

Симпозіуми представлені для підготовки перед їх проходженням в он-лайн режимах на сайтах: www.mif-ua.com або www.nephrology.kiev.ua.

Зареєструвавшись на вибраному вами сайті в режимі он-лайн, ви відповідаєте на запитання симпозіуму. Вам надаються можливі спроби для того, щоб набрати 90 % правильних відповідей. Після проходження симпозіуму ви отримуєте 0,4 бала, що підтверджується відповідним сертифікатом (www.mif-ua.com — для ДонНМУ ім. М. Горького, www.nephrology.kiev.ua — для НМАПО ім. П.Л. Шупика). Сертифікат можна самостійно безкоштовно роздрукувати з сайта або замовити через сайт у магазинах медкниги «Буквамед».

СИМПОЗІУМ «УРАТНА НЕФРОПАТІЯ ТА ОСНОВНІ ПІДХОДИ ДО ЇЇ ЛІКУВАННЯ»

Проводять: кафедра нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

Рекомендований: нефрологам, сімейним лікарям, терапевтам.

ТАРАН О.І.

Кафедра нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ

УРАТНА НЕФРОПАТІЯ ТА ОСНОВНІ ПІДХОДИ ДО ЇЇ ЛІКУВАННЯ

Ураження переважно ниркових каналців та інтерстицію сечовою кислотою та її солями призводить до розвитку уратної (подагричної) нефропатії (УН). Поширеність гіперурикемії значно перевищує таку типової суглобової форми подагри. За даними М.О. Мухіна (2006), підвищення сироваткового рівня сечової кислоти реєструється у 20 % дорослого населення, у деяких народностей (Філіппіни, інші острови Океанії) її частота досягла 40 % від загальної популяції. На теренах СНД існують дані щодо поширення гіперурикемії в деяких регіонах. Так, людей із первинною гіперурикемією в м. Одесі налічується 20,6 % від загальної кількості жителів міста; 26,2 % населення мають гіперурикемію у м. Вільнюсі (Литва). Істинна поширеність УН до сьогодні не визначена, оскільки це захворювання може тривалий час залишатися нерозпізнаним. Частота захворюваності залежить найбільше від кліматичного регіону (у країнах із сухим та жарким кліматом частота уратного нефролітіазу значно вища: США — 5 %, Ізраїль — 75 %) [2]. За останнє десятиріччя невпинно зростає захворюваність на подагру, реєструється збільшення порушень обміну сечової кислоти на тлі цукрового

діабету II типу, інсулінорезистентності, гіпер- та дисліпідемії [3, 4]. Подагра відноситься до ревматичних захворювань, зустрічається в 1–2 % населення планети; становить 0,01–0,3 % від загальної захворюваності. В Україні цей показник — 0,26 %. Первинна гіперурикемія визначається при скринінговому обстеженні хворих із деякими типами гломерулонефриту, оксалатною кристалурією; серцево-судинними хворобами. Складається враження, що уратна нефропатія діагностується майже у 75–80 % хворих на подагру та 55–57 % пацієнтів із первинною гіперурикемією. За даними О.В. Синяченка (2004), морфологічні дослідження біоптатів нирок виявляють зміни каналців та інтерстицію, клубочків та судин у всіх без винятку пацієнтів уже на етапі першої суглобової атаки.

Генетика

Наявність первинної гіперурикемії та розвиток подагри, інші ураження нирок при порушенні обміну сечової кислоти генетично детерміновані та мають, за деякими даними, регіональне поширення. У хворих найчастіше спостерігається генетична детермінованість порушеного об-

міну сечової кислоти, що обумовлено мутацією гена урикази, що супроводжується зниженням метаболізму сечової кислоти або гіперпродукцією сечової кислоти. Синдром Леша — Ніхана — це хвороба, обумовлена мутацією гена, що кодує фермент гіпоксантин-гуанін-фосфорибозил-трансферазу. Суглобова подагра та сечокам'яна хвороба виникають в осіб із генетично детермінованою підвищеною активністю фосфорибозил-трансферази. Деякі генетичні дефекти з розвитком гіперурикемії зустрічаються дуже рідко (глікогенез I типу, синдром Дауна).

Вважають, що є й інші варіанти мутацій генів, які кодують ферменти, що беруть участь в обміні пуринів і пірамідинів, але частіше вони зустрічаються в рецесивних формах і мають клінічне значення тільки при дії екзогенних факторів, які сприяють гіперурикемії (ожиріння, алкоголь, малі фізичні навантаження, запори тощо).

М.О. Мухін (2006) наводить приклад гіпотези про те, що схильність до гіперурикемії є своєрідною платнею за розвиток людини як виду. Вважають, що на ранніх етапах вид людини формувався в умовах нестачі харчової солі (у період палеоліту її вживання не перевищувало 1,9 г/добу). Для підтримки системного артеріального тиску, достатнього для ефективної тканинної перфузії, формувались інші механізми розвитку гіпертензивних реакцій — схильність до накопичення сечової кислоти, до чого призводить закріплена в генотипі людини мутація гена урикази. Підвищення вживання харчової солі призвело до втрати гіперурикемією свого адаптивного значення.

Вигляд хворого з порушенням обміну сечової кислоти

Висока частота гіперурикемії часто супроводжується абдомінальним ожирінням й артеріальною гіпертензією. Механізм формування взаємозв'язку цих станів частково забезпечується інсулінорезистентністю. З експериментальних робіт відомо, що сечова кислота здатна безпосередньо блокувати секрецію інсуліну β -клітинами острівків Лангерганса підшлункової залози, але частково запобігаючи гіперінсулінемії, гіперурикемія сама індукує ушкодження тканин-мішеней (судинна стінка, ниркова паренхіма, міокард). У пацієнтів із гіперурикемією в 1,5 раза частіше розвивається артеріальна гіпертензія, що, імовірно, пов'язано з ураженням нирок за типом тубулоінтерстиціального нефриту.

Гіперурикемія асоціюється з ростом концентрації тригліцеридів та зменшенням умісту ліпопротеїдів високої щільності, цукровим діабетом II типу, що може спричиняти серцево-судинні ускладнення в пацієнтів із порушенням обміну сечової кислоти.

Уратна нефропатія (хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит)

Це найбільш поширена форма ураження нирок при подагрі (первинній гіперурикемії). До менш поширених відносять гостру обструктивну уратну нефропатію та амілоїдоз нирок. Нечасто зустрічається гломерулонефрит, переважно мезангіопроліферативний із сечовим синдромом, еволюція якого закінчується хронічною нирковою недостатністю, та мезангіокапілярний, що перебігає з нефротичним синдромом, швидким формуванням синдрому артеріальної гіпертензії та прогресуючим зниженням функції нирок. Уратна сечокам'яна хвороба спостерігається в 5–80 % пацієнтів.

Подагра (первинна гіперурикемія) — метаболічне захворювання, пов'язане з порушенням обміну сечової кислоти. У її патогенезі має значення:

- порушення синтезу фосфорибозил-пірофосфату, аденілфосфорибозил-трансферази, глюкозо-6-фосфатази та ін.;
- дефіцит або відсутність гіпоксантин-гуанін-фосфорибозил-трансферази;
- порушення ферментних систем нирок, що відповідають за екскрецію сечової кислоти.

Поєднання усіх трьох факторів — Х-зв'язаний автономно-рецесивний шлях передачі; першого та третього — Х-зв'язаний автономно-домінантний шлях передачі.

Обмінний фонд сечової кислоти в нормі становить близько 1000–2000 мг, при подагрі він збільшується до 2000–4000 мг. Гіперурикемією в чоловіків вважається вміст сечової кислоти в сироватці крові $> 0,420$ ммоль/л; у жінок — $> 0,360$ ммоль/л, гіперурикозурією — втрата сечової кислоти $> 4,5$ ммоль/л за добу.

Найбільше значення в популяції має хронічний уратний тубулоінтерстиціальний нефрит, розвиток якого пов'язаний із пошкоджуючим впливом сечової кислоти на структури канальців й інтерстицію при підвищенні урикозурії та транзиторній гіперурикемії задовго до появи ураження суглобів (табл. 1).

Таким чином, при уратній нефропатії в патологічний процес втягуються усі структури нефрона й розвивається необоротне погіршення функціонального стану нирок, що й визначає прогноз захворювання.

Діагностика

Рання діагностика уратної нефропатії у зв'язку з низькою специфічністю симптомів тривалий час залишається утрудненою, захворювання часто розпізнається вже на стадії хронічної ниркової недостатності. Розвиток та формування уратного тубулоінтерстиціального нефриту, імовірно, розпочинається в період гіперурикозурії, коли рівень сечової кислоти в крові залишається нор-

Таблиця 1. Механізми пошкоджуючої дії сечової кислоти на ниркову паренхіму (адаптація за Мухіним М.О., 2006)

Структура ниркової тканини	Патологічний процес
Тубулоінтерстиціальна	Експресія прозапальних хемокинів (MCP-1 — моноцитарний хемоатрактантний протеїн типу 1) з активацією резидентних макрофагів та залученням моноцитів Експресія ендотеліну-1 з формуванням стійкої гіпоксії Депресія процесів локального ниркового фібринолізу (пригнічення активності урокінази)
Гломерулярний ендотелій	Зниження утворення NO з подальшим розладом вазодилатації Індукція експресії й секреції ангіотензину II з подальшою внутрішньоклубочковою гіпертензією та профібриногенної дії ферменту
Мезангіальні клітини	Активация проліферації та їх трансформації в клітини з ознаками макрофагів та фібробластів
Гладком'язові клітини внутрішньониркових судин	Індукція проліферації

мальним, а артеріальна гіпертензія не виражена та має кризовий перебіг.

Вважають, що одним із перших симптомів уратного тубулоінтерстиціального нефриту є формування системної артеріальної гіпертензії, яку часто сприймають як есенціальну, а появу ниркової недостатності — як прояв первинного нефросклерозу.

До ранніх лабораторних ознак розвитку УН відносять визначення екскреції канальцевого білка (β_2 -мікроглобулін) та сечової активності N-ацетил- β -D-глюкозоамідази (НАГ). Зниження активності НАГ є ознакою ураження канальців й інтерстицію. У період зменшення глюкозурії АГ набуває стійкого характеру і для неї характерним є несприятливі типи 24-годинного профілю артеріального тиску — максимальне підвищення АТ у нічні години та відсутність нічного зниження АТ (night-peaker — non-dipper) [2].

Порушення обміну сечової кислоти виявляється в поєднанні з інсулінорезистентністю, цукровим діабетом II типу, ожирінням, порушенням ліпідного обміну (гіпертригліцеридемія) як на тлі суглобової подагри, так і в пацієнтів без нападів подагричного артриту. У діагностиці УН має значення ретельне вивчення сімейного анамнезу та виявлення спадковості щодо подагри, ШКФ, АГ, ЦД II типу, серцево-судинних захворювань (гострий інфаркт міокарда, інсульт). Алгоритм діагностичних заходів при подагрії (первинній гіперурикемії) включає:

— загальний аналіз крові, що може виявити анемію та збільшення еритроцитів, тромбоцитів та гематокриту при ожирінні;

— біохімічний аналіз крові з визначенням рівня креатиніну, сечової кислоти, електролітів крові; загального білка, ліпідного профілю, глюкози, печінкових трансаміназ, лужної фосфатази та гаммаглутамінтранспептидази; заліза крові;

— загальний аналіз сечі з виявленням сечового синдрому, уратної кристалурії; визначення до-

бової втрати сечової кислоти, функціонального стану нирок (розрахункова, проба Реберга тощо);

— пробу Зимницького — визначення стану концентраційної функції нирок (її порушення — рання ознака УН);

— візуалізуючі інструментальні методи дослідження: УЗД нирок і органів черевної порожнини для виявлення уролітіазу, кіст нирок; у пацієнтів з ожирінням — стеатоз печінки і/або підшлункової залози; ЕКГ-зміни, характерні для АГ; ЕхоКГ — виявлення гіпертрофії міокарда;

— можливе автоматичне добове моніторування рівня АГ.

Клініка

Ретельний аналіз перебігу цього ураження нирок дозволяє виділити такі стадії розвитку та клінічних проявів хвороби:

I стадія — мінімальний або помірний сечовий синдром (протеїнурія менше 1 г/л, поодинокі еритроцити, у сечі може бути невелика кількість уратів). Функція нирок у цей період нормальна, визначається гіперурикемія і/або глюкозурія.

II стадія — поява ніктурії, мікрогематурії або короткочасних епізодів макрогематурії. Зниження концентраційної функції нирок без збільшення креатиніну в крові. АГ набуває стійкого характеру та складно контролюється навіть при комбінованому лікуванні. Зменшення екскреції сечової кислоти та стійке підвищення її вмісту в крові свідчить про виражені ураження канальців та інтерстицію.

III стадія — еволюція хронічної ниркової недостатності (ХНН) із середньою тривалістю близько 5 років. Тривалість захворювання до початку ХНН — від 3 до 30 років.

Доведеним фактом є визнання гіперурикемії як самостійного фактора ризику серцево-судинних ускладнень — хронічної серцевої недостатності, мозкових інсультів та інфаркту міокарда. Гіперурикемія сприяє значному погіршенню відповіді на антигіпертензивну терапію, та ризик серцево-судинних ускладнень залишається

високим навіть тоді, коли вдається нормалізувати артеріальний тиск (Моїсєєв В.С. із співавт., 2003) [2]. Гіперурикемія індукує генералізовану дисфункцію ендотелію, ендотелій-залежну вазодилатацію, обумовлену втратою ендотелієм чутливості до ендогенних вазодилаторів (ацетилхолін). Відзначена оборотність цих процесів при призначенні алопуринолу.

Скринінгу на уратний дисметаболізм у першу чергу підлягають:

- особи, які мають родичів із клінічними проявами порушень обміну сечової кислоти;
- особи з метаболічним синдромом;
- хворі, які постійно приймають тіазидні та петльові діуретики;
- хворі, які постійно приймають нестероїдні протизапальні препарати;
- пацієнти із хворобами крові, пухлинами, псоріазом;
- молоді пацієнти з високою і/або резистентною до лікування артеріальною гіпертензією;
- особи з уратною або змішаною уратно-оксалатною кристалурією; у практиці нефролога — пацієнти з хронічною хворобою нирок та тлі гломерулонефриту.

Лікування

Лікування УН розпочинається при рівні гіперурикемії 0,430–0,480 ммоль/л. Хворому призначається гіпожирова дієта з умістом пуринів не більше 300 мг/добу; фізіологічною квотою білка — 1 г/кг маси тіла/добу. Питний режим — 1,5–2,0 л рідини/добу, прийом лужних мінеральних вод; компоти з сухофруктів, вишні, брусниці, черешні, журавлини. На сьогодні споживання сухого вина, кави, бобових, деяких молочних продуктів не асоціюється з гіперурикемією, навіть вважається, що вони знижують ризик розвитку подагри. Дотримання дієти повинно супроводжуватися відмовою (або мінімізацією вживання) від алкогольних напоїв. Хворим необхідна модифікація способу життя — достатня фізична активність, нормалізація маси тіла, відмова від паління. Контроль за виконанням немедикаментозної терапії є дієвим засобом контролю порушень обміну сечової кислоти.

На сьогодні найпоширенішим у лікуванні гіперурикемії залишається застосування алопуринолу — інгібітора ксантину та подальшого

утворення сечової кислоти, що всмоктується в шлунково-кишковому тракті, метаболізується печінкою, а його метаболіт оксипуринол також справляє урикостатичний ефект. Дозу алопуринолу розраховують, спираючись на вихідний рівень ШКФ (табл. 2).

При лікуванні подагри (уратної нефропатії) необхідно знати, що алопуринол взаємодіє з іншими ліками. Має значення його здатність посилювати дію пероральних гіпоглікемічних препаратів; сполучатися із залізовмісними препаратами та сприяти відкладанню заліза в тканинах організму людини. Одночасний прийом тіазидних діуретиків (які повинні бути вилучені з терапії УН) зменшує нирковий кліренс алопуринолу та його активного метаболіту.

За матеріалами Medscape Education, 2012. Prof. N.L. Edwards [1], для лікування подагри (гіперурикемії) використовують фебукостат, що не зареєстрований в Україні, в дозах 40–120 (240) мг при нормальній або зниженій ШКФ. Початкова доза становить 40 мг, протягом 2 тижнів збільшується до 80 мг/добу. Якщо не досягається цільовий рівень сечової кислоти — до 120 мг протягом 2 тижнів. При зменшенні ШКФ нижче 30 мл/хв — 20–40 мг/добу. Має низьку частоту побічних ефектів. На тлі прийому алопуринолу або фебукостату необхідно проводити ренопротекторну терапію, що включає антигіпертензивні препарати з обов'язковим прийомом інгібіторів АПФ та без блокаторів рецепторів до АПІ; гіполіпідемічні препарати (статири). При ожирінні можливе призначення блокатора кишкової ліпази орлістату.

За умови розвитку УН небажані призначення петльових та тіазидних діуретиків; одночасний прийом алопуринолу та цитостатиків — антитаболітів, циклоспорину, амоксициліну, ампіциліну, відарабіну. Не призначають урикозуричні засоби з причини можливої кристалізації сечової кислоти в просвіті ниркових каналців та збільшення ризику уролітіазу та розвитку гострої УН. Не використовують для лікування УГ кортикостероїди та цитостатики.

Темпи прогресування УН незначні, але необоротне погіршення функціонального стану нирок спостерігається швидше в пацієнтів з іншими хронічними хворобами нирок (діабетична, гіпертензивна нефропатії).

Список літератури

1. Лечение подагры: мультидисциплинарный подход (по материалам Medscape Education, 2012. Prof. N.L. Edwards) // Почки. — 2012. — № 1. — С. 50–52.
2. Мухин Н.А. Избранные лекции по внутренним болезням. — М.: Литтерра, 2006. — С. 156–172.
3. Рациональная фармакотерапия в нефрологии. Руководство для практикующих врачей / Под ред. Н.А. Мухина, А.В. Козловской, Е.М. Шиловой). — М.: Литтерра, 2006. — С. 470–487.
4. Сняченко О.В. Подагрическая нефропатия и ее лечение // Мистецтво лікування. — 2004. — № 3(009). — С. 22–29.

Таблиця 2

ШКФ, мл/хв	Максимальна доза алопуринолу, мг/добу
> 80	300 і вище (при необхідності)
60–80	200
40–60	150
20–40	100
10–20	100 мг 1 раз на 2 доби
< 10	100 мг 1 раз на 3 доби