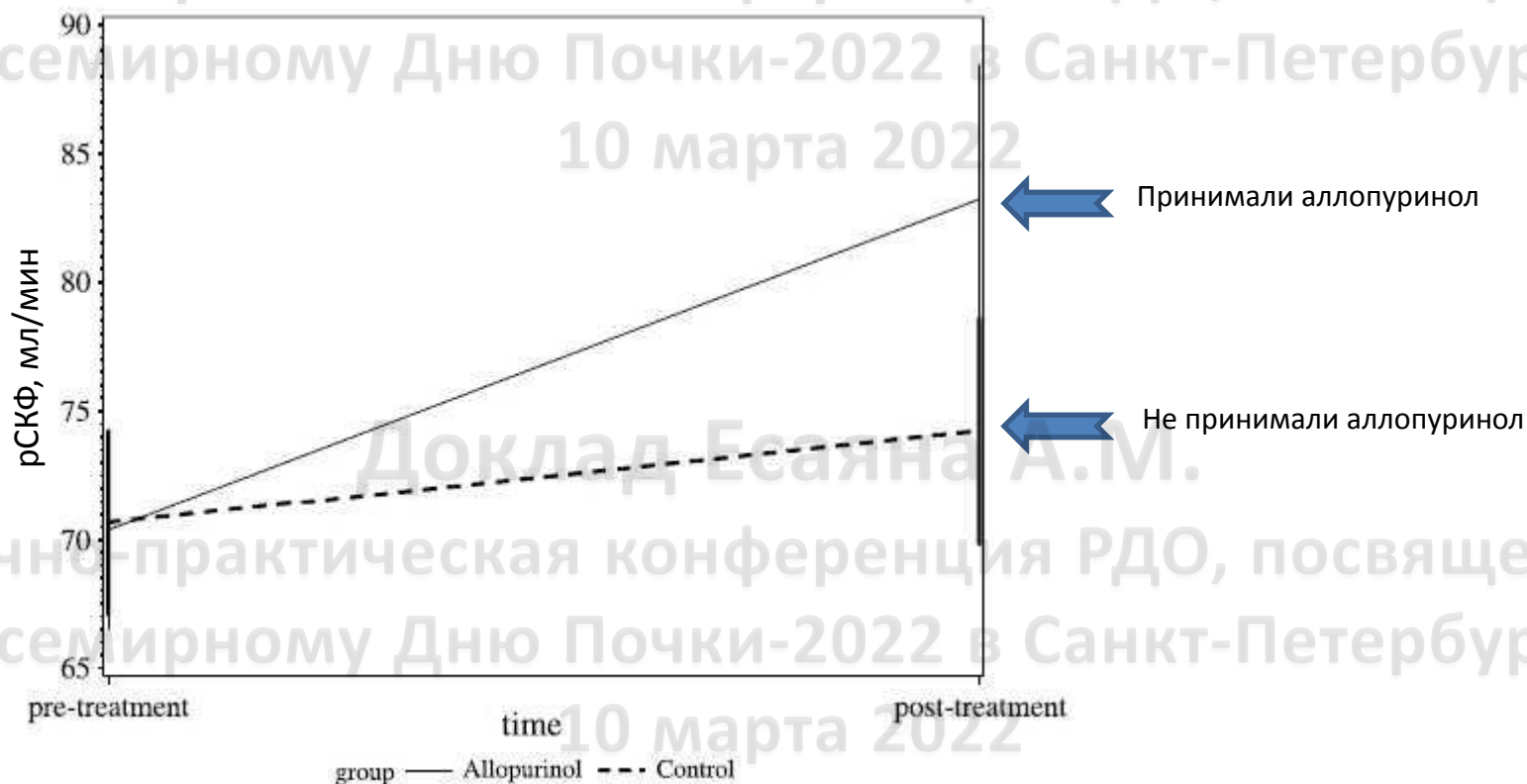
Medscape

Source: J Clin Rheumatol © 2017 Lippincott Williams & Wilkins

# Динамика рСКФ в группах принимавших и не принимавших аллопуринол

Доклад Есаяна А.М..

Научно-практическая конференция РДО, посвященная  
Всемирному Дню Почки-2022 в Санкт-Петербурге  
10 марта 2022



# GCKD (German Chronic Kidney Disease Study)

## Проспективное обсервационное исследование (5085 пациентов с ХБП)

- возраст 18–74 лет
- рСКФ – 30–<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или рСКФ ≥60 со значимой протеинурией

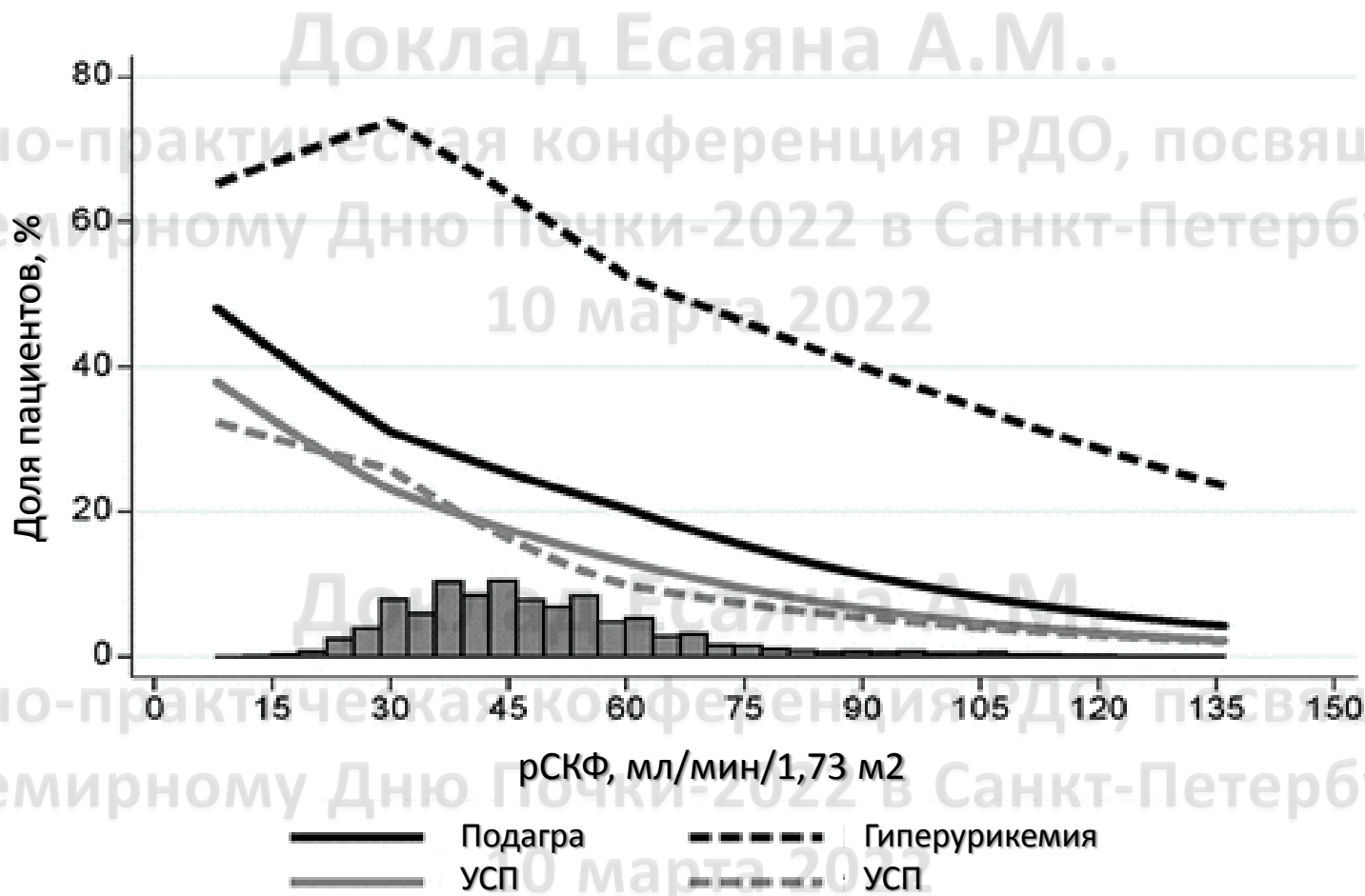
## Результаты

- Общая распространенность подагры – 24,3%
- у пациентов с рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 16,0%
- у пациентов с рСКФ <30 – 35,6%

## Выводы

- рСКФ<60 мл/мин тесно ассоциируется с подагрой
- факторы, связанные с подагрой:
  - пожилой возраст
  - мужской пол
  - высокий ИМТ
  - высокие концентрации триглицеридов
  - ↑СРБ
  - чрезмерное потребление алкоголя
  - использование диуретиков

Доля популяции в исследовании GCKD с подагрой (сплошная линия) или гиперурикемией (пунктирная линия), стратифицированная по использованию уратснижающих препаратов (УСП) в зависимости от рСКФ

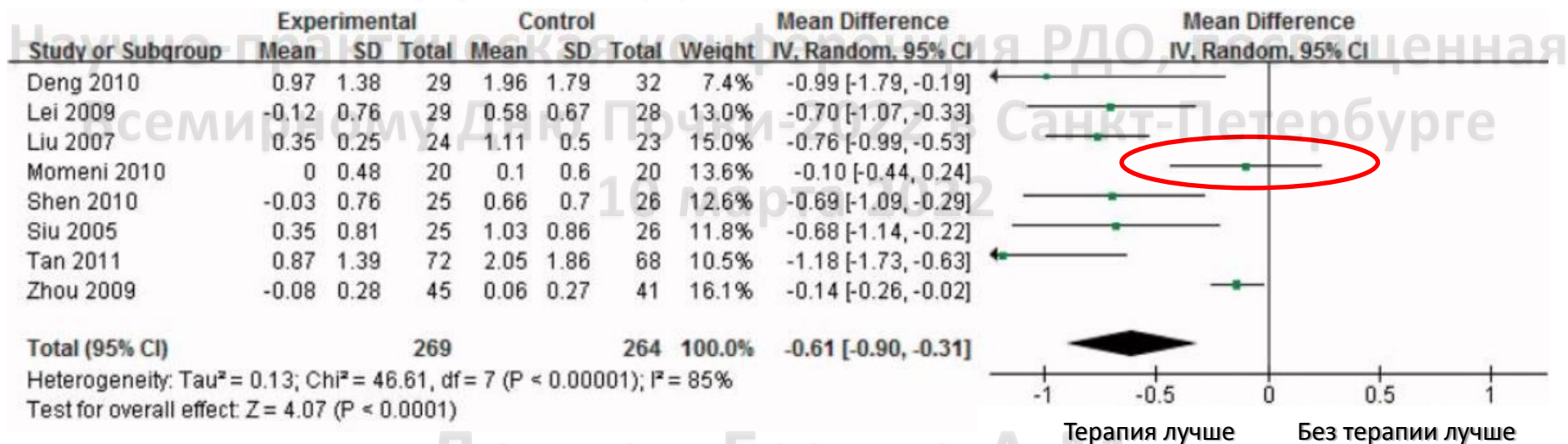




# Мета-анализ

## Влияние терапии, снижающей уровень МК на $S_{Cr}$

Доклад Есаяна А.М..



Доклад Есаяна А.М..

Научно-практическая конференция РДО, посвященная  
Всемирному Дню Почки-2022 в Санкт-Петербурге  
10 марта 2022

# Аллопуринол и риск фатальных гиперчувствительных реакций: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan

(23 млн наблюдений, 1 613 719 получали аллопуринол, 495 863 новых пациентов, которым был назначен аллопуринол)

Доклад Есаяна А.М..



## Аллопуринол и риск фатальных гиперчувствительных реакций:

### A Nationwide Population-Based Study in Taiwan

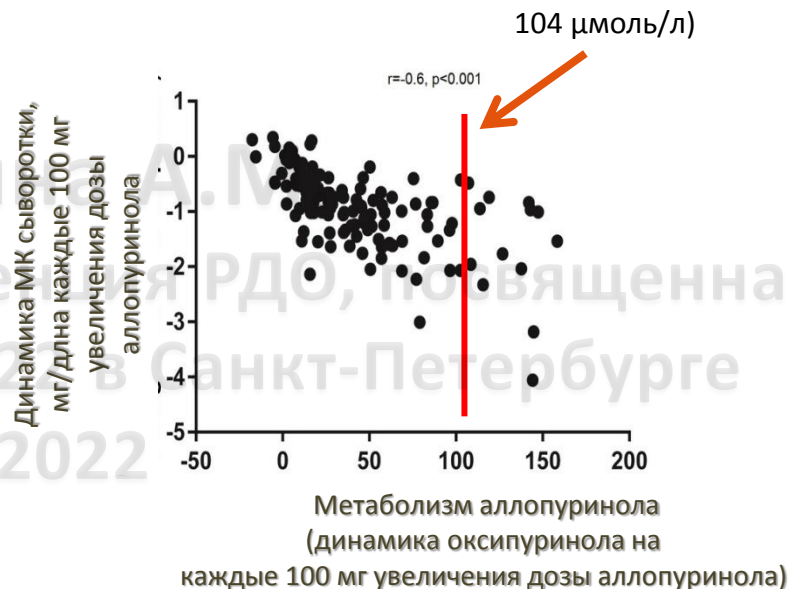
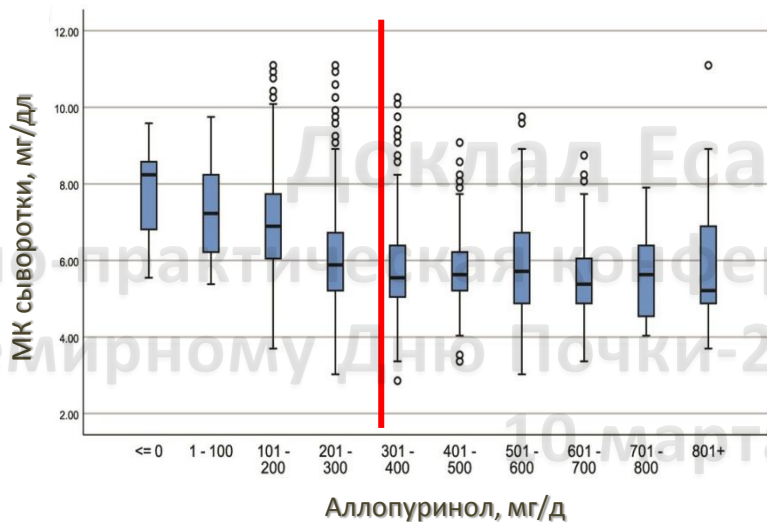
(23 млн наблюдений, 1 613 719 получали аллопуринол, 495 863 новых пациентов, которым был назначен аллопуринол)

- **Факторы риска гиперчувствительных реакций и смерти на терапии аллопуринолом:**

- Женский пол
- Возраст > 60 лет
- **Начальная доза аллопуринола > 100 мг/24**
- **Назначение аллопуринола при бессимптомной гиперурикемии**

Бессимптомная гиперурикемия	Гиперреакция на аллопуринол	P	Летальность	P
При ХБП	1,61 (1,33-1,94)	<0,001	5,59 (2,61-11,94)	<0,001
При ССЗ	1,52 (1,19-1,93)	<0,001	3,57 (0,95-5,36)	<0,001
Без ХБП и ССЗ	1,24 (0,94-1,63)	0,13	2,25 (0,95-5,36)	0,07

# Взаимосвязь между дозой аллопуринола, концентрацией оксипуринола и уратснижающим ответом — поиск минимально эффективной концентрации оксипуринола



Взаимосвязь между дозой аллопуринола, концентрацией оксипуринола и урат-снижающим ответом в зависимости от КлКр\*

## Доклад Есаяна А.М..

КлКр	Динамика уровня МК (мг/дл) на каждые 100 мг повышения дозы аллопуринола	Динамика уровня оксипуринола (μмоль/л) на каждые 100 мг повышения дозы аллопуринола
КлКр < 30 мл/мин	-1.34 (0.69)	71.9 (45.7)
КлКр 30–< 60 мл/мин	-1.08 (0.78)	59.9 (38.5)
КлКр ≥ 60 мл/мин	-0.74 (0.53)	21.9 (23.4)



\* КлКр – клиренс креатинина

Original Research

## Allopurinol Initiation and All-Cause Mortality Among Patients With Gout and Concurrent Chronic Kidney Disease

A Population-Based Cohort Study

- Результаты ретроспективного популяционного исследования:
  - пациенты с подагрой и умеренной или тяжелой ХБП (возраст  $\geq 40$  лет)
  - начата терапия аллопуринолом – 5277 пациентов
  - не принимали аллопуринол – 5277 пациентов
- Через 5 лет после начала приема аллопуринола – смертность ниже на 15% (OR 0,85; 95% ДИ 0,77–0,93)
- Показатель смертей на 100 человеко-лет:
  - принимали аллопуринол – 4,9
  - не принимали аллопуринол – 5,8

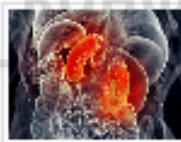
# Фебуксостат замедляет прогрессирование ХБП при

## бессимптомной гиперурикемии

Доклад Есаяна А.М..



Dialysis in the United States



Modest Doses of Folic Acid Slow CKD Progression



Drowning in Sp

[American Journal of Kidney Diseases](#)

## Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia

A 6-Month Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial

Dipankar Sircar, MD, DM; Soumya Chatterjee, MD; Rajesh Waikhom, MD, DM; Vishal Golay, MD, DM; Arpita Raychaudhury, MD, DM; Suparna Chatterjee, MD; Rajendra Pandey, MD, DM

### Disclosures

Am J Kidney Dis. 2015;66(6):945-950.



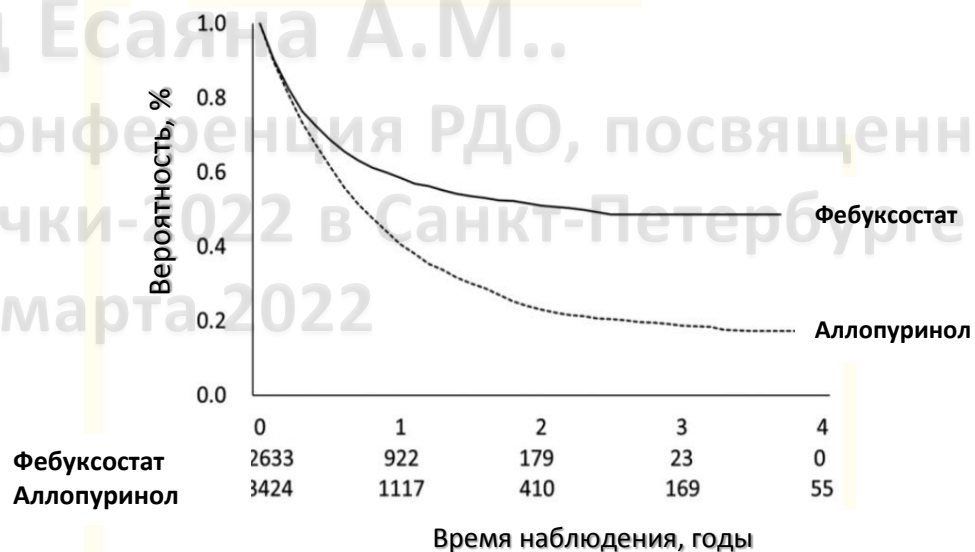
10 марта 2022

Доклад Есаяна А.М.

10 марта 2022

## Вероятность отсрочки начала диализа у до-диализных пациентов с ХБП С5, принимавших фебуксостат или аллопуринол

По сравнению с аллопуринолом, фебуксостат ассоциируется с 35% снижением риска начала диализной терапии у пациентов с до-диализной стадией ХБП С5 без ущерба для выживаемости



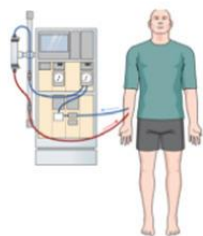


# РКИ

## Влияние терапии аллопуринолом в течение 12 мес. на ИММЛЖ у пациентов на программном гемодиализе

### Effect of Allopurinol on Left Ventricular Mass Index in Hemodialysis Patients – A Randomized Controlled Trial

#### STUDY POPULATION



- 96 patients**
- On HD >3 months
  - Aged over 18 years
  - Not taking allopurinol

#### METHODS

**Baseline Cardiac MRI (80 patients)**



- Double Blind Randomization**
- Allopurinol 300mg or placebo
  - Taken after dialysis
  - 1 year of therapy



**Follow up Cardiac MRI (53 patients)**



#### RESULTS

**Assessment of change in LVMI (g/m<sup>2</sup>)**

**Placebo (25 participants)**  
+3.6 ± 10.4



**Allopurinol (28 participants)**  
+1.6 ± 11.0

p = 0.489

**Заключение :**



Прием аллопуринола не способствовал регрессу ИММЛЖ по сравнению с плацебо

# J-Shaped Mortality Relationship for Uric Acid in CKD

Mohamed E. Suliman MD, PhD, Richard J. Johnson MD, PhD, Elvia García-López MD, A. Rashid Qureshi MD, PhD, Hadi Molinaei MD, Juan Jesús Carrero PhD, Olof Heimbürger MD, PhD, Peter Bárány MD, PhD, Jonas Axelsson MD, PhD, Bengt Lindholm MD, PhD, Peter Stenvinkel MD, PhD  

- Изучали ассоциацию между уровнем МК и смертностью от всех причин у пациентов с терминальной ХБП
- Исследовали 294 пациента с ХБП С5Д (185 мужчин; возраст  $53 \pm 12$  лет), начавших ЗПТ с медианой СКФ 6,4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (от 0,8 до 14,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)
- Выживаемость определялась со дня начала наблюдения и в течение среднего периода в 27 месяцев (от 3 до 72 мес.)
- За время наблюдения умерли 94 пациента

# J-Shaped Mortality Relationship for Uric Acid in CKD

Mohamed E. Suliman MD, PhD, Richard J. Johnson MD, PhD, Elvia García-López MD, A. Rashid Qureshi MD, PhD, Hadi Molinaei MD, Juan Jesús Carrero PhD, Olof Heimbürger MD, PhD, Peter Bárány MD, PhD, Jonas Axelsson MD, PhD, Bengt Lindholm MD, PhD, Peter Stenvinkel MD, PhD  

- Установлена «J-образная» ассоциация между уровнем МК и летальностью – ОШ = 1,96. (ДИ 1,10-3,48; P = 0,02) для высокого квартиля и 1,42 (ДИ 0,76 -2,66; P = не значимо) для нижнего квартиля у диализных пациентов (ХБП С5Д)



# Клинические рекомендации по ведению пациентов с подагрой (ACR, 2020 г.)

## Показания к фармакологической уратснижающей терапии (УСТ)

- **Настоятельно рекомендуется** начинать УСТ больным подагрой с  $\geq 1$  подкожным тофусом, рентгенологическими признаками подагрического поражения (любой степени) или частыми обострениями подагры ( $\geq 2$  в год).
- УСТ **может быть** рекомендована (условно) для пациентов, у которых ранее наблюдалось  $> 1$  обострения, но рецидивы были нечастые
- УСТ не рекомендуется начинать (условно) у пациентов с первым приступом подагры ;

## Тем не менее,

- УСТ рекомендуется для пациентов:
  - с сопутствующей ХБП С3 и выше
  - концентрацией уратов в сыворотке  $>535$  мкмоль/л
  - уролитиазом

# Клинические рекомендации по подагре (ACR, 2020 г.)

Доклад Есаяна А.М..

## Выбор начальной УСТ для пациентов с подагрой

- настоятельно рекомендуется **лечение аллопуринолом** в качестве предпочтительного препарата **первой линии** по сравнению со всеми другими для всех пациентов, **в том числе с ХБП С3 и выше**
- Настоятельно рекомендуется выбор **аллопуринола или фебуксостата** вместо **пробенецида** для пациентов с ХБП С3 и выше
- Настоятельно рекомендуется начинать лечение с:
  - низких доз аллопуринола ( $\leq 100$  мг/сут — у пациентов с ХБП С3 и выше)
  - фебуксостата ( $\leq 40$  мг/сут) — с последующим титрованием дозы

Доклад Есаяна А.М..

**Благодарю за внимание!**