

УДК: 616.61-002-008-003-06:616-002.78

УРАЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ З ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ

*І.А. Палієнко, О.М. Кармазіна, Ю.П. Синиця,
І.С. Шепетько, Я.О. Кармазін*

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2 (зав. – дійсний член Української та Нью-Йоркської АН, АН вищої освіти України, проф. Т. Д. Никула) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Київ

Підвищення рівня сечової кислоти в плазмі крові (гіперурикемія) виявляється в 2-12% (до 25%) осіб у світовій популяції [2, 3, 4]. Дослідження останніх років в Україні виявили гіперурикемію серед 34% жінок і у 32% чоловіків дорослого віку з найбільшою часткою у віковій групі 60–69 років [1]. Доказано, що гіперурикемія є предиктором розвитку артеріальної гіпертензії, ожиріння, інсулінрезистентності, другого типу діабету, ішемічної хвороби серця, ішемічного інсульту [4, 9, 19]. В 1928 році F. Gudzent виявив зв'язок між подагрою та ураженням нирок, відкривши епоху «подагричної нефропатії», в 1975 році J.R. Klinenberg і співавтори показали істотну роль безсимптомної гіперурикемії в розвитку ниркових дисфункцій, а в 1986 році L.H. Weck проголосив «реквієм» по подагричній нефропатії як результату преципітації кристалів сечової кислоти в нирках [7]. Сучасні дослідження встановили, що гіперурикемія є незалежним предиктором розвитку хронічної хвороби нирок та істотним фактором її прогресування. Однак питання щодо механізмів впливу уратів на нирку (безпосереднього, опосередкованого, через коморбідну патологію), щодо існування хронічної уратної нефропатії та низки інших форм ураження нирок при гіперурикемії та подагрі залишаються дискутабельними.

Сечова кислота – кінцевий продукт метаболізму пуринових основ, переважно, ДНК, РНК, АТФ у людини. Рівень сечової кислоти визначається інтенсивністю утворення її в організмі ($\approx 70\%$), поступленням з харчовими продуктами ($\approx 30\%$), та процесами виведення нирками ($\approx 70\%$) і через шлунково-кишковий тракт ($\approx 30\%$). Загалом підвищення рівня сечової кислоти в крові приблизно в 10% випадків зумовлене гіперпродукцією і в близько 90% випадків – зменшенням її екскреції [2, 3, 4]. Ключова роль нирок у виведенні уратів зумовлює інтенсивне вивчення ниркових механізмів їх

метаболізму. Встановлена складна система ниркової екскреції уратів, яка включає етапи фільтрації, реабсорбції, секреції, повторної реабсорбції (рис.1).

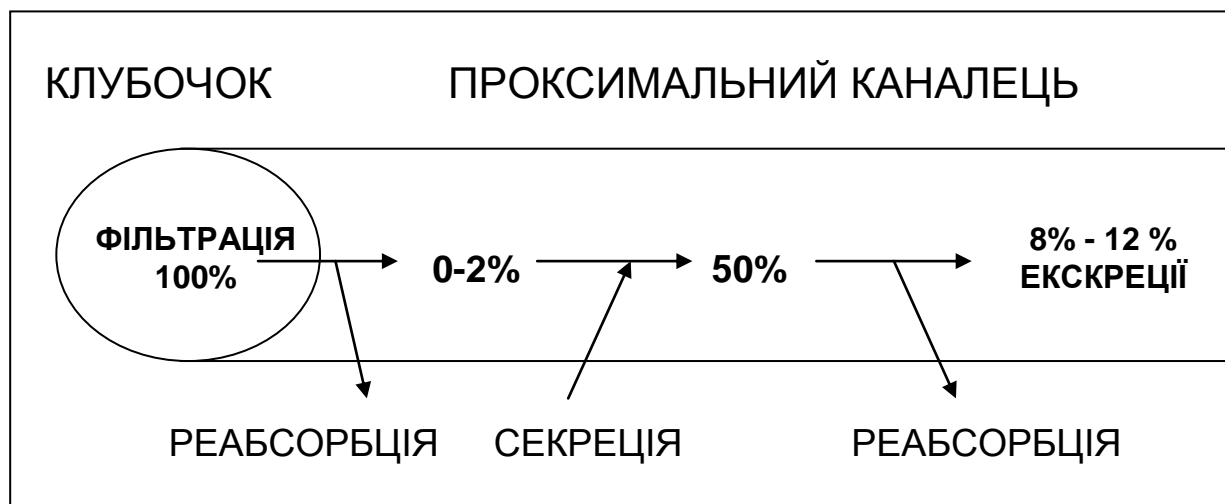


Рис.1. Схема процесу виділення уратів в проксимальному каналці нирки (за N. E. Martín, V. G. Nieto, 2011)

Виявлені ферментні системи, які зумовлюють ці процеси. Група транспортерів уратів, які експресуються на апікальній частині проксимальних каналців нирок дістали назву «транспортасомі сечової кислоти». Зокрема, секреція уратів забезпечується транспортом уратів в епітеліальну клітину через її базальну мембрану транспортерами, кодованими генами SLC22A6 і SLC22A8 та виведенням їх з епітеліоцитів в просвіт каналця через апікальну мембрану транспортерами URAT1, SLC22A13, SLC17A1, SLC17A3, MRP4 та ABCG2. В реабсорбції уратів через апікальну мембрану епітеліоцитів приймають участь транспортасомі URAT1, SLC22A13, SCL5A8, SCL5A12, SLC22A11 [22]. Транспортер глюкози GLUT-9b реабсорбує урати через апікальну мембрану, а транспортер глюкози GLUT-9a виводить урати з епітеліоцита через базальну мембрану [14, 22]. Залишається без відповіді питання щодо функціональної необхідності такої складної системи ниркової екскреції уратів. Описаний поліморфізм генів, які кодують вказані сполуки і зумовлюють гіперурикемію та подагру. Однак, навіть превалюючої думки відносно домінуючої ролі і частоти певних змін в транспортасомах в розвитку гіперурикемії та подагри не існує. Мало

вивчені особливості діяльності ферментних систем нирок в умовах хронічної гіперпродукції уратів.

Найбільш складними та дискутабельними є питання, що стосуються різних аспектів нефропатій при гіперурикемії та подагрі [19, 20, 21].

В патогенезі ураження нирок у хворих з гіперурикемією можна виділити кілька механізмів:

А. Кристал-індуковані – включають інтратубулярне відкладення кристалів сечової кислоти, локальну обструкцію каналців, їх розриви, формування кристалів в інтерстиції, запалення та інтерстиціальний фіброз навкруги кристалів [10, 15, 21].

Б. Не індуковані утворенням кристалів:

1. Судинні ураження

- Прегломерулярна артеріопатія, яка може виникати внаслідок часто існуючих супутніх артеріальної гіпертензії, гіперінсулінемії, цукрового діабету, ліпідних порушень, та безпосередньої стимуляції сечовою кислотою активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, синтезу циклооксигенази 2, інгібіції NO-синтетази, що приводить до зменшення синтезу вазоділятатора NO, підвищення синтезу вазоконстриктора ендотеліну 1, стимуляція проліферації клітин гладкої мускулатури судин через міоген-активовану протеїнкіназу, екстрацелюлярно-регульовану кіназу та пригнічення тромбоцитарного фактора росту і його рецептора [7, 16, 17, 23].

- Гломерулярна артеріопатія та гіпертензія, яка виникає внаслідок зазначених вище причин, погіршення ниркової авторегуляції кровотоку, редукції ренального медулярного кровотоку та урикемічної стимуляції синтезу прозапальних цитокінів: інтерлейкіну 6, С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин- α [7, 11, 16, 17, 23].

2. Тубулярні ураження внаслідок ішемії при судинних пошкодженнях, інгібіції целюлярної епітеліальної проліферації в проксимальних каналцях внаслідок активації цитоплазматичної фосфоліпази A_2 та прозапального нуклеарного фактора каппа В, впливу прозапальних цитокінів [7, 16, 17, 23].

3. Інтерстиціальні ураження внаслідок фенотипічної трансформації клітин ниркового каналцевого епітелію в мезенхімальні, які зумовлюють фіброзні процеси, та впливу прозапальних цитокінів, стимуляції цих процесів внаслідок активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [7, 16, 17, 23]

Ураження нирок у осіб з гіперурикемією та подагрою включає: гостру обструктивну уратну нефропатію, хронічну уратну нефропатію, уратний нефролітіаз, мезангіопроліферативний гломерулонефрит, мезангіокапілярний гломерулонефрит, пієлонефрит, амілоїдоз нирок, коморбідні: гіпертензивну нефропатію, діабетичну нефропатію; та медикаментозне ураження нирок [2, 3, 4].

Гостра уратна нефропатія є терміном, який характеризує розвиток гострої олігоуричної ниркової недостатності внаслідок обструкції ниркових каналців уратами і кристалами сечової кислоти при гострому синдромі лізису пухлини в онкологічній практиці. Внаслідок масивного клітинного лізису сечова кислота преципітує в дистальних каналцях і в збиральних протоках нирок. Кристали призводять до збільшення тубулярного тиску, підвищення внутрішньониркового тиску з компресією ниркових вен малого діаметра. Це призводить до збільшення ниркового судинного опору, зниження ниркового кровотоку і клубочкової фільтрації та розвитку гострої ниркової недостатності [2, 3].

Наявність хронічної уратної нефропатії ставиться під сумнів багатьма авторами. Фундаментальне швейцарське дослідження, що включало 11408 аутопсій виявило уратні включення в нирках лише у 37 осіб, і тільки у 3 них була діагностована ниркова недостатність, а відкладення уратів в нирках виявлялось також у хворих без подагри [24]. Ця та низка інших робіт засвідчили, що виявлені нефропатії у хворих з гіперурикемією та подагрою зумовлені найімовірніше сечокам'яною хворобою, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, процесами старіння, і переконливих доказів того, що хронічна гіперурикемія призводить до хронічної уратної нефропатії немає [7, 17, 20, 24].

Однак, слід зазначити, що у хворих з вродженими дефектами ферментів (дефіцит гіпоксантин-гуанін-осфорибозилтрансферази, підвищення активності фосфорибозил-пірофосфатсинтетази), які беруть участь в обміні пуринів, зокрема при синдромах Леша - Ніхена або Келлі - Сігмільера, хронічна гіперурикемія призводить до ниркової недостатності [2, 3, 4]. Зважаючи, що ці групи хворих належать до гіперпродуцентів сечової кислоти, яких серед осіб з гіперурикемією не більше 10%, можна зробити припущення про певні

особливості виникнення нефропатії при гіперпродукції сечової кислоти з акцентом на кристал-індуковані механізми.

Існує також кілька форм вродженої ниркової патології, яка супроводжується гіперурикемією внаслідок зниження екскреції уратів та розвитком ниркової недостатності. Це медулярна кістозна хвороба нирок 1 типу (аутосомно-домінантна з різною пенетрантністю) та уромодулін-залежні хвороби (дефект синтезу білка Тамма-Хорсфала) – сімейна ювенільна гіперурикемічна нефропатія (аутосомно-домінантна) і медулярна кістозна хвороба нирок 2 типу (аутосомно-домінантна та аутосомно-рецесивна) [8, 10, 12, 14, 21] .

Роль уратного нефролітіазу у виникненні ниркових уражень через порушення уродинаміки, розвиток вторинного пієлонефриту не викликає сумнівів [2, 3, 4, 5].

Найбільш суперечливим виглядає існування гломерулонефритів як результату вторинного ураження нирок у хворих з гіперурикемією та подагрою [5].

Таким чином, у хворих з гіперурикемією та подагрою можна виділити кілька варіантів ураження нирок з відмінними патогенетичними механізмами. Їх виявлення необхідне для вибору адекватних рекомендацій щодо вибору оптимальної лікувальної тактики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Поворознюк В.В. Особливості гіперурикемії в чоловіків та жінок старших вікових груп / В.В. Поворознюк, Г.С. Дубецька // Проблеми остеології.- 2012.- Т15, №2.- С. 30-34.
2. Подагра / А.Н.Максудова, И.Г.Саліхов, Р.А.Хабіров. М.: МЕДпресс-інформ, 2008. - 96 с.
3. Подагра / А.С. Арьев. Санкт-Петербург: СПбМАПО, 2009. - 109 с.
4. Подагра: «Капкан» метаболічних проблем: Наукове видання / Г.В.Дзяк, Т.А.Хомазюк. Дніпропетровськ: ООО «Роял Принт», 2010. - 112 с.
5. Синяченко О.В. Клініко-лабораторні аспекти пуринового обміну: норма та патологія / О.В. Синяченко, Г.А. Ігнатенко, І.В.

- Мухін // Медицина залізн. трансп. України. - 2004. -Т. 9, № 1. - С. 96-100.
6. Association between asymptomatic hyperuricemia and new-onset chronic kidney disease in Japanese male workers: a long-term retrospective cohort study/ M. Kawashima, K. Wada, H. Ohta [et al] // BMC Nephrology.- 2011.- P. 12-31.
 7. Avram Z. Hyperuricaemia—where nephrology meets rheumatology / Z. Avram, E. Krishnan // Rheumatology.- 2008.-Vol.47.- P.960–964.
 8. Characterization of a Recurrent In-frame UMOD Indel Mutation Causing Late-onset Autosomal Dominant End-Stage Renal Failure / G. D. Smith, C. Robinson, A. P. Stewart [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol.-2011.-Vol. 6.- P. 2766–2774.
 9. Chronic Hyperuricemia, Uric Acid Deposit and Cardiovascular Risk / D.Grassi, L. Ferri, G. Desideri [et al.] // Current Pharmaceutical Design.-2013.- Vol. 19.-P. 2432-2438.
 10. Chronic urate nephropathy with a disproportionated elevation in serum uric acid / S. Lee, W. Kim, K. P. Kang [et al.] // NDT Plus.- 2010.- Vol. 3.- P. 320–321.
 11. Elevated Serum Uric Acid Is Associated with High Circulating Inflammatory Cytokines in the Population-Based Colaus Study / T. Lyngdoh , P. Marques-Vidal, F. Paccaud [et al.] // PLoS ONE.- 2011.- Vol.6, №.5.- P. 1-8.
 12. Epidemiology of Uromodulin-Associated Kidney Disease: Results from a Nation-Wide Survey / K. Lhotta , E.Sian, P.R. Kramar[et al] // Nephron. Extra.- 2012.-Vol.2.-P.147–158.
 13. Feig D. I. Uric acid - a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease?/ D. I. Feig // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.- 2009.-Vol. 18, №6.- P. 526–530.
 14. Gibson T. Hyperuricemia, gout and the kidney /T.Gibson // Curr. Opin. Rheumatol.- 2012 .- Vol.24, №2.-P.127- 131.

15. Hsu Y.-H. Chronic Urate Nephropathy / Y.-H. Hsu // *Incont. Pelvic. Floor. Dysfunct.*- 2012.-Vol. 6, №3.- P.89.
16. Jalal D. I. Uric Acid as a Target of Therapy in CKD / Diana I. Jalal, M. Chonchol, W. Chen , G. Targher // *Am. J. Kidney Dis.*- 2013.- Vol.61, №1.- P.134-146.
17. Kang D.-H. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: New Understanding of an Old Problem / D.- H. Kang, W. Chen // *Seminars in Nephrology.*-2011.- Vol. 31, № 5.- P.447-452.
18. Krishna E. Reduced Glomerular Function and Prevalence of Gout NHANES 2009-10 / E. Krishna // *PLoS ONE.*- 2012 .- Vol.7,№11.- P. 1-9.
19. Melinda K. Firestein Altered Uric Acid Levels and Disease States./ K. Melinda, K. Kutzing, L. Bonnie // *The journal of pharmacology and experimental therapeutics.* -2008.-Vol. 324, №.1324.- P.1–7.
20. Posing the Question Again: Does Chronic Uric Acid Nephropathy Exist? / O.W.Moe // *J. Am. Soc. Nephrol.*- 2010.-Vol. 21.- P. 395–397.
21. Tausche A.-K. Tophaceous Gout and Renal Insufficiency: A New Solution for an Old Therapeutic Dilemma Case / A.-K.Tausche, C.Wunderlich, M. Aringer // *Reports in Medicine.*- 2011.-Vol. 2011.- 3 p.
22. The genetics of hyperuricaemia and gout / A. M. Reginato, D. B. Mount, I. Yang [et al.] // *Nat. Rev. Rheumatol.*- 2012.- Vol. 8, №10.- P. 610–621.
23. Uric Acid Induces Renal Inflammation via Activating Tubular NF-kB Signaling Pathway / Y. Zhou, L. Fang, L. Jiang [et al] // *PLoS ONE.*- 2012.- Vol.7, № 6.-P. 1-8.
24. V. Nickeleit V. Uric acid nephropathy and end-stage renal disease - Review of a non-disease / V. Nickeleit , M. J. Mihatsch // *Nephrol. Dial. Transplant.*- 1997.-Vol. 12.- P. 1832–1838.

РЕЗЮМЕ

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ

*Палиенко І.А., Кармазіна Е.М., Синица Ю.П.,
Шепетько І.С., Кармазін Я.Е.*

(Київ)

В обзорі літератури аналізуються кристалл-індуцйованні, некристалл-індуцйованні механізми розвитку нефропатій у больних гіперурикемією: гострою обструктивною уратною нефропатією, хронічною уратною нефропатією, уратного нефролітиаза, гломерулонефритів, пієлонефриту, коморбидних нефропатій: гіпертензивної, діабетичної. Сделан акцент на дискусійних питаннях існування різних уражень нирок і рідких вроджених захворювань, супроводжуваних гіперурикемією і нирковою недостатністю.

SUMMARY

RENAL DAMAGE IN PATIENTS WITH HYPERURICEMIA

*Paliienko I.A., Karmazina O.M., Synytsia I.P.,
Shepetko I.S., Karmazin Y.O.*

(Kyiv)

In the review of the literature examines crystal-induced and noncrystal-induced mechanisms of development of nephropathy in patients with hyperuricemia: acute obstructive urate nephropathy, chronic urate nephropathy, urate nephrolithiasis, glomerulonephritis, pyelonephritis, comorbid nephropathy: hypertensive, diabetic. Focuses on the debated questions of various kidney lesions and rare congenital diseases, that include hyperuricemia and kidney failure.