

УДК 616.61-10

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ АСПЕКТИ ПУРИНОВОГО ОБМІНУ: НОРМА ТА ПАТОЛОГІЯ

О. В. Синяченко, Г. А. Ігнатенко, І. В. Мухін

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

Ключові слова: клініко-лабораторні аспекти, пуриновий обмін, норма, патологія.

Основними джерелами біосинтезу пуринових нуклеотидів є фосфорибозилпірофосфат (ФРПФ) і глутамін, з яких утворюється інозинова кислота (схема 1). Метаболізм її відбувається шляхом розщеплювання на гіпоксантин, ксантин і сечову кислоту (СК). Зворотне пригнічення ФРПФ і гіпоксантину під дією гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази з утворенням інозинової кислоти й інших похідних нуклеотидів підтримує рівновагу цієї біохімічної системи. Трансформацію гіпоксантину в ксантин і потім у СК каталізує ксантиноксидаза.

СК є кінцевим продуктом деградації пуринових основ. До 80% СК утворюється в організмі і лише близько 20% надходить із їжею у вигляді пуринових основ [8]. Щодооби відбувається обмін близько 50–70% загальної кількості СК. Загалом в організмі у здорових людей міститься близько 1100 мг СК, 2/3 з них видаляються із сечею, 1/3 надходить до кишечника, де в результаті бактеріального уриколізу розщеплюється до алантоїну і вуглекислого газу. Процес уриколізу відбувається також, але меншою мірою, у печінці, легенях, нирках під впливом пероксидази і цитохромоксидази [13].

Фізіологічною вважають концентрацію СК у сироватці крові 0,27–0,48 ммоль/л для чоловіків і 0,18–0,38 ммоль/л — для жінок [1, 11]. Ці показники ґрунтуються на межах розчинності СК і є граничними значеннями для дорослих людей відповідної статі.

Встановлено циркадний біоритм синтезу СК — максимальний рівень її спостерігається в період з 6 до 10 години (рівень урикемії при цьому збільшується в середньому на 25–30 ммоль/л), а мінімальний — вночі [4, 13]. Ці коливання зумовлює посилений розпад нуклеотидів з підвищеним виробленням СК і одночасним збільшенням реабсорбції уратів у ниркових канальцях.

СК майже повністю виділяється нирками і лише незначна її кількість екскретується з потом, мокротинням, кишковим соком і жовчю [4, 11]. Процес виділення СК нирками умовно поділяють на

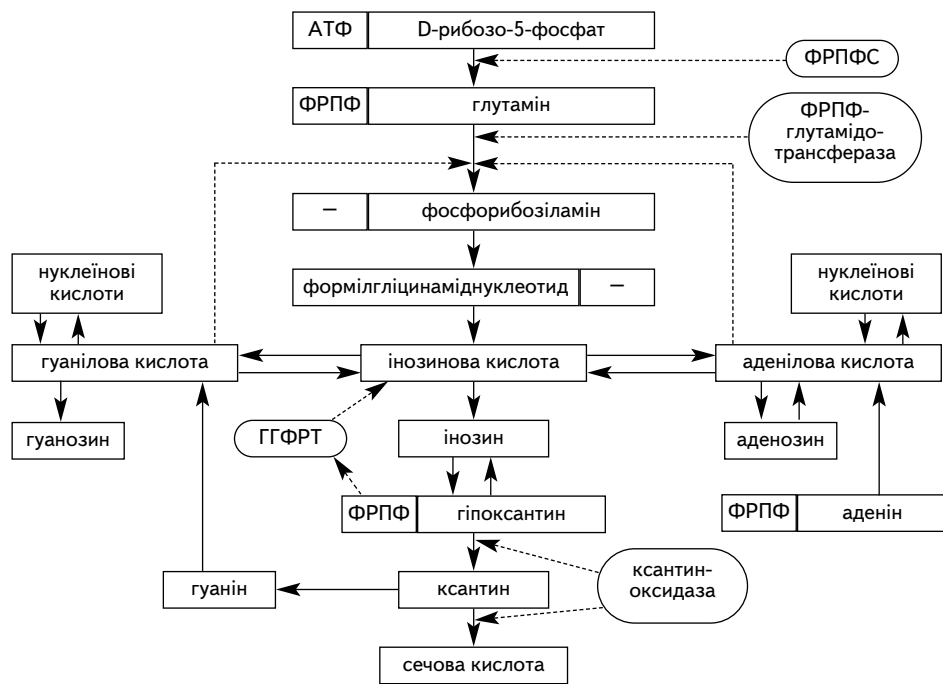
4 фази: повну фільтрацію, повну реабсорбцію у проксимальних канальцях, активну секрецію і знову реабсорбцію у проксимальних канальцях, але дистальніше за первинну реабсорбцію [11, 18, 21].

У нормі вміст СК в організмі людини визначається співвідношенням, з одного боку, біосинтезу і розпаду пуринових нуклеотидів, з іншого — процесами екскреції уратів у сечу і кишечник. В організмі тварин, на відміну від людини, синтезується фермент уриказа, який розщеплює надлишок СК до алантоїну [4, 8]. Через наявність цього ензиму були безуспішними численні спроби спровокувати подагру у тварин.

У фізіологічних умовах процеси синтезу і утилізації СК є збалансованими, завдяки чому її концентрація в сироватці крові і тканинах підтримується на відносно постійному рівні. Короткочасне фізіологічне підвищення концентрації СК вводить у дію механізми, що посилюють її екскрецію нирками або кишечником [3, 4, 8, 11].

Фермент ксантиноксидаза бере безпосередню участь у синтезі СК. Високу концентрацію цього ферменту виявлено в печінці, селезінці, слизовій оболонці тонкої кишки, нирках, мозку [14]. Індукторами активності ксантиноксидази є інтерферон і молібдати. Інтерферон зумовлює експресію генів, що кодують її синтез, а молібден активує власне фермент. Добова потреба організму людини в молібдені, потрібному для фізіологічного функціонування ксантиноксидази, становить приблизно 1–2 мг. Менш значущими активаторами ксантиноксидази є аскорбінова кислота й глутатіон. Вольфрам, навпаки, необоротно пригнічує фермент. Серед лікарських засобів інгібіторами ксантиноксидази є алопуринол (ця властивість зумовлює урикодепресивну дію препарату), фолієва кислота, кофеїн, дилтіазем та імідазол [14].

Останніми роками встановлено, що ксантиноксидаза та індуцибельна синтаза азоту оксиду беруть участь в утворенні супероксиду і пероксинітритів, які, у свою чергу, здатні ушкоджувати дезоксирибонуклеїнові кислоти, білкові молекули



Умовні позначення і скорочення:

- зворотне пригнічення;
- АТФ — аденозинтрифосфорна кислота; ФРПФС — фосфорибозилпірофосфатсинтетаза;
- ФРПФ — фосфорибозилпірофосфат; ГГФРТ — гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансфераза.

Схема 1. Біосинтез пуринових нуклеотидів

мембран клітин, потенціювати процеси клітинної малігнізації та апоптозу [4, 14, 27].

Гіперурикемія (іноді вживають термін «безсимптомна гіперурикемія») є біохімічним проявом некомпенсованого порушення пуринового обміну [8, 13]. Вона може бути наслідком надходження в організм значної кількості пуринів і (або) посиленого утворення їх *in vivo* (метаболічний шлях). Іншим механізмом її розвитку може бути зменшення ниркової екскреції і кишкового уриколізу (шлях виділення). На підставі цього виділяють два основних напрямки розвитку гіперурикемії: а) посилене вироблення СК; б) знижена екскреція СК [11]. Основні причини гіперурикемії наведено в табл. 1.

Виявити приховані порушення пуринового обміну дає змогу проба з рибоксином, під час проведення якої збільшується рівень СК у сироватці крові. Цей тест можна застосовувати для діагностування подагри, що перебігає латентно, і для диференціального діагностування з іншими захворюваннями суглобів [13].

Інтенсифікація процесів надходження ззовні і (або) утворення СК спричиняє підвищене її виведення. Цей механізм лежить в основі «аварійного

фізіологічного скидання» СК і блокує розвиток гіперурикемії. Іноді зниження виведення СК шлунково-кишковим трактом (внаслідок хронічних захворювань кишечника) на тлі навіть підвищеної ниркової екскреції може зумовлювати виникнення або підтримувати гіперурикемію [11, 19].

Розрізняють первинну і вторинну гіперурикемію. В основі первинної гіперурикемії лежать процеси ферментативного дефекту, які сприяють нагромадженню або порушують виведення уратів [27]. Класичним прикладом первинної гіперурикемії, зумовленої ензимним дефектом, є синдром Lesch-Nyhan (розвиток гіперурикемії, уратного нефролітіазу, психічних змін і хореатотичних рухових порушень).

У разі вторинної гіперурикемії інтенсивний біосинтез СК виникає у зв'язку з прискореним розпадом аденозинтрифосфорної кислоти [13]. Вторинна гіперурикемія може виникати у хворих з різними патологічними станами і бути наслідком підвищеного обміну нуклеїнових кислот. Вона супроводжує метаболічний синдром Х, ішемію, алкоголізм, висотну гіпоксію, інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, хронічну серцеву і дихальну недостатність, гіперліпідемії, цукровий ді-

Таблиця 1

Основні причини розвитку гіперурикемії

Надмірне утворення сечової кислоти	Недостатнє виведення уратів (зниження ниркового кліренсу)
<i>Надмірне вживання їжі, багатой на пурини</i>	<i>Уроджені тубулопатії</i>
<i>Ензимні дефекти:</i> підвищена активність фосфорибозилпірофосфатної синтетази; зниження активності гіпоксантинфосфорибозилтрансферази; хвороби нагромадження глікогену (типи 1, 3, 5, 7); дефіцит глютамінази; дефіцит урикази; підвищена активність ксантиноксидази	<i>Захворювання, що зумовлюють зниження кліренсу уратів:</i> хронічна ниркова недостатність (до 25%); паренхіматозні захворювання нирок (до 1%); хронічний інтерстиціальний нефрит; гіпертензивний синдром; дегідратація; кетацидоз; саркоїдоз; гіпотиреоз; бериліоз; хронічна інтоксикація свинцем; гіпаратиреоз; гіперальдостеронізм; еклампсія
<i>Стани, які супроводжує підвищений катаболізм:</i> хронічне зловживання алкоголем; тканинна гіпоксія; надмірні фізичні навантаження	
<i>Лікарські засоби:</i> цитостатичні (7–28%); рибоксин; вітамін В ₁₂	<i>Лікарські препарати, що знижують кліренс уратів:</i> діуретики, у разі тривалого приймання (17–82%); етамбутол; циклоспорин; етиловий спирт; послаблювальні засоби; саліцилати
<i>Захворювання, які супроводжують розвиток гіперурикемії:</i> мієлофіброз (до 90%) мієлопроліферативні захворювання; хронічні гемолітичні анемії (до 70%); пухлини (у тому числі первинна нефрокарцинома); мієломна хвороба; гіперпаратиреоз; хвороба Віллебрандта; хвороба Гоше; саркоїдоз; хронічна недостатність кори надниркових залоз; інфекційний мононуклеоз; лімфогранулематоз; гострий і хронічний лейкози; справжня (46%) і вторинні поліцитемії; поширений псоріаз (6–27%); уроджені та набуті гемоглобінопатії (таласемія, серпоподібно-клітинна анемія, перніціозна анемія, мегалобластна анемія)	

Примітка. У дужках наведено частоту розвитку гіперурикемії.

абет 2-го типу, спостерігається на тлі тривалого застосування діуретиків, у разі гіперлактатемії, швидкого і масивного цитолізу після хіміо- або променевої терапії у хворих на гемобластози, лімфопрولیферативні захворювання, злоякісні пухлини, поліцитемію [7, 8, 22, 24, 25]. Під впливом цих та інших можливих причин гіперурикемія може трансформуватися в симптомну подагру [23, 26].

Зниження ниркової екскреції СК є однією з головних причин вторинної гіперурикемії. Порушення ниркової екскреції уратів можуть бути наслідком зниження клубочкової фільтрації за ниркової недостатності. При цьому клінічних проявів подагри найчастіше немає. Фактично розвиток гіперурикемії у хворих з хронічною нирковою недостатністю є одним з маркерів ступеня зниження функції нирок.

До інших причин «ниркової» гіперурикемії відносять підвищення каналцевої реабсорбції

СК і пригнічення каналцевої секреції [6, 11, 21]. Клінічні ситуації, пов'язані із зменшенням об'єму позаклітинної рідини (дегідратація внаслідок діареї або блювання, передозування петлевих діуретиків), можуть спричинити гіперурикемію [7]. Вірогідним поясненням цього феномену є посилення реабсорбції натрію в проксимальних каналцях, а отже, і потужності натрій-транспортних систем, відповідальних за перенесення натрію урату.

В основі каналцевої секреції СК лежить висока концентрація у циркулюючій крові органічних кислот, що конкурують з натрію уратом за молекули транспортного білка на плазматичній мембрані клітин нефрона. З цієї причини і внаслідок гіперлактатемії у разі гострого навантаження етанолом, токсикозу вагітних, аліментарного голодування і кетацидозу у хворих на цукровий діабет підвищується рівень бета-гідроксибутирату і ацетоацетату, які, у свою чергу, конкурентно зв'язу-

ються з білком і зумовлюють вторинну гіперурикемію [13].

В основі патогенезу подагри лежать процеси порушення пуринового обміну, що спричиняють нагромадження СК у крові, кристалізацію і відкладення її у внутрішніх органах (передусім суглобах і нирках) з розвитком кристаліндукованого запалення [9]. Подагра, що виникає як самостійне захворювання, отримала назву первинної.

У 1/3...3/4 хворих на подагру виявляють ниркову патологію [2, 11]. Розрізняють кілька варіантів ураження нирок: уролітіаз (20–80%), гостру уратну обструкцію каналців, хронічний інтерстиціальний нефрит, хронічний імунокомплексний гломерулонефрит (6%), що перебігає інколи з класичним нефротичним синдромом.

Хімічний аналіз складу сечових конкрементів за подагричного уролітіазу виявив наявність у них СК (25,9%). Іноді можна спостерігати вітлокіти або конкременти, що складаються з СК та узделіту (14,8%), СК і струвіту (13,0%). У формуванні змішаних конкрементів СК відіграє роль гетерогенного центра кристалізації солей кальцію.

Зрідка у хворих на подагру виникає гостра уратна обструкція каналців з розвитком олігурічної гострої ниркової недостатності [17, 15, 21]. В її основі лежить механічна obturaція нефронів кристалами СК. Цей варіант ураження нирок спостерігають частіше в разі вторинної подагри, переважно у хворих на лімфопроліферативні або пухлинні захворювання після хіміо- чи променевої терапії [13]. До застосування у цих хворих гемодіалізу летальність досягала 47% [4]. Тому призначення цим пацієнтам урикодепресивних препаратів перед проведенням спеціальних методів лікування є патогенетично обґрунтованим засобом первинної профілактики гострої уратної обструкції нирок.

Прогресування декомпенсації пуринового обміну призводить до погіршення екскреції уратів, що може зумовити кристалізацію СК і відкладен-

ня її у ділянці сосочків із формуванням мікротофусів, що утруднюють внутрішньониркову уродинаміку. Приєднання вторинного піелонефриту часто сприяє відриву мікротофусів з розвитком форнікальної кровотечі або гострої обструкції сечоводу [15, 17].

Посилена ниркова екскреція уратів сприяє внутрішньотубулярному відкладанню уратів з подальшою міграцією СК до інтерстицію, формуванню хронічного інтерстиціального нефриту, який з часом стає чинником виникнення і прогресування ниркової недостатності у хворих на подагру [5, 10, 15, 16].

У 3–5% випадків виникненню подагри передують певний патологічний процес, який її зумовлює. Тоді подагра є вторинною стосовно цього захворювання [4, 8]. Причини вторинної подагри наведено в табл. 1. Рідкісними причинами подагри вважають хворобу Дауна, цирози печінки, бронхіальну астму [18].

Клінічні прояви вторинної подагри мало чим відрізняються від первинної. Виділяють кілька варіантів її перебігу — артритичний, вісцеральний і безсимптомний.

Вторинну подагру діагностують у середньому в 10% пацієнтів гематологічних клінік, хоча частота безсимптомної гіперурикемії сягає 75%. Є тенденція до зростання частоти виникнення вторинної подагри у цієї категорії хворих у зв'язку з удосконаленням і поширенням лікувальних програм із застосуванням цитостатичних засобів, зокрема мегадоз імунодепресантів, які нерідко посилюють наявну безсимптомну гіперурикемію і зумовлюють перші клінічні прояви подагри [20].

Таким чином, ми навели відомості щодо особливостей пуринового обміну у фізіологічних умовах і в разі патології. Розглянуто основні причини і механізми виникнення первинної і вторинної подагри. Водночас далеко не всі викладені положення є загальноприйнятими та узгодженими, а деякі вимагають подальшого вивчення й уточнення.

Цитована література

1. *Барінов Э. Ф.* Почечные механизмы регуляции уровня мочевой кислоты при подагре // Патол. физиология и эксперим. терапия.— 1997.— № 4.— С. 40–45.
2. *Баятова К. В.* Влияние длительной базисной терапии на клинику подагры // Терапевт. архив.— 1981.— № 2.— С. 87–91.
3. *Варшавский Б. Я.* Клиренс уратов в диагностике почечной патологии у детей / Б. Я. Варшавский, В. А. Цемахович // Клини. лаб. диагностика.— 1998.— № 6.— С. 15–16.
4. *Горленко А. П.* Подагра.— К.: Здоров'я, 1982.— 72 с.
5. *Джавад-заде М. Д.* Лечение почечной недостаточности, обусловленной мочекислым нефролитиазом / М. Д. Джавад-заде, К. А. Исмаилов, М. М. Агаев // Азерб. мед. журнал.— 1985.— № 7.— С. 3–8.
6. *Диабетическая и подагрическая нефропатии (некоторые аспекты)* / В. В. Сура, И. А. Борисов, О. И. Камаева, В. Г. Филиппова // Терапевт. архив.— 1995.— № 8.— С. 3–5.

7. Зверев Я. Ф. Гиперурикемия как побочный эффект диуретической терапии / Я. Ф. Зверев, В. М. Брюханов // Нефрология.— 1999.— № 3.— С. 22–27.
8. Кинев К. Подагра.— М.: Медицина, 1980.— 128 с.
9. Мухин Н. А. Подагра — старые и новые проблемы / Н. А. Мухин, И. М. Балкаров, М. В. Лебедева // Рос. мед. журнал.— 1998.— № 4.— С. 18–23.
10. Насонова В. А. Диагностика и лечение подагры // Терапевт. архив.— 1987.— № 4.— С. 3–5.
11. Нефрология / Под ред. И. Е. Тареевой.— М.: Медицина, 2000.— С. 46–47.
12. Ревматические болезни / Под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчука.— М.: Медицина, 1997.— С. 364–365.
13. Синяченко О. В. Подагра / О. В. Синяченко, Э. Ф. Баринов.— Донецк: Донеччина, 1994.— 246 с.
14. Сумбаев В. В. Ксантинооксидаза как компонент системы генерирования активных форм кислорода / В. В. Сумбаев, А. Я. Розанов // Соврем. проблемы токсикологии.— 2001.— № 1.— С. 16–22.
15. Уратная нефропатия — от бессимптомной гиперурикозурии до хронического гемодиализа / Н. А. Мухин, И. М. Балкаров, М. В. Лебедева и др. // Нефрология.— 1997.— № 3.— С. 7–10.
16. Формирование артериальной гипертензии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек / Н. А. Мухин, И. М. Балкаров, Д. Г. Шоничев, М. В. Лебедева // Терапевт. архив.— 1999.— № 6.— С. 23–27.
17. Efficacy of urate oxidase (uricozyme) in tumour lysis induced urate nephropathy / M. Leach, R. M. Parsons, J. T. Reilly, D. A. Winfield // Clin. lab. haematol.— 1998.— N 20 (3).— P. 169–172.
18. Ellis S. Controlling hyperuricaemia in general practice / S. Ellis, D. Isenberg // Practitioner.— 1999.— N 243 (1605).— P. 886–891.
19. Hill J. Gout: its causes, symptoms and treatment // Nurs. times.— 1999.— N 95 (47).— P. 48–50.
20. Ichida K. Hyperuricemia and the kidney / K. Ichida, M. Hikita, T. Hosoya // Nippon. rinsho.— 1996.— N 54 (12).— P. 3277–3282.
21. Koide T. Hyperuricosuria and urolithiasis // Nippon. rinsho.— 1996.— N 54 (12).— P. 3273–3276.
22. Nakamura T. Dynamics of uric acid metabolism in hyperuricemia / T. Nakamura, K. Takagi, T. Ueda // Nippon. rinsho.— 1996.— N 54 (12).— P. 3230–3236.
23. Pascual E. Gout update: from lab to the clinic and back // Curr. opin. rheumatol.— 2000.— N 12 (3).— P. 213–218.
24. Purine metabolism and inhibition of xanthine oxidase in severely hypoxic neonates going onto extracorporeal membrane oxygenation / P. J. Marro, S. Baumgart, M. Delivoria Papadopoulou et al. // Pediatr. res.— 1997.— N 41.— P. 513–520.
25. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation / F. Leyva, S. D. Anker, I. F. Godsland et al. // Eur. heart J.— 1998.— N 19 (12).— P. 1814–1822.
26. Wrenger E. Uric acid and tubulointerstitial kidney diseases / E. Wrenger, J. Bahlmann, J. Floege // Internist.— 1996.— N 37 (11).— P. 1137–1142.
27. Wyndham M. Gout // Practitioner.— 1998.— N 242 (1588).— P. 546–546.

Клинико-лабораторные аспекты пуринового обмена: норма и патология

О. В. Синяченко, Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин

В работе изложены особенности пуринового обмена в норме и при патологии. Освещены основные причины и механизмы возникновения первичной и вторичной гиперурикемии и подагры.

Clinic-laboratory aspects of the purine exchange: the norm and pathology

O. V. Syniachenko, H. A. Ihnatenko, I. V. Mukhin

In the paper the purine exchange peculiarities in norm and at pathology have been presented. The main causes and mechanisms of the primary and secondary hyperuricemia and gout occurrence have been elucidated.