

# Уратснижающая терапия у больных диабетической нефропатией

С.В. Попов, Н.В. Стуров, Т.Фрейре Да Сильва,  
А.Бериша, И.Котидис  
РУДН, Москва

Повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови широко распространено у пациентов с хронической болезнью почек и является независимым предиктором развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. В статье представлены результаты некоторых исследований взаимосвязи уровня сывороточной мочевой кислоты с риском прогрессирования диабетической нефропатии. Согласно результатам одного из исследований, умеренная гиперурикемия оказалась ассоциированной с развитием хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа, а повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови обуславливал примерно двукратное увеличение риска диабетической нефропатии. В последнее время для улучшения почечной функции обсуждается возможность применения уратснижающих препаратов у пациентов с диабетической нефропатией и гиперурикемией. В статье продемонстрированы результаты исследования эффективности ингибитора ксантиноксидазы фебуксостата у данной категории пациентов. По результатам проведенного исследования, была установлена возможность замедления прогрессирования хронической болезни почек за счет снижения уровня мочевой кислоты при терапии этим препаратом пациентов с сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая нефропатия, гиперурикемия, уратснижающая терапия, фебуксостат.

## Urate-Lowering Treatment in Patients with Diabetic Nephropathy

S.V. Popov, N.V. Sturov, T. Freire Da Silva,  
A. Berisha, I. Kotidis  
RUDN University, Moscow

Elevated serum uric acid levels are common in patients with chronic kidney disease and are an independent predictor of type 2 diabetes and cardiovascular complications. The article presents the results of some studies of the relationship of serum uric acid with the risk of progression of diabetic nephropathy. According to the results of one of the studies, mild hyperuricemia was associated with the development of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus, and elevated serum uric acid levels caused about a twofold increase in the risk of diabetic nephropathy. Recently, to improve renal function, the possibility of using urate-lowering drugs in patients with diabetic nephropathy and hyperuricemia has been discussed. The article demonstrates the results of the study of the effectiveness of the xanthine oxidase

inhibitor – febuxostat in this category of patients. According to the results of the study, the possibility of slowing the progression of chronic kidney disease by reducing the level of uric acid in the treatment of patients with diabetes with this drug was established.

**Keywords:** diabetes mellitus, diabetic nephropathy, hyperuricemia, urate-lowering therapy, febuxostat.

### Введение

Сахарный диабет является одной из ведущих причин хронической болезни почек (ХБП) [1]. Примерно у 40% пациентов с сахарным диабетом развивается диабетическая нефропатия, приводящая к альбуминурии и снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которые являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых осложнений [2, 3]. Число пациентов с повышением уровня мочевой кислоты в сыворотке крови в последние десятилетия увеличивается, особенно в азиатских странах [4]. В настоящее время определено, что гиперурикемия ассоциирована с развитием и прогрессированием метаболических, почечных и сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию, инсульт и ишемическую болезнь сердца [5]. Гиперурикемия широко распространена у пациентов с ХБП и является независимым предиктором как развития сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), так и сердечно-сосудистых осложнений [6]. Гиперурикемия также является общепризнанным фактором риска прогрессирования почечной дисфункции и развития ХБП [7]. Гиперурикемия обуславливает вазоконстрикцию при активировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также эндотелиальную дисфункцию, интерстициальное воспаление и процесс фиброза в почечной ткани [8].

Несмотря на имеющиеся данные о взаимосвязи гиперурикемии и ХБП, необходимость лечения бессимптомного повышения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у таких пациентов окончательно не доказана и продолжает оставаться предметом дискуссий, в том числе и при диабетической нефропатии. Изучение возможностей коррекции гиперурикемии, относящейся к модифицируемым факторам риска почечных осложнений у больных сахарным диабетом, актуально и необходимо прежде всего для разработки более эффективных стратегий их профилактики.

### Взаимосвязь сывороточного уровня мочевой кислоты с риском развития диабетической нефропатии

Изучению взаимосвязи уровней сывороточной мочевой кислоты с риском развития и прогрессирования диабетической нефропатии были посвящены ряд исследований. G. Zorppini и соавт. в продольном исследовании оценили роль сывороточной мочевой кислоты в развитии ХБП у пациентов с СД 2 типа [9]. В поперечных (кросс-секционных) исследованиях также сообщалось о связи между гиперурикемией и снижением СКФ и/или альбуминурии, при этом у некоторых из них оказались противоречивые результаты [10, 11]. Между тем, роль сывороточного уровня мочевой кислоты как независимого предиктора прогрессии после установления диабетической нефропатии остается до конца неопределенной [12]. Y. Miao и соавт. в проведенном анализе 1342 пациентов с СД 2 типа и альбуминурией, участвовавших в исследовании RENAAL, обнаружили, что риск неблагоприятных почечных исходов оказался сниженным на 6% для каждого уменьшения сывороточного уровня мочевой кислоты на 0,5 мг/дл в течение первых 6 мес. лечения [13].

S.De Cosmo и соавт. провели наблюдательное исследование для изучения взаимосвязи между уровнями мочевой кислоты и развитием ХБП у пациентов с СД 2 типа у большой когорты пациентов с исходно сохранной почечной функцией [14]. В этом продольном исследовании принимали участие пациенты с СД 2 типа из базы данных сети Итальянской ассоциации клинических диабетологов. Из 62 830 пациентов, посещавших диабетические центры, в период с 1 января 2004 г. по 30 июня 2008 г., анализировали данные пациентов с исходными значениями СКФ  $\geq 60$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$  и альбуминурией в пределах нормальных значений ( $n=20\,142$ ). Экскрецию альбумина с мочой, СКФ и уровни мочевой кислоты в сыворотке удалось проанализировать у 13 964 пациентов. Исследователи оценили связь сывороточных квинтилей мочевой кислоты с появлением признаков ХБП с помощью модели полиномиальной логистической регрессии и определили отношения относительного риска для расчетной СКФ  $<60$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ , альбуминурии и их комбинации через 4 года. Через этот период времени наблюдения у 1109 (7,9%) пациентов отмечена СКФ  $<60$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$  с нормоальбуминурией, у 1968 (14,1%) зарегистрирована альбуминурия с СКФ  $\geq 60$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$  и у 286 (2,0%) – альбуминурия с СКФ  $<60$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ . Частота расчетной СКФ  $<60$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$  увеличилась параллельно с квинтилями мочевой кислоты: по сравнению с наименьшим квинтилем отношения относительного риска оказались 1,46 (95% доверительный интервал (ДИ), 1,14–1,88;  $p=0,003$ ), 1,44 (95% ДИ 1,11–1,87;  $p=0,006$ ), 1,95 (95% ДИ 1,48–2,58;  $p<0,001$ ) и 2,61 (95% ДИ 1,98–3,42;  $p<0,001$ ) для второго, третьего, четвертого и пятого квинтиля, соответственно. Сывороточная мочевая кислота достоверно ассоциировалась с альбуминурией только при расчетной СКФ  $<60$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ . Таким образом, исследователи установили, что уровень мочевой кислоты в сыворотке крови является существенным независимым предиктором снижения расчетной СКФ  $<60$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$  в большой группе пациентов с СД 2 типа. В течение 4-летнего периода наблюдения сывороточные уровни мочевой кислоты в верхнем квинтиле, специфичном для пола, обусловили больший риск снижения СКФ  $<60$  мл/мин только на  $1,73 \text{ м}^2$  (отношение шансов 2,6) и в сочетании с альбуминурией (отношение шансов 1,5) по сравнению с самым низким квинтилем. Взаимосвязь исходных значений мочевой кислоты в сыворотке крови с последующим развитием почечного повреждения оказалась наиболее существенной в отношении расчетной СКФ *de novo*  $<60$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ , даже после корректировки для таких факторов, как артериальное давление, индекс массы тела, гликометаболический контроль и липидный профиль. За исключением пациентов с относительно короткой продолжительностью заболевания, роль уровней мочевой кислоты в сыворотке крови, как независимого фактора риска развития ХБП, была очевидна во всех подгруппах пациентов. Определено, что существенная взаимосвязь сывороточных уровней мочевой кислоты с последующим развитием альбуминурии была обнаружена только у пациентов с наивысшим квинтилем мочевой кислоты. Результаты проведенного исследования позволили сделать вывод о том, что умеренная гиперурикемия ассоциирована с развитием ХБП у пациентов с СД 2 типа, а повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови обуславливает почти двукратное увеличение риска диабетической нефропатии.

Умеренная гиперурикемия достаточно часто встречается у пациентов с ХБП с инсулинорезистент-

ностью, артериальной гипертензией ренального генеза, а также при прогрессирующем нарушении экскреции мочевой кислоты со снижением СКФ [14]. Ранее были опубликованы результаты исследований, свидетельствующие о возможности нефропротекции и улучшения почечной функции при снижении сывороточного уровня мочевой кислоты у мышей с СД 2 типа [15]. Однако до настоящего времени проведено небольшое количество исследований, посвященных влиянию фармакологического снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови на течение диабетической нефропатии у людей [16]. Анализ результатов таких исследований, возможно позволит определить стратегии предотвращения и замедления темпа повреждения почек у пациентов с СД 2 типа с использованием уратснижающей терапии.

В связи с вышеизложенным, особый интерес представляют исследования влияния уратснижающей терапии на СКФ, протеинурию у пациентов с гиперурикемией на фоне диабетической нефропатии.

### Исследование влияния уратснижающей терапии на почечную функцию пациентов с диабетической нефропатией

Установлено, что для предотвращения ухудшения и восстановления почечной функции у пациентов с гиперурикемией при ряде заболеваний успешно применяют уратснижающие препараты, которые нормализуют уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. К наиболее изученным препаратам данной группы относят ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол и фебуксостат).

В настоящее время особый интерес представляют исследования эффективности ингибитора ксантиноксидазы фебуксостата, успешно применяющегося у пациентов с ХБП вследствие его преимущественной печеночной элиминации, не требующего коррекции дозы при легкой и умеренной почечной недостаточности. Исследование эффективности фебуксостата у пациентов с диабетической нефропатией было проведено M.N.A.Mukri и соавт. [17]. В этом проспективном открытом рандомизированном исследовании принимали участие пациенты с ХБП 3- и 4-й стадии с диабетической нефропатией и бессимптомной гиперурикемией. Пациенты были рандомизированы в 2 группы и находились под наблюдением в течение 6 мес. Больные основной группы получали фебуксостат по 40 мг/сут, а пациенты из контрольной группы не принимали уратснижающих препаратов. Ранее назначенная пациентам терапия сахарного диабета, артериальной гипертензии и дислипидемии была продолжена в ходе исследования. Анализы крови и мочи проводили в начале исследования, а также через 3 и 6 мес. При анализе результатов исследования оказалось, что СКФ в группе пациентов, принимавших фебуксостат, стабилизировалась через 6 мес. без значительного снижения [26,2 (интерквартильный интервал 14,30) при исходном уровне до 26,3 (интерквартильный интервал 15,2) мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ ]. При этом наблюдали значительное снижение СКФ в группе без лечения – с 28,2 (интерквартильный интервал 17,9) до 27,6 (интерквартильный интервал 19,3) мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$  ( $p<0,01$ ). Уровень протеинурии не изменился в обеих группах. Самым распространенным нежелательным явлением оказалась боль в суставах.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что терапия фебуксостатом пациентов с ХБП, диабетической нефропатией и бессимптомной гиперурикемией привела к снижению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и предотвращала сни-

жение расчетной СКФ. Однако разница в СКФ не оказалась статистически значимой между исследованными группами. Кроме того, применение фебуксостата не привело к уменьшению уровня протеинурии.

Рядом исследований установлено, что повышенный уровень гликозилированного гемоглобина является одним из факторов риска снижения расчетной СКФ и прогрессирования ХБП у пациентов с диабетической нефропатией [18]. В проведенном M.N.A.Mukri и соавт. исследовании базовый уровень гликозилированного гемоглобина был выше в группе пациентов, получавших фебуксостат. Необходимо отметить, что при завершении исследования было отмечено его увеличение, по сравнению с группой пациентов, не получавших данный препарат. Уровень гликозилированного гемоглобина повысился у пациентов, принимавших фебуксостат, с  $7,2 \pm 0,5\%$  в начале исследования до  $7,6 \pm 1,4$  через 6 мес. (значение  $p < 0,04$ ), а в контрольной группе – значительного изменения данного показателя не отмечено. Исследователи предположили, что это могло быть связано с произошедшими изменениями в питании (погрешности в диете) пациентов из-за их осведомленности о проводимой медикаментозной терапии. Несмотря на повышение уровня гликозилированного гемоглобина и неизменный уровень протеинурии, расчетная СКФ не уменьшалась в группе пациентов, принимавших фебуксостат. Исходя из этого, исследователи предположили, что нефропротективный эффект фебуксостата не связан с гликемическим контролем и протеинурией. Данный эффект, по их мнению, может быть обусловлен значительным снижением уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, что привело к уменьшению продукции провоспалительных маркеров и меньшей активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [17].

Таким образом, в настоящее время получены данные о возможности замедления прогрессирования диабетической нефропатии за счет снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови при применении уратснижающего препарата.

## Заключение

Гиперурикемия является известным фактором риска прогрессирования почечной дисфункции и развития ХБП. По результатам ряда исследований, установлено, что умеренная гиперурикемия ассоциирована с прогрессированием ХБП и у больных СД 2 типа. В настоящее время продолжает оставаться актуальным исследование возможности коррекции гиперурикемии, являющейся модифицируемым фактором риска диабетической нефропатии. Результаты недавно проведенного проспективного открытого рандомизированного исследования у пациентов с ХБП 3- и 4-й стадии с диабетической нефропатией и бессимптомной гиперурикемией свидетельствуют о том, что применение уратснижающей терапии у таких пациентов может улучшить почечную функцию и замедлить прогрессирование ХБП. Проведение в будущем широкомасштабных клинических исследований эффективности уратснижающей терапии и оценка их результатов могут привести к изменениям лечебных стратегий у пациентов с ХБП на фоне сахарного диабета.

## Литература

1. The US Renal Data System: USRDS 2014 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the U.S. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2014.
2. Adler A.I., Stevens R.J., Manley S.E., Bilous R.W., Cull C.A., Holman R.R., UKPDS Group : Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003; 63: 225–232.
3. Ninomiya T., Perkovic V., de Galan B.E., Zoungas S., Pillai A., Jardine M., Patel A., Cass A., Neal B., Poulter N., Mogensen C.E., Cooper M., Marre M., Williams B., Hamet P., Mancia G., Woodward M., Macmahon S., Chalmers J., ADVANCE Collaborative Group : Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 1813–1821.
4. Smith E.M.L. Global prevalence of hyperuricemia: A systematic review of population-based epidemiological studies [abstract] 2015. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/global-prevalence-of-hyperuricemia-a-systematic-review-of-population-based-epidemiological-studies/>.
5. Sharaf El Din U.A.A., Salem M.M., Abdulazim D.O. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res.* 2017; 8: 537–548.
6. Johnson R.J., Nakagawa T., Sanchez-Lozada L.G., Shafiq M., Sundaram S., Le M., Ishimoto T., Sautin Y.Y., Lanaspa M.A.: Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013; 62: 3307–3315.
7. Mende C. Management of chronic kidney disease: The relationship between serum uric acid and development of nephropathy. *Adv Ther.* 2015; 32: 1177–1191.
8. Feig D.I., Kang D.H., Johnson R.J. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2008; 359:1811–1821. doi: 10.1056/NEJMr0800885.
9. Zoppini G., Targher G., Chonchol M., Ortalda V., Abaterusso C., Pichiri I., Negri C., Bonora E. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. *Diabetes Care.* 2012; 35: 99–104.
10. Suzuki K., Konta T., Kudo K., Sato H., Ikeda A., Ichikawa K., Ueno Y., Kato T., Kayama T., Kubota I. The association between serum uric acid and renal damage in a community-based population: the Takahata study. *Clin Exp Nephrol.* 2013; 17: 541–548.
11. Oh C.M., Park S.K., Ryou J.H. Serum uric acid level is associated with the development of microalbuminuria in Korean men. *Eur J Clin Invest.* 2014; 44: 4–12.
12. Johnson R.J., Nakagawa T., Jalal D., Sánchez-Lozada L.G., Kang D.H., Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: Which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 2221–2228.
13. Miao Y., Ottenbros S.A., Laverman G.D., Brenner B.M., Cooper M.E., Parving H.H., Grobbee D.E., Shahinfar S., de Zeeuw D., Lambers Heerspink H.J. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: A post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hypertension.* 2011; 58: 2–7.
14. De Cosmo S., Viazi F., Pacilli A., Giorda C., Ceriello A., Gentile S., Russo G., Rossi M.C., Nicolucci A., Guida P., Feig D., Johnson R.J., Pontremoli R.; AMD-Annals Study Group. Serum Uric Acid and Risk of CKD in Type 2 Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Nov 6; 10 (11): 1921–1929. doi: 10.2215/CJN.03140315.
15. Kosugi T., Nakayama T., Heinig M., Zhang L., Yuzawa Y., Sanchez-Lozada L.G., Roncal C., Johnson R.J., Nakagawa T. Effect of lowering uric acid on renal disease in the type 2 diabetic db/db mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009; 297: F481–F488.
16. Goicoechea M., Garcia de Vinuesa S., Verdalles U., Verde E., Macias N., Santos A., Pérez de Jose A., Cedeño S., Linares T., Luño J. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: Long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2015; 65: 543–549.
17. Mukri M.N.A., Kong W.Y., Mustafar R., Shaharir S.S., Shah S.A., Abdul Gafor A.H., Mohd R., Abdul Cader R., Kamaruzaman L. Role of febusostat in retarding progression of diabetic kidney disease with asymptomatic hyperuricemia: A 6-months open-label, randomized controlled trial. *EXCLI J.* 2018 Jun 13; 17: 563–575. doi: 10.17179/excli2018-1256.
18. Rossing K., Christensen P.K., Hovind P., Tarnow L., Rossing P., Parving H.-H. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int.* 2004; 66: 1596–1605.

## Сведения об авторах:

**Попов Сергей Витальевич** – д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики медицинского института РУДН, Москва

**Стуров Николай Владимирович** – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей врачебной практики медицинского института РУДН, Москва

**Фрейре Да Сильва Тиаго** – ассистент кафедры общей врачебной практики медицинского института РУДН, Москва

**Бериша Адонис** – ассистент кафедры общей врачебной практики медицинского института РУДН, Москва

**Котидис Иоаннис** – ассистент кафедры общей врачебной практики медицинского института РУДН, Москва