

Т.Н. ХАЛФИНА, А.Н. МАКСУДОВА, Р.З. АБДРАКИПОВ

УДК 616.153.857

Казанский государственный медицинский университет
Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

Современный взгляд на патогенетические механизмы гиперурикемии

Халфина Тамила Ниловна

аспирант кафедры госпитальной терапии

420064, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138, тел. 8-919-685-32-95, e-mail: tanax@rambler.ru

В статье изложены современные представления о механизмах транспорта мочевой кислоты в почках. Показано, что нарушение процессов выделения уратов в почечных канальцах приводит к развитию гиперурикемии и подагры.

Ключевые слова: мочевая кислота, подагра, гиперурикемия, тубулярная дисфункция.

T.N. KHALFINA, A.N. MAKSUDOVA, R.Z. ABDRAKIPOV

Kazan State Medical University

Republican Clinical Hospital of Ministry of Health Care of the Republic of Tatarstan, Kazan

Modern view on the pathogenetic mechanisms hyperuricemia

In article modern representation about mechanisms uric acid transport in renal tubular presented. Shown that the violation of urates excretion in renal tubular leads to the development of hyperuricemia and gout.

Keywords: uric acid, gout, hyperuricemia, tubular dysfunction.

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных органах и тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. В основе патогенеза подагры лежит нарушение мочекишечного (пуринового) обмена и повышение содержания в крови мочевой кислоты (МК). В основе обмена МК лежит ее гиперпродукция и уменьшение выделения почками. В тоже время только у 10% пациентов с первичной подагрой имеются нарушения только эндогенного образования МК. У остальных больных основным фактором формирования гиперурикемии является нарушение выделения МК почками [2].

Помимо поражения опорно-двигательного аппарата для подагры характерно наличие висцеральных проявлений, одним из которых является уратная нефропатия. Уратная нефропатия представляет собой вариант хронического тубулоинтерстициального нефрита, характеризующийся накоплением кристаллов МК в интерстиции с развитием в нем вторичного воспалительного процесса и повреждением эпителия канальцевого аппарата с нарушением его функции и процессов реабсорбции.

Транспорт МК почками представляет собой каскад 4-х процессов: клубочковую фильтрацию, почти полную реабсорбцию профильтрованной МК, секрецию и постсекреторную реабсорбцию в проксимальных канальцах [3]. Ураты не связываются с белками и поэтому свободно фильтруются в почечных клубочках. Скорость канальцевой секреции гораздо ниже, чем скорость канальцевой реабсорбции, и поэтому вклад секретированных уратов в общее количество выделенных уратов, небольшой. Практически 98-100% профильтрованной МК реабсорбируется в проксимальных канальцах, после чего 50% профильтрованных уратов вновь секретированы, а затем происходит реабсорбция практически 80% выделенных уратов и в конечном итоге выделяется около 7-10% профильтрованных уратов. Фазы реабсорбции, секреции и постсекреторной реабсорбции происходят в проксимальном канальце. Процессы реабсорбции и секреции осуществляются за счет специфических молекул (транспортёров), расположенных на щеточной каемке эпителия проксимальных канальцев [3, 4].

Большинство транспортёров уратов относятся к семейству ОАТ. Канальцевая реабсорбция урата осуществляется транспортёром органических анионов (урат-анионным обменником),



идентифицированным, как URAT1 (кодируемый SLC22A12 геном). Данный транспортер присутствует только у людей. Многочисленные исследования, в том числе у лиц с семейной гипериурикемией указывают на мутацию гена SLC22A12, кодирующего транспортер URAT1. Было выявлено, что у данных пациентов практически отсутствует влияние пробенецида и пирадинамида (противотуберкулезного препарата с антиурикозурическим эффектом) на выделение мочевой кислоты [4].

Помимо URAT1 имеются и другие транспортеры: URATv1, SLC5A8 кодируемый натрий-зависимый контранспортер, органические анионные транспортеры семейства OAT (OAT1 и OAT3, OAT2 и OAT4), ABCG2 (транспортер урата в собирательных трубочках), SLC2A3 (натрий/фосфат коттранспортер проксимальных канальцев). OAT2 и OAT4 расположены на апикальной мембране проксимальных канальцев OAT1 и OAT3 на ее базолатеральной части, основная их функция заключается в обмене органических анионов и бикарбоната, но в тоже время имеются данные об их влиянии на транспорт уратов [2, 4].

URATv1 (OATv1), который в последствие получил название GLUT9, кодируемый SLC2A9 геном, является потенциалзависимым транспортером органических ионов, преимущественно глюкозы и фруктозы, а так же транспортер урата, полиморфизм этого гена связывают с гипериурикемией, что было подтверждено в генетических исследованиях [4, 5].

Менее изученными являются механизмы, влияющие на секрецию МК. Нарушение ее секреции связано с изменениями АТФ-зависимого насоса, мутации гена MRP4, кодирующего образование уромодулина (белка Тамма-Хорсфолла, гена ABSG2). Точный механизм, посредством которого уромодулин влияет на секрецию уратов, пока неизвестен, возможно, это связано с увеличением реабсорбции натрия в проксимальных канальцах и одновременно МК [5].

Нарушения работы почечных транспортеров с увеличением реабсорбции мочевой кислоты может привести к развитию гипериурикемии и, в конечном итоге, подагры. В ряде исследований, посвященных нарушению работы уратных транспортеров, были выявлены генетические мутации, в тоже время в большинстве из этих исследований основное внимание уделялось наличию генетических мутаций уратных транспортеров у пациентов с гипериурикемией, и в тоже время вопрос о наличии мутаций у пациентов с гипериурикемией остается менее изученным [4]. Обращают на себя внимание данные об активации транспортеров URAT1 и GLUT9 при диете богатой пуринами, артериальной гипертензии и локальной ишемии, что в свою очередь вызывает

увеличение реабсорбции МК [6]. Имеются сведения о том, что нарушается апикальная тубулярная реабсорбция уратов и натрия через URAT1 с последующим развитием гипериурикемии под влиянием диабетического кетоацидоза, интоксикации этаноламином, при лечении пиразинамидом, гиперинсулинемии и метаболическом синдроме [4]. Таким образом, нарушение выделения мочевой кислоты почками может являться вторичным процессом вследствие повреждения тубулярного аппарата почек.

Работу тубулярного аппарата у пациентов с подагрой, возможно оценить по суточной экскреции, клиренсу, экскретируемой фракции (ЭФ), реабсорбции МК, кальция (Ca), фосфора (P), экскреции аммиака. Причем «стандартное» обследование больного не позволяет выявить признаки нарушения почечной функции. Наиболее простым и доступным методом является оценка клиренса мочевой кислоты с последующим пересчетом на площадь поверхности тела. Проведенные нами исследования у пациентов с подагрой показали достаточно высокую информативность данного теста для выявления признаков уратной нефропатии, так значение клиренса МК менее 7 мл/мин/1,73м² имеют чувствительность – 90% и специфичность – 66% [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Ревматология: национальное руководство. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. — 720 с.
2. Choi H.K., Mount D.B., Reginato A.M. Pathogenesis of Gout // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — № 143. — P. 499-516.
3. Roch-Ramel F., Guisan B. Renal transport of urate in humans // *News Physiol. Scin.* — 1999. — Vol. 14. — P. 80-84.
4. Martín N.E., Nieto V.G. Hypouricemia and tubular transport of uric acid // *Nefrologia.* — 2011. — Vol. 31, № 1. — P. 44-50.
5. Hediger M.A., Johnson R.J., Miyazaki H.H. et. al. Molecular Physiology of Urate Transport // *Physiology.* — 2005. — № 20. — P. 125-133.
6. Li S., Sanna S., Maschio A. et. al. The GLUT 9 Gene is associated with serum uric acid levels in sardinia and chianti cohorts // *PLoS Genetics.* — 2007. — Vol. 3, № 11. — P. 2156-2162.
7. Максудова А.Н., Халфина Т.Н. Функция почек у пациентов с подагрой без признаков хронической болезни почек // *Нефрология и диализ.* — 2012. — № 1. — С. 62-65.