

УДК 616-003.261-008.9-053.2-055.2:612.461.25

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ИЗУЧЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

© 2003 г. Т. А. Торопыгина, С. И. Малявская,
В. А. Терновская, В. Е. Триль, О. А. Соснина, Т. В. Пятлина,
Е. А. Скороходова, Г. Б. Бекова, О. Н. Бурчевская

Северный государственный медицинский университет, областная детская
клиническая больница им. П. Г. Выжлецова, г. Архангельск

В настоящее время особое внимание уделяется значению нарушения пуринового обмена (НПО) и гиперурикемии (ГУ) в реализации факторов атеро- и диабетогенного риска среди взрослого населения [10, 11, 25, 26, 27, 29], участвующих в развитии метаболических нарушений при синдроме инсулинрезистентности [5, 24, 26, 30]. В этой связи интересными являются сведения о том, что у 67,2 % популяции девочек уже с ранних периодов онтогенеза присутствуют какие-либо компоненты метаболического синдрома [12], в том числе и ГУ.

Отечественные эпидемиологические исследования указывают на высокую частоту бессимптомной ГУ среди здоровых детей, которая колеблется от 9 до 17—28 % [7, 16, 18, 21, 22]. Однако Н. А. Мухин (1994) предлагает с осторожностью относиться к термину «бессимптомная» ГУ, который «размывает представления о данной обменной патологии и почти полностью исключает своевременное распознавание нарушения пуринового обмена». Давно отмечено, что практически невозможно определить тот уровень мочевой кислоты (МК), ниже которого не было бы риска возникновения подагры или мочекаменной болезни [17], поэтому до сих пор остается дискуссионным вопрос, какой уровень МК является физиологическим и когда его считать патологическим.

Проблема обоснования диагноза НПО у детей связана с необходимостью комплексной оценки значительного числа неспецифических клинических признаков и проведения ряда лабораторных и функциональных исследований, интерпретация результатов которых составляет определенные трудности для практикующих врачей. Традиционные лабораторные тесты, включающие изолированное исследование МК в сыворотке крови и (или) суточной моче, зачастую не дают надежных данных для постановки диагноза.

С позиции современных представлений о метаболизме МК изменения ренальных функций по отношению к выведению уратов определяют механизмы формирования основных вариантов НПО: метаболического и почечного. Наиболее информативным методом изучения обмена МК является расчет клиренса уратов — одного из основных параметров пуринового метаболизма, сопоставление которого с уровнем МК в крови и моче необходимо для верификации ведущего патогенетического звена НПО.

Актуальность изучения состояния обмена мочевой кислоты и выявления отклонений пуринового метаболизма у детей была определена вышеперечисленными аргументами, а также его взаимосвязью с метаболическими осложнениями в рамках синдрома инсулинрезистентности в зрелом возрасте.

Широкое распространение нарушений пуринового обмена в детской и взрослой популяции, значение гиперурикемии в реализации факторов риска метаболических заболеваний диктует необходимость изучать причины и механизмы, участвующие в формировании этой обменной патологии именно в детском возрасте. Исследование было направлено на изучение распространенности гиперурикемии и определение взаимосвязи урикемии с урикозурией и ренальным клиренсом уратов в случайной выборке девочек школьного возраста г. Архангельска. Установлено, что изменение ренальных функций по отношению к выведению уратов имеют место при любом типе пуринового обмена и зависит от компенсаторных механизмов, сохраняющих нормоурикемию. Анализ результатов исследования позволяет рекомендовать использование расчета уратного клиренса как наиболее информативный метод изучения обмена мочевой кислоты в педиатрической практике, который позволяет верифицировать основные механизмы его нарушений.

Ключевые слова: гиперурикемия, мочевая кислота, нарушение пуринового обмена, почки, уратный клиренс.

Материалы и методы

Исследования были проведены в двух направлениях: изучалась распространенность ГУ в случайной выборке из 539 девочек школьного возраста г. Архангельска и определялось взаимоотношение урикемии с урикозурией и ренальным клиренсом уратов у 120 из них.

Содержание МК в сыворотке крови и моче определяли стандартными наборами реактивов автоматической Enzymatic colorimetric test/PAP-методом с помощью биохимического анализатора COBAS MIRA-S фирмы «F. Hoffman — La Roche» (Австрия). В ходе изучения полученных данных рассчитывали минутный диурез, экскрецию и клиренс МК по общепринятым формулам [2, 3, 15, 19].

Математическая обработка данных проведена ПЭВМ-методом вариационной статистики с помощью пакетов статистической обработки Statistica V5.11 Statsoft и SPSS v10.0.5Win9x/NT4 Statistica и электронных таблиц Excel 5.0. Достоверность различий между двумя изучаемыми выборками по анализируемому показателю оценивали по t-критерию Стьюдента. При одновременном сравнении нескольких выборок с контролем использовали дисперсионный анализ. Для сравнения качественных показателей применяли критерий z , а также «хи-квадрат» (χ^2). Надежность критериев обозначали символом p , при уровне значимости 95 %.

Результаты и их обсуждение

С помощью метода перцентильного ранжирования с учетом корректировки «выпадающих значений» была построена кривая распределения урикемии (рис.1), что позволило установить критерии нормоурикемии и определить распространенность ГУ. Величины МК крови, находящиеся в пределах 10—90-го перцентилей у девочек-школьниц г. Архангельска составили от 0,13 до 0,36 ммоль/л. Однако в ходе множественного статистического анализа параметров пуринового метаболизма, проведенного в группах детей, сформированных по уровням МК всех отрезных точек кривой распределения урикемии, установлено, что достоверное снижение экскреторной функции почек по отношению к уратам начинается с показателя урикемии более 0,31 ммоль/л, что соответствует 75-й дискриминационной точке. Это позволило рассматривать значение МК крови 0,31 ммоль/л как пограничное, а доля девочек, имеющих уровень МК более 0,31 ммоль/л составила 25 %.

Для выделения основных патогенетических вариантов НПО была использована общепринятая классификация [28]. По уровню МК сыворотки крови, использованной нами для расчета клиренса уратов, и по уровню суточной экскреции уратов были выделены следующие типы НПО: *метаболический* с высокими экскрецией и клиренсом уратов; *почечный* с низкими экскрецией и клиренсом уратов и *смешанный* с нормальной или пониженной уратурией при нормальном

или пониженном клиренсе МК. Внутри каждого типа условно выделяли «нормоурикемическую» и «гиперурикемическую» стадии, дискриминатором которых явилась 75-я точка распределения урикемии.

Рис. 1. Кривая перцентильного распределения показателей уровня мочевой кислоты у девочек школьного возраста

Дети, не имевшие НПО, составили контрольную группу, которая формировалась по установленным нами критериям нормоурикемии и показателям уратов в суточной моче и их клиренсу, соответствующим общепринятым нормам для детской нефрологии [6, 8, 20].

Отклонения, выявленные при комплексном исследовании, свидетельствуют о том, что основным патогенетическим типом обмена МК у девочек является почечный, частота которого 45 %. Доля девочек, имеющих метаболический тип НПО, составила 28,6 %, а смешанный — 26,4 %.

Особенности обмена МК и показатели специфических ренальных функций у обследованных были предопределены его типом (таблица). Высокие средние значения урикемии ($p < 0,01$), суточной экскреции уратов с мочой ($p < 0,001$) и клиренса МК ($p < 0,01$) были характерны для девочек с метаболическим типом пуринового обмена, низкие значения перечисленных параметров — для девочек с почечным типом. Показатели НПО смешанного типа имели промежуточные значения.

Некоторые среднесуточные показатели обмена мочевой кислоты у девочек

Примечание. Достоверные различия с контролем: *** — $p < 0,001$, ** — $p < 0,01$.

Почки как основной орган, ответственный за элиминацию МК при нарушении ее обмена, рано вовлекаются в патологический процесс [1, 9, 14, 17]. Даже «нормальное» выделение уратов и «нормальный» их клиренс могут быть патологическими, если они совпадают с повышенным уровнем МК крови, и, таким образом, в первую очередь отражают неспособность организма, в частности почек, адекватно «реагировать» на ГУ соответственно повышением выделения МК и усилением ее клиренса [17].

Поражение почек может быть вызвано двумя причинами: повышением синтеза МК и нарушением ее выделения. При гиперпродукции МК в организме вовлечение почек в патологический процесс происходит поэтапно. Начальный этап характеризуется компенсаторным повышением экскреции МК, что длительно способствует нормоурикемии. Период гиперурикозурии и нормального содержания МК в крови заканчивается появлением специфической уратной нефропатии в результате постоянной перегрузки почек уратами. Доказано, что у 1/3 лиц с гиперпродукцией МК развивается вторая стадия НПО — «гиперурикемическая», характеризующаяся потерей возможности увеличивать выведение избытка МК из организма [1, 9, 13, 14].

В нашей работе клиренс уратов у девочек с метаболическим типом обмена МК не отличался от такового у девочек контрольной группы, что уже свидетельствует о неадекватной экскреции уратов по отношению к высоким значениям урикемии. Это говорит о недостаточных компенсаторных механизмах при этом варианте урикопатии, которые на повышение уровня МК крови в физиологических условиях должны соответственно повысить ее экскрецию и сохранить нормоурикемию.

При нарушении экскреторной функции почек (почечный тип НПО) доказано существование специфического по отношению к уратам ренального дефекта, локализующегося в канальцевой системе. В результате этого почка изначально не способна к адекватному выведению уратов на фоне повышенной пуриновой нагрузки, что ведет к развитию ГУ и повышает роль других компенсаторных механизмов в обеспечении пуринового гомеостаза, в частности энтерального уриколиза или отложения уратов в тканях (чаще в суставах). Что может способствовать обострению хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, проявляться суставным синдромом и другими клиническими симптомами [4, 23].

Смешанный тип обмена МК предполагает по крайней мере два варианта — сочетание ренальных и гепатических ферментативных дефектов, ведущих к НПО, либо «декомпенсированную» стадию метаболического типа в результате специфического уратного повреждения почек. Идентифицировать их на данном этапе возможностей диагностики пока не удастся.

Таким образом, ренальные нарушения выведения уратов имеют место при любом типе обмена МК.

Основные механизмы, сохраняющие нормоурикемию — это гиперурикозурия и повышение клиренса МК, что, однако, тоже не является благоприятным для организма, так как с длительной перегрузкой почек уратами может быть связано развитие специфической уратной нефропатии, с которой исчезает компенсаторная гиперурикозурия и развивается ГУ; и экстраренальные механизмы элиминации МК, несостоятельность которых также вносит вклад в развитие ГУ.

Установлено, что у 67 % обследованных девочек с нарушением обмена МК ренальные изменения экскреции уратов существуют при нормальных значениях урикемии, что подтверждает длительное существование компенсаторной «нормоурикемической» стадии, поддерживающей баланс МК. Поэтому принципиально важное значение с позиций патогенеза урикопатии имеет то, что диагностика НПО, основанная лишь на констатации факта повышения уровня МК крови на современном этапе является несостоятельной.

Рис. 2. Клиренс уратов у девочек с разными патогенетическими типами пуринового обмена в зависимости от распределения урикемии (М — метаболический, П — почечный и С — смешанный типы НПО, р — межгрупповая разница)

Гетерогенность канальцевых изменений на разных стадиях НПО, свойственных любому его типу, наиболее наглядно демонстрируют изменения уратного клиренса (рис. 2). При уровне МК крови выше 0,31 ммоль/л (более 75-го перцентиля кривой распределения урикемии) показатели клиренса уратов достоверно ниже. Это свидетельствует о том, что с повышением урикемии снижается ее выведение из организма независимо от механизма развития урикопатии.

Рис. 3. Изменение экскреции МК у девочек в зависимости от распределения клиренса МК (по оси абсцисс — перцентильное распределение клиренса МК, по оси ординат — экскреция МК)

Уровень МК прямо пропорционален количеству выделяемых уратов и их экскреции и обратно пропорционален клиренсу МК. Рис. 3 демонстрирует изменение экскреции МК в зависимости от перцентильного распределения показателей уратного клиренса. При снижении клиренса уратов происходит постепенное уменьшение экскреции МК. А при клиренсе уратов, находящемся ниже 25-го перцентиля (клиренс МК менее 3,4 мл/мин) кривой распределения клиренсных показателей, достоверно повышается содержание МК в крови (рис. 4), что говорит об истощении компенсаторных возможностей, поддерживающих пуриновый гомеостаз.

Рис. 4. Значения мочевой кислоты крови у девочек в зависимости от перцентильного распределения показателя клиренса МК (по оси абсцисс — распределение клиренса МК, по оси ординат — уровень МК в крови)

Выводы

Таким образом, с учетом существования индивидуальных с различными типами обмена мочевой кислоты, наличия длительного доклинического периода, обусловленного компенсаторными механизмами, поддерживающими нормоурикемию, диагностика нарушений пуринового метаболизма может быть информативной только в сочетании анамнестических, клинических и лабораторных методов обследования. Изучение обмена мочевой кислоты обязательно должно включать в себя определение ее концентрации в сыворотке крови, суточной экскреции уратов с мочой и математический расчет уратного клиренса для верификации ведущего патогенетического механизма нарушений пуринового обмена. Это позволит формировать группы детей с явными или скрытыми отклонениями метаболизма мочевой кислоты и послужит основой профилактического направления с целью предупреждения метаболических заболеваний взрослых, в том числе в рамках синдрома инсулинрезистентности.

Список литературы

1. Балкаров И. М., Максимов Н. М., Александровская Т. Н. и др. Нарушение пуринового обмена как этиологический фактор поражения почек // Терапевтический архив. — 1988. — № 6. — С. 37—39.
2. Вандер А. Физиология почек. — СПб.: Питер, 2000. — 256 с.
3. Варшавский Б. Я., Цемахович В. А. Клиренс уратов в диагностике почечной патологии у детей // Клиническая лабораторная диагностика. — 1998. — № 6. — С. 15—16.

4. Верина Т. П. Клинико-функциональная характеристика верхних отделов пищеварительного тракта у детей с отягощенной наследственностью по обмену мочевой и щавелевой кислот: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. — М., 1997. — 32 с.
5. Дворяшина И. В. Ожирение и метаболический инсулинрезистентный синдром при ИБС: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2001. — С. 245.
6. Игнатова М. С., Вельтищев Ю. Е. Детская нефрология. — Л.: Медицина, 1989. — 456 с.
7. Ишкабулов Д. И., Тухватулина Р. Р. Гиперурикемические состояния у детей // Полноорганный мембранный патология у детей: Сб. науч. статей. — М., 1991. — С. 14—27.
8. Клиническая оценка лабораторных тестов / Под ред. Тица Н. У. — М.: Медицина, 1986. — С. 271—273.
9. Лазаров Н. Уратный клиренс в диагностике урикопатии // Клиническая медицина. — 1974. — № 10. — С. 88—90.
10. Мадянов И. В., Балаболкин М. И., Григорьев А. А. Гиперурикемия как составляющая метаболического синдрома // Проблемы эндокринологии. — 1997. — № 6. — С. 30—32.
11. Мадянов И. В., Балаболкин М. И., Саперов В. Н. Гиперурикемия как фактор риска некоторых неинфекционных заболеваний жителей Чувашии // Терапевтический архив. — 1997. — № 6. — С. 49—51.
12. Малявская С. И., Торопыгина Т. А., Триль В. Е. Распространенность метаболических факторов риска в популяции школьников г. Архангельска // Экология человека. — 2001. — № 4. — С. 51—53.
13. Мухин Н. А. Клинические проявления нарушения пуринового обмена в практике интерниста // Терапевтический архив. — 1994. — № 1. — С. 35—39.
14. Мухин Н. А., Балкаров И. М., Лебедева М. В. Уратная нефропатия — от бессимптомной до хронического гемодиализа // Нефрология. — 1997. — № 3. — С. 7—10.
15. Наточин Ю. В. Физиология почки: формулы и расчеты. — Л.: Наука, 1973. — 59 с.
16. Орешников Е. В. Исследование мочекишлого обмена и липидного обмена в случайной выборке сельских жителей Чувашии // Вопросы клинической медицины: Сб. науч. тр. — Чебоксары, 1996. — С. 69—70.
17. Пихлак Э. Г. Подагра. — М.: Медицина, 1970. — 312 с.
18. Ровда Ю. И., Казакова Л. М., Плаксина Е. А. Параметры мочекишлого метаболизма у здоровых детей и у больных артериальной гипертензией // Педиатрия. — 1990. — № 8. — С. 19—22.
19. Рябов С. И., Наточин Ю. В. Функциональная нефрология. — СПб.: Лань, 1997. — 299 с.
20. Таболин В. А., Вельтищева И. И., Фадеева М. А. Клинические проявления гиперурикемии у детей // Педиатрия. — 1981. — № 6. — С. 75—79.
21. Хамракулов Х. М. Особенности липидного и пуринового обменов у детей // Вопросы охраны материнства и детства. — 1988. — № 3. — С. 38—40.
22. Чернышев В. М., Воронай Л. А., Петухова З. Н. Гиперурикемия у детей с вегетососудистой дистонией по симпатикотоническому типу // Бюл. Сибирского отделения АМН СССР. — 1988. — № 5, 6. — С. 19—20.

23. Чернышев В. М., Орехова М. Ф., Айзман Р. И. Гиперурикемия при суставном синдроме у детей // Педиатрия. — 1988. — № 6. — С. 111.

24. Chen S., Du H., Wang Y., Xu L. The 4 epidemiology study of hyperuricemia and gout in a community population of Huangpu District in Shanghai // Chin. Med. J. (Engl.). — 1998. — Vol. 111 (3). — P. 228—230.

25. Corella D., Silla J., Ordovas J. M. Association of blood uric acid with other cardiovascular risk factors in the male working population in Valencia // Rev. Clin. Esp. — 1999. — Vol. 199 (12). — P. 806—812.

26. Iwatani M., Wasada T., Iwamoto Y., Kamatani N. Insulin sensitizer and urate metabolism // Nippon. Rinsho. — 2000. — Vol. 58 (2). — P. 430—495.

27. Longo-Mbenza B., Luila E. L., Mbeti P., Vita E. K. Is hyperuricemia a risk factor of stroke and coronary heart disease among Africans? // Int. J. Cardiol. — 1999. — Vol. 71 (1). — P. 17—22.

28. Rieselbach R. A., Sorensen L. B. Diminished renal secretion per nephron as a basis for primary gout. // Arch. Int. Med. — 1975. — N 125. — P. 359—366.

29. Takahashi S., Yamamoto T., Tsutsumi Z. Increased visceral fat accumulation in patients with primary gout // Adv. Exp. Med. Biol. — 2000. — Vol. 486. — P. 131—134.

30. Wasada T., Katsumori K., Saeki A., Iwatani M. Hyperuricemia and insulin resistance // Nippon Rinsho. — 1996. — Vol. 54 (12). — P. 3293—3296.

DIAGNOSTIC ROLE OF STUDYING PURINE METABOLISM IN PEDIATRIC PRACTICE

T. A. Toropygina, S. I. Malyavskaja, V. A. Ternovskaja, V. E. Tril, O. A. Sosnina, T. V. Pyatlina, E. A. Skorokhodova, G. B. Bekova, O. N. Burchevskaja

*Northern State Medical University,
Regional Children's Clinical Hospital named after P.G.
Vyzhletsov, Arkhangelsk*

The wide prevalence of purine metabolism disorders among children and adults, the significance of hyperuricemia in realization of metabolic diseases factors dictates the necessity to study the reasons and mechanisms participating in formation of this metabolism pathology exactly in childhood. The research was focused on studying the prevalence of hyperuricemia and determination of an interrelation between uricemia and uricosuria and urates' renal clearance in randomized selection of schoolgirls in Arkhangelsk. It has been established that a change in renal functions in relation to urates' discharge takes place by any type of purine metabolism and it depends on compensatory mechanisms that preserve normouricemia. The analysis of the research results allows to recommend using calculation of urate clearance as the most informative method of studying uric acid metabolism in pediatric practice, the method allows to verify the principal mechanisms of its disorders.

Key words: hyperuricemia, uric acid, purine metabolism disorder, kidneys, renal clearance.