

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ ПОДАГРИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Д-р мед. наук С. К. ЯРОВОЙ^{1,2}, канд. мед. наук В. Ю. УФИМЦЕВА¹

¹ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИРЦ»
Минздрава России, Москва,

² ГБУЗ ГКБ № 57 Департамента здравоохранения г. Москвы, Российская Федерация

Рассмотрены основные клинические варианты поражения почек на фоне нарушений пуринового обмена. Кратко изложена патофизиология нарушений метаболизма пуринов. Представлены основные подходы к медикаментозной терапии этих состояний, проанализированы фармакологические свойства наиболее часто применяемых для лечения данной нозологии препаратов.

Ключевые слова: подагрическая нефропатия, уратный нефролитиаз, тубулоинтерстициальный нефрит, ингибиторы ксантиноксидазы, цитратные смеси.

Пуриновый обмен является сложным каскадом биохимических реакций, в котором принимают участие многие ферментные системы. Содержание пуринов в организме складывается из их поступления с продуктами питания и эндогенного синтеза. Большая часть солей мочевой кислоты — уратов — образуется эндогенно в процессе метаболизма нуклеиновых кислот, однако существуют и другие пути биосинтеза этих веществ. Во всех вариантах важнейшим промежуточным звеном является инозиновая кислота, которая в дальнейшем подвергается гидролизу. Образующийся гипоксантин под влиянием фермента ксантиноксидазы преобразуется в ксантин и мочевую кислоту. С точки зрения биохимии нарушения пуринового обмена представляют собой различные варианты дисбаланса между ферментными системами, отвечающими за синтез и транспортировку мочевой кислоты и ее предшественников. Существенное значение имеет также поступление значительного количества пуринов с продуктами питания.

Считается, что в организме взрослого здорового человека содержится около 1000 мг мочевой кислоты. При нарушениях обмена пуринов этот показатель может возрастать в несколько раз. Содержание мочевой кислоты в организме не является жестким параметром и не имеет какой-либо диагностической ценности. Даже основной показатель состояния пуринового обмена — концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови особой жесткостью не отличается. Минимальное и максимальное значения нормы отличаются примерно в 2,5 раза — 200–450 мкмоль/л у мужчин и 160–400 мкмоль/л у женщин. У здоровых людей за сутки выводится и вновь синтезируется примерно 750 мг или две трети от общего объема мочевой кислоты. Из этого количества около 80%, или 600 мг, экскретируются почками, оставшиеся 20% выводятся через желудочно-кишечный тракт. По оценке П. М. Клименко и соавт. [1], клиренс мочевой кислоты в норме составляет 5,4–9,0 мл/мин.

Почечная экскреция уратов представляет собой сложный и многоступенчатый процесс. В клубочках происходит фильтрация уратов плазмы. Попавшие в ультрафильтрат ураты практически полностью реабсорбируются в проксимальном канальце, а затем секретуются в просвет нефрона. Некоторая часть секретированных уратов повторно реабсорбируется. Процесс активной секреции уратов очень чувствителен к различным химическим агентам. Считается, что почечную секрецию уратов повышают оротовая кислота, лозартан, эстрогены, продукты распада тетрациклина (просроченные тетрациклины обладают высокой токсичностью!), а понижают этамбутол, тиазиды и тиазидоподобные диуретики, в меньшей степени — фуросемид и ацетазоламид [2]. Очевидно, что выраженность отмеченных эффектов сильно изменяется от препарата к препарату и далеко не всегда имеет клиническое применение, в частности урикозурические свойства эстрогенов существенного значения не имеют. В последнее время лозартан стал фигурировать в схемах лечения подагрического тубулоинтерстициального нефрита у пациентов, не имеющих нефролитиаза [3]. Склонность тиазидов и индапамида уменьшать почечную экскрецию уратов и повышать их сывороточную концентрацию выражена достаточно ярко, что делает эти препараты как минимум нежелательными при суставной подагре и особенно при подагрической нефропатии [4, 5].

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ВСЛЕДСТВИЕ НАРУШЕНИЯ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА

Заболевания, связанные с нарушениями пуринового обмена, встречаются сравнительно часто, что делает этот аспект актуальным. Специалисты-урологи, а также большинство врачей общей практики хорошо знакомы с особенностями уратного нефролитиаза. В то же время эти специалисты

нередко вовсе не имеют представления о существовании других, подчас более тяжелых заболеваний, обусловленных нарушениями пуринового обмена. Между тем все они встречаются с разной частотой в стационарах, а также при оказании амбулаторной медицинской помощи.

Наиболее значимым следствием нарушений пуринового обмена является повышение уровня мочевой кислоты в крови — гиперурикемия, которая и является основным этиологическим фактором различных патологических состояний. В зависимости от этиологии гиперурикемия подразделяется на первичную (не имеющую явной причины) и вторичную по отношению к какому-либо заболеванию.

Клиническим следствием первичной гиперурикемии является подагра в широком понимании этого термина: сюда входят и классический острый микрокристаллический артрит, и различные варианты подагрической нефропатии, один из которых — уратный нефролитиаз, и тофусы различной локализации, и осложнения всех этих состояний.

В группе заболеваний, связанных с первичной гиперурикемией, несколько особняком стоят генетически обусловленные нарушения пуринового обмена: среди них синдром Леша — Нихена, болезнь Гирке, различные варианты наследственных дефектов транспортных систем почечных канальцев и другие. Отличительными признаками гиперурикемий, наследуемых по моногенному типу (т. е. связанных с дефектом конкретного гена, определяющего развитие всего симптомокомплекса), являются манифестация в раннем детском возрасте, высокая гиперпродукция мочевой кислоты, быстрое, иногда даже «злокачественное» прогрессирование заболевания вплоть до формирования терминальной почечной недостаточности, часто весьма умеренная эффективность лечебных мероприятий, несмотря на максимально активную терапию [6].

В настоящее время клиническая диагностика нарушений пуринового обмена, наследуемых по полигенному типу, затруднена. Проявления и характер течения заболевания в этом случае сильно варьирует в зависимости от внешних факторов, а биологический эффект значительной части генов все еще не до конца ясен [3, 6].

В нефрологической и общетерапевтической практике для определения поражения почек вследствие гиперурикемии несколько десятилетий назад было введено понятие «подагрическая почка», которое в современной медицине трансформировалось в «подагрическую нефропатию». Учитывая экспериментально доказанное повреждающее действие солей мочевой кислоты на почечные структуры, также предлагался термин «уратная нефропатия». Все эти понятия являются обобщающими и объединяют несколько значительно различающихся по своему патогенезу процессов: острую мочекислую нефропатию, уратный нефролитиаз и хронический тубулоинтерстициальный нефрит. Отдельные авторы также отмечают возможность

иммунокомплексного гломерулонефрита, пусковым фактором которого служит гиперпродукция мочевой кислоты [7].

В урологической практике наиболее часто встречаются пациенты с уратным нефролитиазом, до 80 % из них хотя бы раз в жизни имели эпизод острого артрита, причем совершенно не обязательно классической локализации — I плюснефалангового сустава. В последнее время все чаще встречаются атипичные варианты подагрического артрита, например гонит. Кроме того, широкое и бесконтрольное применение нестероидных противовоспалительных средств зачастую смазывает клиническую картину, увеличивая удельный вес артритов с меньшей активностью воспалительного процесса. Можно отметить, что сочетание артрита и уратного нефролитиаза является не обязательным, а скорее характерным [7, 8].

Важно акцентировать внимание на том, что однократно определенный уровень урата крови не является маркером, подтверждающим или нет подагру. В клинической практике нередко встречаются пациенты с достаточно высокой гиперурикемией (500–600 мкмоль/л), ассоциированной с ожирением, хронической почечной недостаточностью, псориазом и т. д., но без каких-либо проявлений подагры. В то же время у некоторых пациентов с рецидивирующим уратным нефролитиазом, рецидивирующим микрокристаллическим артритом, т. е. с несомненными проявлениями подагры, уровень урата крови находится у верхней границы нормы.

Бессимптомное повышение уровня урата крови свидетельствует лишь о вероятности развития заболевания. Считается, что концентрация урата крови более 360 мкмоль/л ассоциирована с четырехкратным повышением вероятности развития подагры у мужчин и семнадцатикратным — у женщин [9].

Клиническая картина конкремента почки, мочеточника общеизвестна, поэтому еще раз ее подробно описывать смысла нет. Единственное, что стоит отметить: при наиболее тяжелом, «злокачественном» течении наряду с образованием уратных камней в просвете мочевых путей возможно и отложение кристаллов урата в почечном интерстиции, что носит название «нефрокальциноз». В отличие от нефролитиаза, нефрокальциноз при подагре всегда двухсторонний, он не имеет каких-либо специфических симптомов, а клинические проявления сводятся к прогрессированию почечной недостаточности за счет нефросклероза. Нефрокальциноз в большинстве случаев выявляется при ультразвуковом сканировании и не требует специфической терапии.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит является характерным и частым вариантом подагрической нефропатии. Однако ввиду меньшей выраженности клинической картины он известен главным образом специалистам-нефрологам и ревматологам.

На начальных стадиях тубулоинтерстициального нефрита патологический процесс затрагивает в основном канальцы и почечный интерстиций, поэтому ведущим симптомом становится нарушение концентрационной функции почек — полиурия с низкой плотностью мочи (гипостенурией). Протеинурия не превышает 1 г/сут или вовсе отсутствует, что связано с нарушением реабсорбции белка канальцами. Для подагрического интерстициального нефрита характерны стойкая уратурия, а также стойкая или эпизодическая микрогематурия, особенно после перенесенной респираторной вирусной инфекции.

Уровень урата крови закономерно повышен, однако необходимо помнить, что сам по себе факт наличия хронической почечной недостаточности может стать причиной гиперурикемии. При выраженной клинической картине хронического тубулоинтерстициального нефрита его связь с нарушениями пуринового обмена не вызывает сомнений при следующих соотношениях уровней урата и креатинина крови: соответственно > 536 мкмоль/л и < 132 мкмоль/л; > 595 мкмоль/л и 132–176 мкмоль/л; > 714 мкмоль/л и > 176 мкмоль/л [10].

При иммуногистохимическом исследовании почечных биоптатов у части пациентов с клинической картиной подагрического тубулоинтерстициального нефрита было отмечено свечение С3-фракции комплемента и IgG, что характерно для иммунокомплексных гломерулонефритов. Это позволило выделить хронический гломерулонефрит как отдельный вариант подагрической нефропатии [8].

При прогрессировании подагрического тубулоинтерстициального нефрита закономерно развитие артериальной гипертензии и нефросклероза.

Острая мочекислая нефропатия (острая подагрическая почка) в своей основе имеет обструкцию почечных канальцев кристаллами уратов, что приводит к острой почечной недостаточности. Заболевание начинается с олигурии. Часть пациентов одновременно предъявляет жалобы на болевой синдром по типу почечной колики, макрогематурию, что может объясняться миграцией крупных кристаллов уратов по мочеточнику. Патогномоничной является высокая уратурия, не характерная для острой почечной недостаточности другой этиологии, а также значительное повышение уровня мочевой кислоты в крови (более 850–900 мкмоль/л). В современной нефрологической практике считается, что диагноз острой мочекислей нефропатии не вызывает сомнений при соотношении уровней урата и креатинина крови (в мг) > 1 [11].

Предположение об острой мочекислей нефропатии основывается на сочетании трех клинических признаков: высокоактивного артрита с характерной локализацией, резкого уменьшения диуреза и кирпично-бурого цвета мочи. Диагноз тем более вероятен, если пациент указывает на имевшую

место гипогидратацию любого генеза — от посещения бани и физической работы при высокой температуре воздуха до неадекватной инфузионной терапии и передозировки мочегонных, а также на употребление значительного количества мясных продуктов и/или алкоголя. При естественном течении заболевания олигурия практически всегда прогрессирует до анурии с развернутой клинической картиной острой почечной недостаточности.

Проблема острой мочекислей нефропатии тесно прилежит ко вторичным гиперурикемиям. Причины повышения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови довольно многочисленны и разнообразны: хроническая почечная недостаточность, независимо от ее этиологии; ожирение, особенно в высокой степени; плохо компенсированный сахарный диабет, акромегалия, гипотиреоз, гипопаратиреоз, токсикоз беременности, миелопролиферативные заболевания, саркоидоз, хроническая интоксикация свинцом, хронический алкоголизм. Прослеживается четкая связь между повышенным риском уратного нефролитиаза и наличием у пациента тяжелого псориаза, особенно суставного. В большинстве случаев выраженность гиперурикемии при этих заболеваниях небольшая, реже умеренная. Нарушения пуринового обмена довольно редко значимо отражаются на клинической картине заболевания.

Самый яркий и клинически значимый вариант вторичной гиперурикемии — «синдром лизиса опухоли» («синдром распада опухоли»), развивающийся при химиотерапии и радиотерапии лимфолиферативных заболеваний, реже опухолей другой локализации. Ключевым компонентом этого синдрома, наряду с гиперфосфатемией и гиперкалиемией, является гиперпродукция мочевой кислоты, приводящая к развитию острой мочекислей нефропатии, причем нередко на неизмененных почках [12]. Важно отметить, что гиперурикемия, связанная с генетическими нарушениями, даже при крайне активном, «злокачественном» течении нефролитиаза, наличии нефрокальциноза практически никогда не осложняется «острой подагрической почкой» [3, 6].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК, ОБУСЛОВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЯМИ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА

Консервативная терапия любого варианта подагрической нефропатии в своей основе имеет снижение уровня гиперурикемии, а следовательно, и гиперурикурии, повышение растворимости урата в моче.

Всем пациентам в обязательном порядке назначается диета, цель которой — уменьшить поступление пуринов в организм с пищей. Это достигается полным исключением из рациона мяса молодых животных, субпродуктов, мясных бульонов, колбас и т. д., ограниченно разрешается мясо полновозрастных животных, рыба. Пациентам

рекомендуется преимущественно растительный стол, обильное щелочное питье, цитрусовые и напитки на их основе, а также полное воздержание от алкоголя.

При наличии почечной недостаточности, артериальной гипертензии, недостаточности кровообращения, ожирения вводятся дополнительные ограничения. Прежде всего рекомендуется снизить потребление поваренной соли, так как эффективность ингибиторов АПФ, особо показанных при нефропатиях, осложненных артериальной гипертензией, да и вообще всей гипотензивной терапии напрямую зависит от объема поступающего в организм натрия. При выраженном дефиците фильтрации появляется необходимость в ограничении потребления белка. При ожирении уменьшают общую калорийность рациона.

У ряда пациентов, например, при редко рецидивирующем уратном нефролитиазе без почечной недостаточности, при достаточной мотивации со стороны больного, вообще удается ограничиться коррекцией диеты и питьевого режима, не прибегая к назначению лекарственных препаратов.

Лекарственные средства, применяемые для патогенетического лечения подагрической нефропатии, подразделяются на препараты, влияющие на метаболизм пуринов (аллопуринол, фебуксостат); увеличивающие почечное выведение пуринов (пробенецид, бензбромарон, лозартан, фенофибрат); увеличивающие растворимость мочевой кислоты и ее солей (лимонная кислота и ее соли — цитраты).

Базовым **препаратом, влияющим на метаболизм пуринов**, является аллопуринол — ингибитор фермента ксантиноксидазы. Под действием этого фермента происходит последний этап синтеза мочевой кислоты. Предшественники урата — ксантин и гипоксантин имеют в 10 раз более высокую растворимость в воде по сравнению мочевой кислотой. Остановка метаболизма пуринов на этом этапе практически до нуля сводит риск кристаллообразования, а значит, и микрокристаллического артрита, нефропатии.

Аллопуринол показан при подагрическом тубулоинтерстициальном нефрите, острой мочевиновой нефропатии, уратном нефролитиазе в сочетании с гиперурикемией, а также при химиотерапии злокачественных новообразований для профилактики развития вторичной гиперурикемии и острой почечной недостаточности. Минимально эффективная дозировка — 200 мг/сут, среднетерапевтическая — 300–400 мг/сут. При химиотерапии злокачественных новообразований требуются высокие, близкие к максимальным дозировки аллопуринола — 600–900 мг/сут [2].

Препарат «Аллопуринол» может вызывать диспептические расстройства и кожную сыпь, которые отмечаются практически у каждого пятого больного. Побочные действия чаще носят характер неприятных, но не опасных, и ввиду практически полной (вплоть по последнего времени)

безальтернативности этого препарата большая часть пациентов все-таки продолжает лечение.

В последнее время на российском рынке появился новый ингибитор ксантиноксидазы — фебуксостат, который отличается от аллопуринола более высокой селективностью [3]. Считается, что фебуксостат имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с аллопуринолом. Российский опыт применения фебуксостата пока крайне ограничен, однако зарубежные исследователи отмечают его более высокую эффективность в отношении гиперурикемии [13]. Однако уже сейчас можно отметить, что этот препарат является вполне адекватной и полноценной заменой аллопуринола в условиях его непереносимости, аллергии и т. д.

Необходимо отметить, что все ингибиторы ксантиноксидазы противопоказаны пациентам, получающим азатиоприн и 6-меркаптопурин, так как этот фермент принимает участие в их метаболизме. При совместном назначении резко возрастает риск токсичности, прежде всего костномозговой.

За рубежом применяется также рекомбинантная уратоксидаза — расбуриказа. Препарат эффективнее аллопуринола снижает гиперурикемию и применяется главным образом в гематологической практике для профилактики острой уратной нефропатии [3].

Лекарственные средства, увеличивающие почечное выведение пуринов, или урикозурические препараты, угнетают процесс реабсорбции урата из просвета почечных канальцев. В современной клинической практике эта группа лекарственных средств применяется очень ограниченно. Далеко не у всех пациентов они демонстрируют достаточную эффективность. Кроме того, результатом прямого фармакологического эффекта — увеличения почечной экскреции урата — является повышение риска нефролитиаза. Самый известный урикозурический препарат пробенецид в настоящее время практически отсутствует на российском рынке. Бензбромарон зарегистрирован в России, но есть лишь в очень небольшом количестве. Все урикозурические средства в организме подвергаются печеночному метаболизму и обладают гепатотоксичностью. Еще одной особенностью этих препаратов является огромное количество лекарственных взаимодействий, что затрудняет их применение в составе многокомпонентных схем.

Отчетливым урикозурическим действием обладают сартаны, особенно лозартан, а также фенофибрат. Этот эффект выражен весьма умеренно, тем не менее в определенных ситуациях востребован, в первую очередь при сочетании подагры и артериальной гипертензии.

Цитратная терапия является неотъемлемой составляющей медикаментозного лечения подагрической нефропатии. Действие солей лимонной кислоты на процесс кристаллообразования в моче многогранно. Растворимость мочевой кислоты значительно меняется в зависимости от реакции

среды. В кислой среде ураты имеют очень плохую растворимость и легко переходят в твердую фазу — кристаллизуются. При нейтральной или щелочной реакции растворимость этих солей увеличивается. Основным эффектом цитратов является способность защелачивать мочу, что предотвращает кристаллизацию уратов и создает условия для растворения уже сформированных кристаллов. На этом основана литолитическая терапия. Однако при щелочной реакции среды уменьшается растворимость фосфатов. Наслоение пленки фосфата на уратный камень делает практически бесперспективным процесс дальнейшего литолиза. Это диктует необходимость тщательного контроля за реакцией мочи на протяжении всего курса лечения. В современных условиях на смену эмпирическому применению растительного сырья, богатого лимонной кислотой и ее солями, пришли лекарственные средства, включающие химически чистый цитрат и набор тест-полосок для мониторинга реакции мочи.

Исследования второй половины XX в. продемонстрировали эффективность литолиза уратных камней с применением цитратных смесей в режиме монотерапии — 75–80% [12]. В настоящее время в результате усовершенствования методики эффективность литолиза удалось повысить до 85–90% в зависимости от особенностей химического состава конкрементов [1, 14, 15].

В последние годы появились работы, свидетельствующие о целесообразности включения препаратов цитрата в многокомпонентные схемы терапии. Так, при уратных камнях мочеочника, особенно его дистальной трети, комбинированная терапия, включающая цитрат и тамсулозин, привела к самостоятельному отхождению 84,8% конкрементов, что достоверно отличается от групп пациентов, получавших монотерапию этими препаратами (68,8 и 58,8% соответственно), а также от пациентов с плацебо (26,1%) [16].

Имеются убедительные доказательства эффективности комбинации аллопуринола и цитрата при подагрическом интерстициальном нефрите. Двенадцатинедельный курс комбинированной терапии, включающей цитрат 3 г/сут и аллопуринол 100–200 мг/сут, способствовал возрастанию скорости клубочковой фильтрации в среднем на 15 мл/мин по сравнению с контрольной группой. Существенно повысился и клиренс мочевой кислоты. Отметим низкую дозировку аллопуринола: минимально эффективной считается 200 мг/сут, а 100 мг/сут — вообще субклиническая дозировка, тем не менее, она оказалась эффективной. Можно сделать предположение о возможном потенцировании эффектов аллопуринола и цитрата. Дополнительным позитивным следствием должно быть снижение частоты побочных действий аллопуринола, что является существенным лимитирующим фактором при медикаментозном лечении подагрической нефропатии, но, к сожалению, авторы не акцентировали на этом внимание [17].

Более яркий эффект цитрата в отношении функции почек отмечен при лечении хронического интерстициального нефрита, обусловленного гиперурикемией, у пациентов, страдающих ожирением [18].

Механизм действия цитрата не ограничивается защелачиванием мочи. Цитрат является одним из физиологических ингибиторов кристаллообразования. Так как моча в норме представляет собой пересыщенный солевой раствор, присутствие в ней ингибиторов кристаллообразования — необходимое условие адекватного функционирования всей системы мочеиспускания. Гипоцитратурия является одним из факторов, способствующих камнеобразованию, этим может объясняться эффективность цитратных смесей не только при уратном, но и при кальций-оксалатном нефролитиазе [19–21].

Наиболее сложным при цитратной терапии уратного нефролитиаза является подбор адекватной дозировки препарата. Н. К. Дзеранов, на протяжении многих лет изучавший и разрабатывавший этот аспект, рекомендует начинать с назначения диеты и оценки реакции мочи в течение пяти дней в строго определенное время суток. На основании полученных средних значений рН мочи определяется начальная доза препарата и главное — ее распределение в течение суток. Через пять дней лечения снова определяются средние показатели реакции мочи в строго аналогичное время суток и при необходимости проводится коррекция дозировки препарата [22]. «Интерактивное», т. е. в реальном времени изменение дозировки цитрата неэффективно и даже небезопасно, так как приводит к скачкам рН, что может вызвать кристаллизацию фосфата.

Ввиду того, что цитрат в норме присутствует в организме, лекарственные средства на его основе практически лишены токсичности. Тем не менее существуют клинические ситуации, когда применение этих препаратов требует осмотрительности. Использование цитратных смесей нежелательно при острой мочеислой нефропатии и вообще при острой почечной недостаточности любой этиологии. Лимитирующим фактором здесь выступает не цитрат-ион, а калий, выведение которого в этой клинической ситуации затруднено.

При острой мочеислой нефропатии целесообразно введение 4%-ного раствора гидрокарбоната натрия, физиологического раствора и т. д. в сочетании с петлевыми диуретиками. Необходимо поддерживать диурез на уровне не менее 100–150 мл/ч, рН мочи не ниже 6,5. По возможности назначают ингибиторы ксантиоксидазы. Цитратные смеси целесообразны при восстановлении диуреза и достижении скорости клубочковой фильтрации 25–30 мл/мин, когда риск гиперкалиемии практически отсутствует [7, 8].

При тяжелой недостаточности кровообращения лимитирующим фактором является повышенное поступление в организм натрия, также содержащегося в цитратных смесях. Иногда

в этой ситуации предпочтительнее ацетазоламид, препарат из группы диуретиков — ингибиторов карбоангидразы, который сильно, а главное — неконтролируемо защелачивает мочу, что делает его неконкурентоспособным по сравнению с цитратом при медикаментозной терапии уратного нефролитиаза. Однако ацетазоламид — практически единственная возможность повысить рН мочи, не прибегая к введению солей, что в усло-

виях тяжелой сердечной недостаточности крайне нежелательно.

Таким образом, медикаментозное лечение пациентов с заболеваниями почек, обусловленными нарушениями обмена пуринов, несмотря на весьма ограниченный выбор лекарственных препаратов и кажущуюся простоту их выбора, представляет собой сложную и многогранную проблему, решение которой требует междисциплинарного подхода.

Список литературы

1. *Клименко П. М.* Возможности консервативного лечения больных уратным нефролитиазом / П. М. Клименко, В. А. Чабанов, И. Ю. Акиншевич // *Новости медицины и фармации.*— 2010.— № 3.— С. 5–7.
2. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система); под ред. А. Г. Чучалина, Ю. Б. Белоусова, В. В. Яснецова.— М.: Человек и лекарство, 2009.— Вып. 10.
3. *Щербак А.* Профилактика и лечение поражения почек у больных с уратным дисметаболизмом / А. Щербак, И. Бобкова, Л. Козловская // *Врач.*— 2013.— № 6.— С. 6–10.
4. *Яровой С. К.* Нарушения обмена пуринов в практике врача уролога / С. К. Яровой, Р. Р. Максудов // *Экспериментальная и клиническая урология.*— 2013.— № 3.— С. 88–92.
5. *Яровой С. К.* Медикаментозная терапия поражений почек, обусловленных нарушениями обмена пуринов / С. К. Яровой, Р. Р. Максудов // *Лечащий врач.*— 2013.— № 8.— С. 6–10.
6. *Doherty M.* New insights into the epidemiology of gout / M. Doherty // *Rheumatology.*— 2009.— № 48 (2).— P. 2–8.
7. Нефрология. Руководство для врачей; под ред. И. Е. Тареевой.— М.: Медицина, 2000.— 688 с.
8. Нефрология. Национальное руководство; под редакцией Н. А. Мухина.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.— 716 с.
9. *Барскова В. Г.* Подагра и уратный нефролитиаз. Практические рекомендации / В. Г. Барскова, В. П. Авдошин.— М., 2013.— 34 с.
10. *Kenny J.* Update on the pathophysiology and management of uric and renal stones / J. Kenny, D. Goldfarb // *Curr. Rheumatol. Rep.*— 2010.— № 12.— P. 125.
11. *Coffier B.* Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review / B. Coffier, A. Altman, C. H. Pui // *J. Clin. Oncol.*— 2008.— № 26.— P. 27–67.
12. *Petritsch P. H.* Uric acid calculi: results of conservative treatment / P. H. Petritsch // *Urology.*— 1977.— № 10 (6).— P. 536–538.
13. *Becker M.* Febuxostat (TMX-67), a novel, non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase, is safe and decreases serum urate in healthy volunteers / M. Becker, J. Kisicki, R. Khosravan // *Nucleos. Nucleic Acids.*— 2004.— № 23.— P. 1111.
14. *Елисеев М. С.* Применение цитрата Уралит-У у больных подагрой и нефролитиазом / М. С. Елисеев, И. С. Денисов, В. Г. Барскова // *Современная ревматология.*— 2012.— № 3.— С. 13–15.
15. *Пасечников С. П.* Современные аспекты цитратной терапии при мочекаменной болезни. Опыт применения препарата Уралит-У / С. П. Пасечников, М. В. Митченко // *Здоровье мужчины.*— 2007.— № 3.— С. 109–113.
16. Role of combined use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi / O. El-Gamal, M. El-Bendary, M. Ragab, M. Rasheed // *Urological Research.*— 2012.— Vol. 40, Iss. 3.— P. 219–224.
17. The alkalizer citrate reduces serum uric acid levels and improves renal / J. Saito, Y. Matsuzawa, H. Ito [et al.] // *Endocr. Res.*— 2010.— № 35 (4).— P. 145–154.
18. Alkalizer administration improves renal function in hyperuricemia associated with obesity / J. Saito, Y. Matsuzawa, H. Ito [et al.] // *Japanese Clinical Medicine.*— 2013.— № 4.
19. *Butz M.* Oxalate stone prophylaxis by alkalinizing therapy / M. Butz // *Urologe A.*— 1982.— № 21 (3).— P. 142–146.
20. *Ito H.* Combined administration of calcium and citrate reduces urinary oxalate excretion / H. Ito // *Hinyokika Kyo.*— 1991.— № 37 (10).— P. 1107–1110.
21. *Berg C.* Effects of different doses of alkaline citrate on urine composition and crystallization of calcium oxalate / C. Berg, L. Larsson, H. G. Tiselius // *Urological Research February.*— 1990.— Vol. 18, Iss. 1.— P. 13–16.
22. *Дзеранов Н. К.* Литолитическая терапия: практ. рек. / Н. К. Дзеранов, Л. М. Рапопорт.— М.: Инфорполиграф, 2011.— 16 с.

ОСНОВНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПОДАГРИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

С. К. ЯРОВОЙ, В. Ю. УФІМЦЕВА

Розглянуто основні клінічні варіанти ураження нирок на тлі порушень пуринового обміну. Коротко викладено патофізіологію порушень метаболізму пуринів. Подано основні підходи до

медикаментозної терапії цих станів, проаналізовано фармакологічні властивості препаратів, що найчастіше застосовуються для лікування цієї нозології.

Ключові слова: подагрична нефропатія, уратний нефролітіаз, тубулоінтерстиціальний нефрит, інгібітори ксантинооксидази, цитратні суміші.

BASIC APPROACHES TO PHARMACOTHERAPY FOR GOUT NEPHROPATHY

S. K. YAROVOI, V. Yu. UFIMTSEVA

Main clinical variants of renal disease against a background of purine metabolism disorders are featured. Pathophysiology purine metabolism disorders are described briefly. Main approaches to drug therapy of these states were presented; pharmacological properties of the most commonly used to treat this nosology drugs were analyzed.

Key words: gout nephropathy, urate nephrolithiasis, tubulointerstitial nephritis, xanthine oxidase inhibitors, citrate mixtures.

Поступила 25.03.2016