

УДК: 616.61-036.12-092:612.015.32

О.В. КАРПЕНКО¹, к. мед. н.; Т.Г. ОСТАШЕВСЬКА¹, к. мед. н.; Е.К. КРАСЬОК², к. мед. н.; В.Ф. КРОТ²¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ;²Київська міська клінічна лікарня №3/

Порушення пуринового обміну у хворих на хронічну хворобу нирок: шляхи корекції

Резюме

Гіперурикемія є лабораторним маркером подагри, метаболічного синдрому, що зустрічається при хронічних захворюваннях нирок та може бути наслідком прийому деяких лікарських засобів. Гіперурикемія відіграє значну роль у процесах атерогенезу, розвитку артеріальної гіпертензії, ураження нирок і суглобів. При ураженні нирок і наявності хронічної ниркової недостатності серед лікарських засобів перевага надається фебуксостату і лозартану.

Ключові слова: порушення пуринового обміну, гіперурикемія, хронічна хвороба нирок, подагра, атерогенез, лікування подагри

Підвищений рівень сечової кислоти у крові – гіперурикемія – є лабораторним маркером подагри, метаболічного синдрому, часто визначається у хворих на хронічну хворобу нирок, у пацієнтів, що приймають діуретики. Гіперурикемія часто визначається випадково при ретельному обстеженні як стаціонарного, так і амбулаторного пацієнта. Значний вплив на рівень сечової кислоти (СК) мають демографічні фактори: географічне розташування, раса, стать і вік. За даними різних досліджень гіперурикемія спостерігається у 2% дорослого населення США, 17% населення Франції, 7% Іспанії, 19,3% Росії [16, 24, 25]. В окремих областях України поширеність подагри сягає 400 і вище на 100 тисяч населення [1]. Найчастіше гіперурикемія зустрічається у представників негроїдної раси і у чоловіків. Низький рівень урикемії у жінок репродуктивного віку пояснюється впливом естрогенів на каналцеву екскрецію уратів, підвищення їх ниркового кліренсу. У дітей рівень СК завжди нижче, ніж у дорослих, але в пубертатний період він підвищується, досягаючи значень у дорослих. Зловживання алкоголем, порушення ниркових функцій і ожиріння також асоціюються з більш високим рівнем СК. Сечова кислота є кінцевим продуктом пуринового метаболізму, яка синтезується головним чином в селезінці, потім надходить до загального кровообігу, де тільки невеликий її відсоток зв'язується з білком. Екскретується СК нирками.

За сучасним визначенням подагра – це метаболічне захворювання з порушенням пуринового обміну, що супроводжується гіперурикемією та накопиченням СК в організмі, яке клінічно проявляється повторними нападами артриту та відкладанням уратів у тканинах. Термін «подагра» (від грец. *podos* та *agra*) означає «пастка для стопи». Клініку захворювання вперше описав Гіппократ у V столітті до Різдва Христового. Розрізняють первинну і вторинну подагру. Первинна подагра – самостійне захворювання, основою якого є генетичний дефект і/або гіпофункція ферментних систем нирок, які

беруть участь в обміні пуринів та регулюють виведення СК. Вторинна подагра є проявом інших захворювань або наслідком застосування лікарських засобів (сечогінні препарати, інгібітори АПФ, ацетилсаліцилова кислота, цитостатики, панкреатичні ензими). Найбільш частою причиною вторинної подагри є хронічна хвороба нирок (ХХН) з нирковою недостатністю, захворювання, які супроводжуються еритроцитозом (вади серця), захворювання крові (мієлолейкози), псоріаз. Розвитку подагри також сприяє надмірне харчування, одноманітна м'ясна їжа, вживання алкогольних напоїв (особливо пива, сухих виноградних вин), а також малорухливий спосіб життя.

Результати багатьох досліджень, проведених останнім часом [2, 5, 6, 14–17, 24, 25], свідчать про вплив гіперурикемії на розвиток та перебіг серцево-судинних захворювань. Виявлено, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), ішемічною хворобою серця, застійною серцевою недостатністю спостерігається більш високий рівень СК, ніж серед інших осіб популяції. Злоякісна гіпертензія також пов'язана зі значущим підвищенням рівня СК [25]. Крім традиційних факторів ризику розвитку серцево-судинних подій (вік, стать, АГ, цукровий діабет, сімейний анамнез, підвищений рівень холестерину – ХС), виділяють низку додаткових факторів ризику, на які важливо спрямовувати профілактичні заходи. До них відносяться показники мікроальбумінурії, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), показники гіперінсулінемії, С-реактивного білка (СРБ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ), гіперурикемії тощо [11, 13, 22, 23, 26]. Поєднання мікроальбумінурії зі зниженням ШКФ <60 мл/хв×1,73м² збільшує ризик розвитку серцево-судинних подій в 3,2 рази, серцево-судинної смертності – в 5,9 рази, ниркових судинних захворювань – у 22,2 рази [18].

Щодо інших нетрадиційних факторів ризику, таких як гіперінсулінемія, гіперурикемія, підвищення рівня СРБ, ХС ЛПДНГ, з'являється дедалі більше свідчень про їх негативний вплив на прогноз і стан

органів-мішеней [20]. Припускають, що існує декілька потенційних механізмів, завдяки яким гіперурикемія може відігравати патогенетичну роль у прогресуванні атеросклеротичного ураження судин. Очевидно, що підвищений рівень СК посилює оксигенацію ліпопротеїдів низької густини і сприяє ліпідній пероксигенації, що зумовлює збільшення продукції вільних кисневих радикалів [7, 12]. Оксидативний стрес і підвищення оксигенації ліпопротеїдів низької густини в стінці артерій може сприяти прогресуванню атеросклерозу. СК може впливати на процеси адгезії та агрегації тромбоцитів. Це зумовило існування гіпотези про те, що гіперурикемія підвищує ризик коронарного тромбозу у пацієнтів з наявним атеросклеротичним ураженням коронарних судин [16].

Вважають, що підвищення рівня СК сприяє пошкодженню ендотелію [8]. Ендотеліальна дисфункція, що проявляється зниженням ендотеліальної судинної релаксації в результаті дії NO, характерна для пацієнтів з цукровим діабетом і АГ та відіграє важливу роль у розвитку атеросклерозу. В ендотеліальних клітинах присутній ксантиноксид, який є генератором вільних кисневих радикалів. Вміст СК і ксантиноксиду вище в судинах, уражених атеросклерозом, ніж у здорових судинах, тому підвищення рівня СК може бути точним маркером біологічного феномену, тісно пов'язаного з прогресуванням атеросклеротичного пошкодження судин [5].

В результаті багатьох досліджень виявлено, що рівень СК пов'язаний з гіперліпідемією, а саме з гіпертригліцеридемією. Відмічено слабкий зв'язок між рівнем СК і ліпопротеїдами високої густини. Гіперурикемію пов'язують з групою факторів ризику, але припускають, що рівень СК паралельно з підвищенням рівня ліпопротеїдів низької густини може бути частиною синдрому інсулінорезистентності, який призводить до розвитку коронарних захворювань [9]. Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія можуть знижувати ниркову екскрецію СК незалежно від ожиріння та кліренсу креатиніну [26]. Ймовірно, інсулін збільшує канальцеву реабсорбцію натрію, що супроводжується збільшенням реабсорбції СК. Інсулінорезистентність пов'язує АГ, гіпертригліцеридемію та гіперурикемію. Однак СК пов'язана з тригліцеридами незалежно від рівня інсуліну натще та ожиріння. Отже, механізм, що лежить в основі даного зв'язку, лише частково належить до інсулінорезистентності та ожиріння [16, 19]. Механізм, що пояснює підвищення рівня СК у пацієнтів з АГ та ожирінням, поки повністю не з'ясовано. Припускається, що підвищення рівня СК у пацієнтів з АГ виникає внаслідок порушення ниркової екскреції, а саме – зменшення канальцевої секреції СК [17, 24]. Таке зниження секреції може бути пов'язано з підвищенням канальцевої реабсорбції натрію, індукованої інсуліном. Селективна інсулінорезистентність характерна для пацієнтів з АГ, а інсулін має сильний ефект щодо затримки натрію, який супроводжується зниженням ниркової екскреції СК. Внаслідок гіперінсулінемії підвищується активність симпатичної нервової системи, що може сприяти підвищенню рівня СК в крові. Думка про те, що гіперурикемія може бути показником інсулінорезистентності, підтвердилася результатами 8-річного дослідження, що доводить зв'язок між рівнем СК та інсулінорезистентністю [19]. Таким чином, гіперурикемія у пацієнтів з АГ може свідчити про наявність інсулінорезистентності, яка безумовно пов'язана з підвищенням ризику серцево-судинної патології.

Підвищений рівень СК, очевидно, пов'язаний також з нирковою судинною резистентністю і має зворотну залежність від

ниркового кровотоку. Рівень СК корелює з екскрецією альбумінів з сечею, а порушення ниркової гемодинаміки передуює порушенню метаболізму СК у пацієнтів з нефропатією. Нещодавно увага дослідників щодо ролі СК посилилась у зв'язку з появою лозартану – блокатора ангіотензинових рецепторів. Цей препарат має властивість блокувати реабсорбцію СК в проксимальних канальцях нирок, що значно знижує рівень СК [5, 10]. Потенційна позитивна ефективність засобу зумовила появу великої кількості клінічних досліджень [4, 6, 21, 22]. За даними деяких авторів, сприятливий вплив на рівень СК можуть чинити антагоністи кальцію, зокрема ісрадипін [3]. Лікування хворих на подагру має бути комплексним і включати як фармакологічні, так і нефармакологічні заходи.

Нижче наведено рекомендації експертів EULAR (Європейської антиревматичної ліги, 2013) щодо лікування подагри [27].

1. Пацієнтам слід рекомендувати здоровий спосіб життя, включаючи зменшення маси тіла, регулярне виконання фізичних вправ, відмову від тютюнокуріння, відмову від зайвого прийому алкоголю і солодких напоїв (рівень доказовості IV).

2. Корекція супутніх захворювань (АГ, цукровий діабет) і чинників ризику (гіперліпідемія) (рівень доказовості Ib).

3. Мета лікування – це рівень СК у сироватці крові <0,36 ммоль/л (6 мг/дл), відсутність атак подагричного артриту і розсмоктування тофусів; моніторинг має включати контроль рівня СК у сироватці крові, частоти нападів артриту і розмірів тофусів (рівень доказовості IIb).

4. При гострому нападі подагри необхідно призначити коліцин у низькій дозі (<2 мг на добу), нестероїдні протизапальні препарати і/або глюкокортикоїди (внутрішньосуглобово, перорально чи внутрішньом'язово залежно від супутніх захворювань і ризику несприятливих реакцій) (рівень доказовості Ib).

5. Серед препаратів уратзнижувальної терапії препаратами першої лінії має бути фебуксостат або алопуринол; як альтернатива можуть бути призначені урикозурики (бензбромарон, пробенецид). Пробенецид, сульфіпіразон можуть бути застосовані у пацієнтів зі збереженою функцією нирок (IIa), але вони протипоказані у випадку сечокам'яної хвороби (IIb). Бензбромарон можна призначити окремим хворим з помірно вираженою нирковою недостатністю, але при його застосуванні існує невисокий ризик проявів гепатотоксичності (рівень доказовості Ib).

6. У пацієнтів з легкою та помірно нирковою недостатністю алопуринол можна застосовувати при можливості моніторингу несприятливих реакцій, з початковим призначенням низької дози (50–100 мг) і титруванням до досягнення цільового рівня СК у сироватці крові. Фебуксостат і бензбромарон є альтернативними препаратами, які можна призначити без регулювання дози (рівень доказовості IV). Позитивною особливістю фебуксостату є те, що його призначають пацієнту з незначним та помірним зниженням функції нирок. Доведено, що фебуксостат має дозозалежний ефект.

7. У пацієнтів з подагрою, які приймають сечогінні препарати, доцільно їх відмінити (рівень доказовості IV). Для корекції АГ та гіперліпідемії слід розглянути питання про застосування лозартану (рівень доказовості IIb) і фенофібрату (рівень доказовості Ib) відповідно, які зумовлюють незначно виражену урикозуричну дію.

8. Фармакологічне лікування при безсимптомній гіперурикемії не рекомендується (рівень доказовості IIb).

Таким чином, значне поширення порушень пуринового обміну, яке асоціюється з комплексом коморбідних розладів та факторів кардіоаскулярного ризику, потребує особливої уваги терапевтів і лікарів загальної практики, комплексного підходу до діагностики, лікування та профілактики з урахуванням вимог доказової медицини.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Астахова Н.Ю. Рання діагностика, патогенез і оптимізація лікування уражень нирок у хворих на подагру: автореф. дис. ... к. мед. н. / Н.Ю. Астахова. – Донецьк, 2005. – 16 с.
2. Дроздов В.М. Обмен мочевой кислоты у больных с гипертонической болезнью и метаболическим синдромом: автореферат дис. ... к. мед. н. / В.М. Дроздов. – Москва, 1999. – 21 с.
3. Кобалава Ж.Д. Клиническое и фармакодинамическое обоснование выбора антигипертензивных препаратов у больных эссенциальной гипертензией с сопутствующими факторами риска: дис. ... д. мед. н. / Ж.Д. Кобалава. – Москва, 1997. – С. 181–292.
4. Тепляков А.Т. Иммуномодулирующие, метаболические и кардиопротективные влияния блокатора АТ1-ангиотензиновых рецепторов лозартана у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2-го типа / А.Т. Тепляков, С.Д. Маянская, Л.А. Болотская [и др.] // Терапевт. архив. – 2009. – Т. 81, №3. – С. 62–69.
5. Alderman M.H. Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease / M.H. Alderman // Current Hypertension Reports. – 2001. – Vol. 3. – P. 184–189.
6. Alderman M.H. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients / M.H. Alderman, H. Cohen, S. Madhavan, S. Kivlighn // Hypertension. – 1999. – Vol. 34. – P. 144–150.
7. Argani H. Effects of losartan and enalapril on high-sensitivity C-reactive protein and total antioxidant in renal transplant recipients with renin-angiotensin system polymorphisms / H. Argani, A. Ghorbanhaghjo, M. Aghaeishahsavari [et al.] // Transplant. Proc. – 2008. – Vol. 40 (1). – P. 16–21.
8. Bagnati M. When and why a water soluble antioxidant becomes prooxidant during copper-induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid / M. Bagnati, C. Perugini, C. Cau [et al.] // Biochem. J. – 1999. – Vol. 340. – P. 143–152.
9. Bahadir O. Effects of telmisartan and losartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome / O. Bahadir, M. Uzunlulu, A. Oguz // Hypertens. Res. – 2007. – Vol. 30, №1. – P. 49–53.
10. Barra S. Vascular and metabolic effects of angiotensin II receptor blockers / S. Barra, A. Vitagliano, V. Cuomo [et al.] // Exp. Opin. Pharm. – 2009. – Vol. 10 (2). – P. 173–189.
11. Cirillo M. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate / M. Cirillo, M.P. Lantini, A. Menotti [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2008. – Vol. 168. – P. 617–624.
12. Clapp B.R. Inflammation-induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increased oxidant stress / B.R. Clapp, A.D. Hingorani, R.K. Kharbanda [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 64. – P. 172–178.
13. Cuspidi C. Cardio-renal organ damage and cardiovascular outcomes in hypertension / C. Cuspidi // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 702–706.
14. Fang J. Serum uric acid and cardiovascular mortality The NHANES (Epidemiologic Followup Study, 1971–1992) / J. Fang, M.H. Alderman // JAMA. – 2000. – Vol. 283. – P. 2404–2410.
15. Franse L.V. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) / L.V. Franse, M. Pahor, M. DiBari [et al.] // J. Hypertens. – 2000. – Vol. 18. – P. 1149–1154.
16. Goya Wannamethee S.: Serum Uric Acid Is Not an Independent Risk Factor for Coronary Heart Disease. Current Hypertension Reports / S. Goya Wannamethee // 2001. – Vol. 3. – P. 190–196.
17. Garcia P.J. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension / P.J. Garcia, L.M. Ruilope // J. Hypertens. – 1999. – Vol. 17. – P. 869–872.
18. Inomiya T. ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes / T. Inomiya, V. Perkovic, B.E. de Galan [et al.] // J. Amer. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 20. – P. 1813–1821.
19. Kerkalainen P. Long term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance / P. Kerkalainen, H. Sarlund, M. Laakso // Metabolism. – 2000. – Vol. 49. – P. 1247–1254.
20. Mancia G. Reappraisal of European guidelines on Hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force Document / G. Mancia, S. Laurent, Agabiti-Rosen [et al.] // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121–2158.
21. Olsen M.H. Effects of losartan compared with atenolol on lipids in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study / M.H. Olsen, K. Wachtell, G. Beveers [et al.] // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27, Issue 3. – P. 567–574.
22. Tereshakovec A.M. Effect of LDL cholesterol and treatment with losartan on end-stage renal disease in the RENAAL Study / A.M. Tereshakovec, W.F. Keane, Z. Zhang [et al.] // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31, №3. – P. 445–447.
23. Tan K. Effect of losartan on plasma C-reactive protein in type 2 diabetic patients with microalbuminuria / K. Tan, W. Chow, Y. Wong // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25, №7. – P. 1254–1255.
24. Ruilope L.M. Hyperuricemia and Renal Function / L.M. Ruilope, J. GarciaPuig // Current Hypertension Reports. – 2001. – Vol. 3. – P. 197–202.
25. Verdecchia P. The relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The Piuma study / P. Verdecchia, G. Schillaci, G.P. Reboldi [et al.] // Hypertension. – 2000. – Vol. 36. – P. 1072–1078.
26. Vinuesa S.G. Insulin resistance, inflammatory biomarkers, and adipokines in patients with chronic kidney disease: effects of angiotensin II / S.G. Vinuesa, M. Goicoechea, J. Kanner [et al.] // J. Amer. Soc. Nephrol. – 2006. – Vol. 17. – P. 206–216.
27. Neogi T., Jansen T., Dalbeth N. et al. Gout Classification Criteria. An American College of Rheumatology // European League Against Rheumatism Collaborative Initiative Arthritis & Rheumatology. – 2015. – Vol. 67 (10). – P. 2557–2568.

Резюме

Нарушения пуринового обмена у больных с хронической болезнью почек: пути коррекции

О.В. Карпенко¹, Т.Г. Осташевская¹, Е.К. Красюк², В.Ф. Крот²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев;

²Киевская городская клиническая больница №3

Гиперурикемия является лабораторным маркером подагры, метаболического синдрома, встречается при хронических заболеваниях почек и может быть следствием приема некоторых медикаментов. Велика роль гиперурикемии в процессах атерогенеза, развитии артериальной гипертензии, поражения почек и суставов. При поражении почек и наличии хронической почечной недостаточности среди медикаментозных препаратов преимущество отдается фебуксостату и лозартану.

Ключевые слова: нарушения пуринового обмена, гиперурикемия, хроническая болезнь почек, подагра, атерогенез, лечение подагры

Summary

Metabolic disorders of purine metabolism in patients with chronic kidney disease, ways of correction

O. Karpenko¹, T. Ostashevskaya¹, E. Krasnyuk², V. Krot²

¹O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv;

²Kyiv City Clinical Hospital №3/

Hyperuricemia is a laboratory marker for gout, metabolic syndrome, occurs in chronic renal disease, can be the result of taking certain medications. Hyperuricemia plays the role in the processes of atherogenesis, the development of hypertension, kidney and joints damage. Among medications the advantage is given to febuxostat and losartan in patients with kidney damage and the presence of chronic renal failure.

Key words: Metabolic disorders of purine metabolism, hyperuricemia, chronic kidney disease, gout, atherogenesis, gout treatment