

ГІПЕРУРИКЕМІЯ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД ІНТЕРНІСТА

Поворознюк В.В., Дубецька Г.С.

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

Резюме. У статті представлено літературний огляд щодо сучасного погляду на проблему гіперурикемії, а саме її епідеміологічних особливостей у світовій популяції та впливу на коморбідну патологію, зокрема метаболічний синдром, захворювання серцево-судинної системи. Важливу роль відведено аналізу літературних даних зарубіжних джерел щодо зв'язку рівня сечової кислоти з показниками мінеральної щільності та якості кісткової тканини, вивченню впливу гіперурикемії на розвиток остеопорозу та остеопенії у людей різного віку та статі.

Ключові слова: гіперурикемія, сечова кислота, мінеральна щільність кісткової тканини, остеопороз, остеопенія.

Актуальність теми

Незважаючи на те, що гендерні відмінності нормального рівня сечової кислоти у сироватці крові були відомі з давніх часів, на сьогоднішній день літературні джерела вказують на те, що гіперурикемія – це підвищення рівня сечової кислоти вище 360 мкмоль/л у жінок та 420 мкмоль/л у чоловіків [12, 17, 27]. Сечова кислота – кінцевий продукт обміну пуринових нуклеотидів аденіну та гуаніну, її екскреція нирками становить 70%, кишечником – 15-20% [3, 6]. Проблема подагри та гіперурикемії набула особливого значення за останні роки, що обумовлено збільшенням частоти даної патології у світовій популяції. З літературних джерел відомо, що поширеність гіперурикемії у світовій популяції складає 5-12% [7]. Серед дорослого населення США вона становить 2%, Франції – 17%, Росії – 19,3% [3].

За останні роки встановлено, що збільшення частоти подагри та гіперурикемії у світовій популяції обумовлене збільшенням частоти ожиріння, метаболічного синдрому, частим використанням діуретиків та аспірину, збільшенням кількості пацієнтів із захворюваннями нирок. У зв'язку з цим питання своєчасної діагностики та лікування подагри та гіперурикемії залишаються актуальними. Лікування гіперурикемії та подагри передбачає відновлення балансу між продукцією сечової кислоти та її виведенням. На сьогоднішній день ще немає одностайної думки експертів про необхідність лікування безсимптомної гіперурикемії.

Незважаючи на те, що сечова кислота, як кінцевий продукт метаболізму пуринів в організмі людини, розглядається як фактор ризику різних захворювань, у тому числі метаболічного синдрому, патології нирок та серцево-судинної системи, результати деяких досліджень вказують на

позитивний вплив гіперурикемії на метаболічні процеси в кістці.

Епідеміологія гіперурикемії

Дані щодо поширеності подагри та гіперурикемії у світовій популяції досить суперечливі, що зумовлено, у першу чергу, регіональними особливостями населення. Дослідження останніх років підтвердили швидкі темпи зростання частоти гіперурикемії та подагри [7, 9, 14, 15]. Зокрема, у США виявили, що захворюваність на подагру з 2007 по 2008 рр. становила 4%, а гіперурикемію – 21%. Інші дослідження, проведені у Великобританії та у Німеччині з 2000 по 2005 рр. встановили, що поширеність подагри складає 1,4% [17]. Вчені зазначають, що така неоднорідна поширеність захворювання може бути пов'язана із особливостями харчування та способом життя населення різних країн [3].

Основні фактори епідеміологічного ризику розвитку гіперурикемії включають немолодий вік, чоловічу стать, постменопаузальний період у жінок, порушення функції нирок, артеріальну гіпертензію та інші супутні захворювання, що знижують екскрецію нирками сечової кислоти, такі як метаболічний синдром та ожиріння, використання сечогінних засобів (що збільшують реабсорбцію ниркових уратів), дієта та вживання алкоголю, супутні захворювання, які підсилюють пуриновий обмін, такі як псоріаз, генетичні дефекти та порушення дієти [7, 20]. Співвідношення між цими факторами ризику часто ускладнює вивчення епідеміології подагри.

Італійські вчені вивчали показники поширеності подагри та гіперурикемії в Італії з використанням Бази даних Здоров'я Пацієнтів на основі лонгітудіального дослідження (HSD). Основними критеріями включення були вік старше 18 років, наявність подагри та гіперурикемії. Встановлено, що з 2005 по 2009 рр. поширеність подагри збільшилась від 6,7 до 9,1 випадків на 1000

населення. Крім цього виявлена більша частота захворюваності у чоловіків порівняно із жінками (співвідношення 4:1 при подагрі та 2:1 при гіперурикемії). Велика увага була приділена вивченню асимптомної гіперурикемії. Так, її частота збільшилась з 2005 по 2009 рр. з 85,4 до 119,3 випадків на 1000 населення [18].

Численні дослідження, проведені у Великобританії показали, що поширеність подагри, при якій не проводилась медикаментозна корекція складає 1,4%. Друге та четверте Дослідження Національної Захворюваності (NMS) у Великобританії показали, що у період із 1971 по 1991 рр. збільшились показники поширеності подагри у 3 рази. У дослідженні з використанням великої Бази Даних Досліджень з Загальної Медичної Практики (GPRD), поширеність подагри, яка не підлягала медикаментозній корекції, в 1999 році склала 1,4%, при цьому найвищий показник у 7,3% спостерігався у чоловіків у віці від 75 до 84 років. Пізніше дослідження в Німеччині та Великобританії показали, що поширеність подагри становить 1,4% в обох країнах за період з 2000 по 2005 рр. [17].

Китайські вчені досліджували поширеність подагри та гіперурикемії серед населення міста Турпан Сінцзян-Уйгурського району Китаю. При цьому було обстежено 3 982 особи віком старше 14 років. Серед них 1 745 чоловіків та 2 237 жінок. Результати досліджень показали, що середній рівень сечової кислоти відповідав величині $284,33 \pm 88,81$ мкмоль/л у чоловіків і $201,04 \pm 66,30$ мкмоль/л у жінок. Показник загальної поширеності подагри становив 0,025% (1/3982) – лише один чоловік мав подагру, відповідно серед чоловіків – 0,06% (1/1745), а гіперурикемія була виявлена у 3,97% (158/3982) пацієнтів (у чоловіків – 6,36% (111/1745), у жінок – 2,10% (47/2237)). Таким чином, дослідження підтвердило, що існують регіональні особливості частоти подагри та гіперурикемії та вказало на нижчі показники цих захворювань в місті Турпан Сінцзян-Уйгурського району порівняно з іншими регіонами Китаю [19].

Протягом 2007 та 2008 рр. у Бостонському університеті у США досліджували поширеність подагри та гіперурикемії серед американського населення. Було обстежено 5 707 осіб. Результати дослідження порівнювали із аналогічним дослідженням NHANES III, яке проводили з 1988 по 1994 рр. (n=18825 пацієнтів). Американські вчені виявили подагру у 3,9% обстежених (серед

чоловіків – 5,9%, серед жінок – 2,0%), а поширеність гіперурикемії становила 21,2% у чоловіків та 21,6% у жінок. Дані показники були вищі порівняно із дослідженням NHANES III з різницею в 1,2% щодо поширеності подагри та в 3,2% – гіперурикемії. Результати дослідження показали, що показники поширеності подагри та гіперурикемії є досить високими й протягом останніх десятиліть збільшились, що може бути зумовлене зростанням частоти ожиріння та гіпертонічної хвороби у світовій популяції [21].

Існує думка, що жінки захищені від розвитку гіперурикемії у пременопаузальному періоді і що частота захворюваності «наздоганяє» чоловіків у постменопаузальному періоді. Дану гіпотезу важко перевірити за допомогою епідеміологічних досліджень, тому що вік настання менопаузи та статус менопаузи тісно пов'язані один з одним. Перехресне дослідження населення США повідомило про чітко визначене, але помірне (близько 0,30 мг/дл) збільшення в сироватці крові концентрації уратів, яке пов'язане з настанням менопаузи, порівнюючи ці дані з віком та іншими факторами ризику пременопаузального періоду. У цьому дослідженні, так само як і в інших, жінки у постменопаузальному періоді, які використовували гормони мали приблизно на 0,2 мг/дл нижчий рівень уратів у сироватці порівняно з тими, хто їх не приймав.

Обмін пуринів у людей різного віку та статі

Обмін пуринів у нормі

Джерелом утворення сечової кислоти в організмі людини є пуринові сполуки, які надходять з їжею або утворюються в організмі під час обміну нуклеотидів. У плазмі крові сечова кислота знаходиться у вигляді вільних уратів натрію. Розчинність сечової кислоти в біологічних рідинах становить від 5,3 до 5,8, тому в організмі вона дисоціює до моноурату натрію. Таким чином, сечова кислота – 2,6,8-триоксипурин – є кінцевим продуктом пуринового обміну у людини [7].

З літературних джерел відомо, що з молекул фосфорибозилпірофосфату та глутаміну під впливом ферменту амінотрансферази утворюється фосфорибозиламін. Так розпочинається в організмі людини синтез пуринів. Далі з цієї сполуки утворюється перший пуриновий нуклеотид-інозинова кислота, значна частина якої перетворюється в пуринові нуклеотиди нуклеїнових кислот – аденілову та гуанілову. Однак частина аденілової та гуанілової кислот катаболізу-

ється, перетворюючись у прості пурини: гуанін, ксантин і інші, які під впливом ферменту ксантиноксидази трансформуються в сечову кислоту. Значна їх частина за участю ферменту гіпоксантин-гуанін-фосфорибозил-трансферази знову утворює гуанілову кислоту. Отже, такі пурини як гуанін і ксантин є безпосереднім попередником утворення сечової кислоти в організмі людини [7].

Сечова кислота є кінцевим продуктом розщеплення пуринів і виділяється з організму нирками. Кліренс сечової кислоти характеризує об'єм крові, здатний очиститися в нирках від сечової кислоти за 1 хв. У нормі цей показник дорівнює $8,7 \pm 2,5$ мл/хв. Метаболізм уратів у нирках визначається 4 механізмами: клубочковою фільтрацією, реабсорбцією, канальцевою секрецією та постканальцевою реабсорбцією. На відміну від нирок реабсорбція уратів у шлунково-кишковому тракті пасивна й залежить від концентрації урату в просвіті кишечника [7]. Запаси сечової кислоти в організмі складають у нормі 1000 мг при швидкості їх оновлення у межах 650 мг/добу, тобто протягом доби із запасів вибуває 650 мг сечової кислоти й стільки ж поповнюється. Кристали уратів мають властивість відкладатися у суглобах, сечовивідних шляхах, інших тканинах, сприяючи розвитку проліферативного запалення, адже сечова кислота погано розчиняється у воді. Крім того, відомо, що у людини відсутній фермент уриказ, який перетворює сечову кислоту у розчинну сполуку – алантоїн, що стимулює накопичення кристалів моноурату натрію.

Причиною високого рівня сечової кислоти в сироватці крові є підвищене утворення ендогенних пуринів, або надлишкове надходження екзогенних пуринів з їжею, а також порушене виведення уратів нирками. Дана ситуація нагадує терези, її можна схематично відобразити у вигляді гіперурикемічного каскаду, де вік відіграє також вирішальну роль у розвитку гіперурикемії, яка призводить до появи подагри, ниркової, серцево-судинної патології та депозиції уратів у тканини (рис. 1).

Форми та типи порушень пуринового обміну

З літературних джерел відомо, що патологія пуринового обміну залежить, у першу чергу, від того який патогенетичний механізм порушений та який чинник сприяє накопиченню сечової кислоти в організмі людини. Тому вчені довели, що існують такі форми порушення пуринового

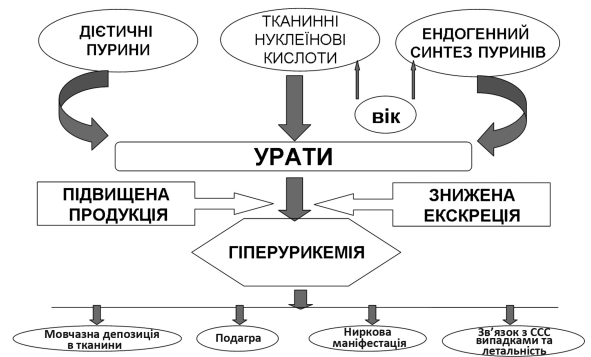


Рис. 1. Гіперурикемічний каскад

го обміну: метаболічна, ниркова та змішана. Так, при першій формі порушується метаболізм через підвищення синтезу сечової кислоти, оскільки в організм з їжею надходить велика кількість пуринів (сардини, печінка, нирки, сухе вино). Виділяють первинну та вторинну гіперпродукцію уратів. Так, при первинному накопиченні сечової кислоти розвивається дефект ферментного синтезу уратів, а вторинна гіперпродукція зумовлена підвищеним розпадом клітин при алкоголізмі, гемобластозах та хронічному гемолізі.

Окреме виділення ниркової форми пов'язане із низькою канальцевою реабсорбцією та зменшеною екскрецією сечової кислоти, що може бути зумовлене порушенням функції нирок, зменшенням об'єму позаклітинної рідини, дією алкоголю та лікарських засобів, артеріальною гіпертензією. При змішаній формі одночасно підвищується синтез сечової кислоти та знижується її екскреція. Вона об'єднує метаболічну та ниркову форми. [7].

За типом порушення обміну сечової кислоти та пуринів подагра класифікується наступним чином: 1) первинне порушення обміну сечової кислоти та пуринів (нормальна екскреція сечової кислоти відзначається у 80–90% випадків первинної подагри; підвищена екскреція – 10-20%; ідіопатична подагра становить 99% первинної подагри); 2) вторинне порушення обміну сечової кислоти та пуринів (дефіцит глюкозо-6-фосфатази – хвороба Гірке; хронічний гемоліз, лімфопроліферативні захворювання); 3) нирковий механізм порушення (ендогенні метаболіти – лактат, кетони, які пригнічують секрецію уратів; хронічна ниркова недостатність, тривалий прийом медикаментів, зокрема, діуретиків, циклоспорину) [24].

Гіперурикемія та коморбідність

Гіперурикемія, метаболічний синдром та патологія серцево-судинної системи

Багатьох науковців хвилюють питання чи існує залежність між рівнем сечової кислоти та перебігом захворювань серцево-судинної системи, зокрема артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, атеросклерозом та інфарктом міокарда, метаболічним синдромом особливо у пацієнтів старших вікових груп; чи потрібно змінювати рівень сечової кислоти при наявності гіперурикемії та чи можна знизити ризик летальності від серцево-судинної патології шляхом корекції сечової кислоти в сироватці крові [5]. На сьогодні відомо, що серед двох механізмів розвитку гіперурикемії – підвищене утворення сечової кислоти та зниження ниркового кліренсу уратів – переважає останній (90-95%). Тому деякі дослідники пропонують розцінювати гіперурикемію у хворих на артеріальну гіпертензію перш за все як маркер ураження нирок. При цьому слід враховувати, що зниженню ниркового кліренсу сечової кислоти можуть сприяти запалення, уроджені дефекти каналцевого апарату нирок, інволютивні зміни, порушення уродинаміки, а також медикаментозні засоби (застосування діуретиків та ацетилсаліцилової кислоти при лікуванні артеріальної гіпертензії) [20].

Серед можливих механізмів розвитку артеріальної гіпертензії в осіб із гіперурикемією важливу роль відіграє також здатність сечової кислоти, так само як і інших метильованих похідних пуринів (кофеїну, теофіліну, теоброміну тощо), виявляти виражену стимулюючу дію на центральну нервову систему, пролонгуючи ефекти адреналіну за рахунок блокади фосфодіестерази. У численних дослідженнях доведено, що підвищення рівня сечової кислоти у плазмі крові може передувати появі артеріальної гіпертензії у практично здорових осіб. Так, гіперурикемію зафіксовано у 25% пацієнтів з артеріальною гіпертензією до призначення лікування, у 50% хворих, які отримували діуретики, та у 75% пацієнтів зі злоякісною артеріальною гіпертензією. Крім того, артеріальну гіпертензію частіше виявляють в осіб із гіперурикемією (60,7%), ніж з нормальним рівнем сечової кислоти в плазмі крові (30,5%). За даними деяких дослідників виявлена позитивна кореляція між рівнями діастолічного артеріального тиску та сечової кислоти в крові у хворих на гіпертонічну хворобу й збільшення ступеня гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на

гіпертонічну хворобу з гіперурикемією порівняно з хворими з нормоурикемією.

В останні роки все більшу увагу привертає гіперурикемія в якості фактора ризику розвитку серцево-судинної патології та її ускладнень. У декількох сучасних великих епідеміологічних дослідженнях був установлений взаємозв'язок між збільшеним рівнем сечової кислоти у крові та ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень як у загальній популяції, так і серед хворих на артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця та серцеву недостатність. Отримані дані дали можливість ряду авторів віднести гіперурикемію до незалежних факторів серцево-судинного ризику. Але єдиного погляду щодо значення гіперурикемії в розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію не існує [12, 13, 16].

З давніх часів науковці помітили, що у хворих на подагру часто виявляють артеріальну гіпертензію, надлишкову масу тіла, ішемічну хворобу серця та цукровий діабет [3, 7]. З урахуванням наявності гіперурикемії при подагрі та метаболічному синдромі деякі вчені називають ці два патологічні стани братами-близнюками. У клінічній практиці подагра досить часто асоціюється з ожирінням, а саме з андроїдним типом або абдомінальним ожирінням. Встановлено, що 78% хворих мають 10% надлишкової маси тіла, а 57% – понад 30%. За даними літератури, метаболічний синдром розвивається в 25-60% хворих на подагру.

Деякі вчені наводять дані, що метаболічний синдром може розвиватися у 90% хворих на подагру. Окрім гіперурикемії, у 89% випадків він проявляється гіперліпідемією, у 83% – надлишковою масою тіла, у 62% – артеріальною гіпертензією, у 51% – гіперінсулінемією, у 22% – цукровим діабетом типу 2; може поєднуватись із розвитком периферичних тофусів та остеокістозу. Встановлено також, що на тяжкість його перебігу впливають вік хворих та тривалість захворювання. Порушення метаболізму пуринів пов'язані зі станом вуглеводного й ліпідного обмінів та впливають на кістково-деструктивні зміни з боку параартикулярних тканин. У хворих з метаболічним синдромом частіше виникає уролітіазний тип ниркової патології, знижуються рівні урикемії та урикозурії, що визначається тяжкістю метаболічного синдрому, ступенем ожиріння та інсулінорезистентності й пов'язане

з особливостями в таких пацієнтів нефропатії, гіперурикемії та гіперліпідемії [10].

Як уже відомо, при метаболічному синдромі порушується вуглеводний, ліпідний та пуриновий обмін. При цьому важливими факторами в гомеостазі сечової кислоти є глюкоза та інсулін, адже дисбаланс цих показників вуглеводного обміну призводить до гіперурикемії та гіперурикозурії. Зв'язок рівня сечової кислоти з надмірною масою тіла, показниками ліпідного обміну, особливо рівнем тригліцеридів, відмічається не тільки у пацієнтів з подагрою, але й при артеріальній гіпертензії, цукровому діабеті, ішемічній хворобі серця. Саме це дає підставу розглядати концепцію щодо гіперурикемії та подагри як компонентів метаболічного синдрому [5].

За останнє десятиліття з'явилися численні повідомлення про високі показники захворюваності та смертності, пов'язані з подагрою, показники вищі, ніж можна було б очікувати, зважаючи на існуючі фактори ризику. Вважається, що такі високі показники захворюваності та смертності можуть бути викликані самою подагрою. Так, у Франції вчені провели кластерний аналіз для оцінки коморбідності при подагрі. Обстежено 2763 пацієнти з подагрою з 2010 по 2011 рр. Встановлено, що у хворих на подагру, незалежно від віку та статі, абдомінальне ожиріння, артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром і дисліпідемія частіше розвиваються у пацієнтів із більшою тривалістю хвороби. Таким чином, вчені поділили всіх обстежених на 5 кластерів залежно від коморбідності. Так, I кластер (n=332, 12%) включав пацієнтів з ізольованою подагрою та сукупністю супутніх захворювань. У II кластері (n=483, 17%) виявили ожиріння та артеріальну гіпертензію. У III-й кластер увійшли пацієнти (n=664, 24%), які мали цукровий діабет II типу (75%), у IV-у кластері (n=782, 28%) всі пацієнти мали дисліпідемію (98%), а V-й кластер (n=502, 18%) включав пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та нирковою недостатністю. Таким чином, кластерний аналіз супутніх захворювань при подагрі дозволив виділити п'ять різних клінічних фенотипів, які можуть відображати різні патофізіологічні процеси при подагрі.

З літературних джерел відомо, що існує зв'язок між подагрою та серцево-судинними захворюваннями [4, 8]. Відомо, що показники загальної смертності від серцево-судинних ускладнень при подагрі вищі у пацієнтів із гіперурикемією. Порівняно з пацієнтами із нормоурикемією

співвідношення ризиків смертності становить 1,46 для осіб з подагрою і 1,07 для осіб з гіперурикемією відповідно. Результати досліджень свідчать про те, що подагра може мати незалежний зв'язок з показниками смертності, особливо при патології серцево-судинної системи [17].

Незважаючи на те, що сечова кислота, як кінцевий продукт метаболізму пуринів в організмі людини, розглядається як фактор ризику різних захворювань, у тому числі метаболічного синдрому, патології нирок та серцево-судинної системи, результати деяких досліджень вказують на позитивний вплив гіперурикемії на метаболічні процеси в кістці.

Гіперурикемія та мінеральна щільність кісткової тканини у людей різного віку та статі

На сьогодні у літературі знайдено невелику кількість наукових праць, присвячених вивченню мінеральної щільності кісткової тканини та гіперурикемії і подагри. Проте інтерес до даної проблеми зростає з кожним роком про що свідчать сучасні публікації зарубіжних вчених. Зокрема, встановлено, що сечова кислота має антиоксидантні властивості, а як відомо, оксидативний стрес чинить негативний вплив на кісткову тканину. У одному з досліджень, проведеному у Кореї з 2008 по 2010 рр., де було обстежено 7502 жінки у постменопаузальному періоді, досліджували стан мінеральної щільності кісткової тканини у здорових жінок із урахуванням показників сечової кислоти у сироватці крові. Пацієнтів, які приймали глюкокортикостероїди та бісфосфонати, мали в анамнезі подагру, патологію серцево-судинної системи, сечокам'яну хворобу, а також тих, у кого виявляли патологічні показники діяльності щитоподібної залози, печінки та нирок, що могло б впливати на метаболізм кістки, виключали з дослідження. Середній вік обстежених становив $57,4 \pm 6,8$ років, а середній рівень сечової кислоти в сироватці крові – 4,5 мг/дл. Було встановлено, що існує позитивний кореляційний зв'язок між рівнем сечової кислоти та показниками мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта, шийки стегна, стегна та вертлюга стегнової кістки з урахуванням коефіцієнта кореляції Пірсона ($r=0,108$, $p<0,001$; $r=0,089$, $p<0,001$; $r=0,122$, $p<0,001$; $r=0,125$, $p<0,001$, відповідно). Крім цього у жінок з гіперурикемією було виявлено низькі показники маркерів резорбції кістки, що ще

раз підтверджувало позитивний вплив сечової кислоти на метаболічні процеси в кістці [11].

На сьогодні вчені ведуть дискусії відносно ролі сечової кислоти в організмі. Адже з одного боку високі її рівні – це ризик летальності від захворювань серцево-судинної системи, а з іншого боку зниження показників при застосуванні урикодепресивної терапії призведе до пригнічення її антиоксидантних властивостей, що може спровокувати не лише збільшення частки остеопорозу та остеопенії у світовій популяції, а й негативні впливи на діяльність центральної нервової системи з розвитком хвороби Альцгеймера та Паркінсона і зниження захисних властивостей організму з підвищенням частки онкологічних захворювань.

На думку вчених не лише пацієнтам з патологією серцево-судинної системи та нирок необхідно визначати з профілактичною метою сечову кислоту в сироватці крові, а й пацієнтам з остеопорозом та остеопенією, оскільки при низьких рівнях пуринів в організмі, можна рекомендувати дієту, спрямовану на підвищення рівня сечової кислоти. Було також встановлено, що у пацієнтів із високим рівнем сечової кислоти нижча частота розвитку переломів кісток, особливо вертебральних. Таким чином, дана проблема потребує подальшого детального вивчення з метою підтвердження протективних властивостей пуринів та розробки сучасних рекомендацій відносно вибору правильної тактики ведення пацієнтів із гіперурикемією.

Клінічні випадки

Клінічний випадок сімейної подагри з урахуванням показників мінеральної щільності кісткової тканини, рівня сечової кислоти в плазмі крові та особливостей харчування пацієнтів

Пацієнтка Н., 40 років поступила у відділення вікових змін опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» зі скаргами на біль у першому плюснефаланговому суглобі правої ступні, у колінних, плечових, ліктьових, кульшових суглобах та у дрібних суглобах кистей та стоп, набряки та гіперемію у ділянці суглобів ступні, скутість рухів у суглобах, утруднення при ходьбі, неможливість одягти шкарпетки.

Хворіє з 28 років, коли вперше з'явилися болі у першому плюсне-фаланговому суглобі правої ступні, його гіперемія та набряк. Ревматолог поставив діагноз: Подагра. Протягом останніх 2 ро-

ків постійно приймає алопуринол у дозі 300 мг на добу. У анамнезі – гіпертонічна хвороба та ожиріння. Постійно приймає нестероїдні протизапальні засоби (диклоберл, фаніган, німесил), проте суглобові атаки виникають до 7 разів на рік. Відомо, що у раціоні харчування пацієнтки переважають риба, м'ясні страви, кава, чай. Алкогольні напої не вживає. Причину, яка провокує суглобові атаки пояснити не може. Намагається дотримуватись дієтичного харчування при подагрі, проте навіть у ці періоди можуть виникати суглобові атаки.

Проведено лабораторні дослідження. Встановлено наступні результати: рівень сечової кислоти у сироватці крові – 676,86 мкмоль/л, тригліцериди – 2,7 ммоль/л, холестерин – 5,5 ммоль/л, ХЛПВЩ – 1,09 ммоль/л, ХЛПНЩ – 3,19 ммоль/л, ХЛПДНЩ – 1,22 ммоль/л, коефіцієнт атерогенності – 4,05, глюкоза крові – 6,13 ммоль/л.

За даними двохфотонної рентгенівської абсорбціометрії: T-score L1-L4 – 0,8; Z-score L1-L4 – (-0,4); T-score Neck Mean – 1,5; Z-score Neck Mean – 0,9, що відповідає нормальним показникам мінеральної щільності кісткової тканини.

З анамнезу відомо, що незважаючи на постійний прийом алопуринолу у пацієнтки зберігаються високі показники рівня сечової кислоти, навіть при збільшенні дози алопуринолу. Крім цього, пацієнтка зазначила, що у її матері також встановлено діагноз подагри, проте у неї перша суглобова атака розпочалась із дрібних суглобів кисті, також у молодому віці. Тому ми рекомендували обстежити всю сім'ю пацієнтки.

У клініку звернулася мама хворої. Було проведено комплексне обстеження жінки. Встановлено: рівень сечової кислоти у сироватці крові – 596,73 мкмоль/л, тригліцериди – 2,9 ммоль/л, холестерин – 8,06 ммоль/л, ХЛПВЩ – 1,12 ммоль/л, ХЛПНЩ – 5,63 ммоль/л, ХЛПДНЩ – 1,31 ммоль/л, коефіцієнт атерогенності – 6,2, глюкоза крові – 12,13 ммоль/л, сечовина – 13,1 ммоль/л, креатинін – 117,4 ммоль/л.

За даними двохфотонної рентгенівської абсорбціометрії: T-score L1-L4 – 2,7; T-score Neck Mean – 1,6, що відповідає нормальним показникам мінеральної щільності кісткової тканини.

Наявність переломів в анамнезі як донька, так і матір заперечують, що ще раз підтверджує те, що пацієнти з високим рівнем сечової кислоти мають кращу мінеральну щільність кісткової тканини та менший ризик розвитку остеопорозу. Крім цього, у матері діагностовано цукровий ді-



Рис. 2. Множинні тофуси у пацієнта з нелікованою подагрою

абет, гіпертонічну хворобу та ішемічну хворобу серця, порушення ритму по типу постійної форми фібриляції передсердь. У раціоні харчування переважають молочні продукти, чай, каші, здобні вироби, риба.

Таким чином, даний клінічний приклад показує важливість спадкового фактора у розвитку подагри та вказує на те, що сімейна подагра має свої особливості перебігу та потребує індивідуального підбору дози алопуринолу, оскільки доза 300 мг на добу є недостатньою і не призводить до зниження рівня сечової кислоти, як у доньки, так і у матері. Крім цього комплекс метаболічних порушень у таих пацієнтів (вуглеводний, ліпідний, пуриновий обмін) сприяють тому, що у них зберігаються високі рівні сечової кислоти, тому у даному випадку необхідно лікувати ожиріння, гіпертонічну хворобу, цукровий діабет та інші захворювання, що знизить ризик та частоту суглобових атак. Фактор харчування відіграє також важливу роль для стабілізації хвороби та потребує цілорічного дотримання дієти при подагрі.

Клінічний випадок тофусної подагри з урахуванням показників мінеральної щільності кісткової тканини, рівня сечової кислоти у плазмі крові та особливостей харчування пацієнта

В Український науково-медичний центр проблем остеопорозу звернувся чоловік К., 56 років зі скаргами на болі у дрібних суглобах кистей, періодичне підвищення температури тіла до 37,5 °С. Хворіє приблизно 10–15 років, коли вперше з'явилися болі у даних суглобах. За медичною допомогою не звертався за браком часу, оскільки проживає у селі Київської області і постійно виконує важку фізичну роботу. Протя-

гом останніх 5 років помітив нарости на пальцях верхніх кінцівок і, за наполяганням родичів, був доставлений у клініку для обстеження.

При об'єктивному огляді виявлено множинні тофуси кистей обох верхніх кінцівок (рис. 2). Було встановлено: рівень сечової кислоти у сироватці крові – 412,96 мкмоль/л, тригліцериди – 1,14 ммоль/л, холестерин – 6,81 ммоль/л, ХЛПВЩ – 0,91 ммоль/л, ХЛПНЩ – 5,39 ммоль/л, ХЛПДНЩ – 0,51 ммоль/л, коефіцієнт атерогенності – 6,48, сечовина – 5,85 ммоль/л, креатинін – 106,84 ммоль/л. За даними двохфотонної рентгенівської абсорбціометрії: T-score L1-L4 – 0,1; T-score Neck Mean – (-0,6), що відповідає нормальним показникам мінеральної щільності кісткової тканини.

Відомо, що пацієнт кожного дня вживав жирні сорти риби, м'яса, оселедець, чай, періодично пиво та червоне вино, у раціоні харчування переважали жарені страви, періодично вживав молоко, фрукти та овочі.

Даний клінічний приклад підтверджує необхідність своєчасного звернення пацієнтів до ревматолога при перших проявах подагри та проведення своєчасного лікування, адже високі рівні сечової кислоти можуть призводити до розвитку множинних тофусів, які погано піддаються медикаментозній корекції, часто нагноюються та потребують хірургічного втручання.

Висновок

На думку багатьох вчених визначати з профілактичною метою рівень сечової кислоти в сироватці крові необхідно не лише пацієнтам з патологією серцево-судинної системи та нирок, а й пацієнтам з остеопорозом та остеопенією, оскільки при низьких рівнях пуринів в організ-

мі, можна рекомендувати дієту, спрямовану на підвищення рівня сечової кислоти. У пацієнтів з високим рівнем сечової кислоти нижча частота розвитку переломів, особливо вертебральних. Таким чином, дана проблема потребує подальшого детального вивчення з метою підтвердження протективних властивостей пуринів та розробки сучасних рекомендацій відносно вибору правильної тактики ведення пацієнтів із гіперурикемією.

В Україні наукові дослідження щодо вивчення показників мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів із різним рівнем сечової кислоти не проводили до цього часу. Проте, американські та австралійські вчені довели, що пацієнти з високим рівнем сечової кислоти мають меншу частоту переломів кісток та вищі показники мінеральної щільності кісткової тканини та відводять першочергову роль оксидативному стресу, як основному патогенетичному чиннику і поясненню даного факту. Тому, знаючи рівень сечової кислоти у пацієнта, можна спрогнозувати можливість розвитку у нього остеопенії, остеопорозу та переломів кісток, що можна застосувати як початковий метод діагностики цих патологій у тих місцевостях, де немає доступних інструментальних методик для діагностики остеопорозу.

Література

1. *Арьев А.Л.* Подагра / Санкт-Петербург, 2009. – 109 с.
2. *Бенца Т.* Подагра: диагностика и лечение // Ліки України. – 2005. – №10. – С. 25-29.
3. *Дзяк Г.В., Хомазюк Т.А.* Подагра: «Капкан» метаболічних проблем: Наукове видання – Д., 2010. – 112 с.
4. *Егоров И.В., Цурко В.В.* Лечение пациентов с сочетанием артериальной гипертонии и подагры // Клиническая геронтология. – 2011. – №17 (3-4). – С. 27-31.
5. *Коваль С.М., Резнік Л.А., Божко В.В. та ін.* Взаємозв'язок гіперурикемії з клінічними, гемодинамічними та метаболічними показниками у хворих на гіпертонічну хворобу // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – №6 (8). – С. 25-29.
6. *Коваль С.Н., Божко В.В., Мисниченко О.В.* Нарушение пуринового обмена и артериальная гипертензия // Украинский ревматологический журнал. – 2009. – №4 (38). – С. 75-80.
7. *Максудова А.Н., Саліхов І.Г., Хабіров Р.А.* Подагра. – М., 2008. – 96 с.
8. *Паньків В.І., Зуєв К.О.* Гіперурикемія у хворих із високим серцево-судинним ризиком і шляхи її корекції // Здоров'я України. – 2007. – 10 (1). – С. 66-67.
9. *Сухих Ю.І., Волков В.Т.* Подагра (перспективы исследования). – Т., 2003. – 428 с.
10. *Целуйко В.І., Чернишов В.А., Малая Л.Т.* Метаболічний синдром. – Х., 2002. – 250 с.
11. *Bai X.C., Lu D., Bai J. et al.* Oxidative stress inhibits osteoblastic differentiation of bone cells by ERK and NF-kappa B // Biochem. Biophys. Res. Co. – 2004. – №314. – P. 197–207.
12. *Feig D.I., Kang D.H., Nakagawa T., Mazzali M., Johnson R.J.* Uric acid and hypertension // Curr. Hypertens. Rep. – 2006. – №8. – P. 111–115.
13. *Forman J.P., Choi H., Curhan G.C.* Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men // J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – 18. – P. 287–292.
14. *Freedman D.S., Williamson D.F., Gunter E.W., Byers T.* Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease: The NHAHES I epidemiologic follow-up study // Am. J. Epidemiol. – 1995. – 141. – P. 637–644.
15. *Kim K.Y., Schumacher H.R., Hunsche E. et al.* A literature review of epidemiology and treatment in acute gout // Clin. Ther. – 2003. – 25, №6. – P. 1593–1617.
16. *Lu Z., Dong B., Wu H. et al.* Serum uric acid level in primary hypertension among Chinese nonagenarians/centenarians // J. Hum. Hypertens. – 2009. – №23. – P. 113–121.
17. *Terkeltaub R.* Gout and other crystal arthropathies. – 2012. – 357 p.
18. *Trifiro G., Morabito P., Cavagna L. et al.* Epidemiology of gout and hyperuricemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – №72. – P. 694–700.
19. *Wu L.J., Song X.Y.* Epidemiological study on hyperuricemia and gout in Uygur population in Turpan area of Xinjiang // Beijing Da Xue Xue Bao. – 2012. – 44, №2. – P. 250–253.
20. *Zgaga L., Theodoratou E., Kyle J. et al.* The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugar-sweetened beverages and dairy with plasma urate, in a cross-sectional study // PLoS. One. – 2012. – 7 №6. – P. 38123.
21. *Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K.* Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 // Arthritis Rheum. – 2011. – 63, №10. – P. 3136–3141.
22. *Zoppini G., Targher G., Bonora E.* The role of serum uric acid in cardiovascular disease in Type 2 diabetic and non-diabetic subjects: A narrative review // J. Endocrinol. Invest. – 2011. – 34, №11. – P. 881–886.
23. *Zhang Y., Hong Q., Huang Z. et al.* ALDR enhanced endothelial injury in hyperuricemia screened using SILAC // Cell. Physiol. Biochem. – 2014. – 33 (2). – P. 479–490.
24. *Zhang X., Hong Q., Hou K. et al.* High concentration uric acid regulates endothelial function via miR-155 // Nan. Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2013. – 33 (8). – P. 1141–1145.
25. *Zhang Y., Yamamoto T., Hisatome I. et al.* Uric acid induces oxidative stress and growth inhibition by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signal pathways in pancreatic β cells // Mol. Cell Endocrinol. – 2013. – 375 (1-2). – P. 89–96.
26. *Zhang L., Spencer K.L., Voruganti V.S. et al.* Association of functional polymorphism rs2231142 (Q141K) in the ABCG2 gene with serum uric acid and gout in 4 US populations: the PAGE Study // Am. J. Epidemiol. – 2013. – 177 (9). – P. 923–932.
27. *Zhang D.M., Li Y.C., Xu D. et al.* Protection of curcumin against fructose-induced hyperuricaemia and renal endothelial dysfunction involves NO-mediated JAK-STAT signalling in rats // Food Chem. – 2012. – 134 (4). – P. 2184–2193.
28. *Zhang M., Chang H., Gao Y. et al.* Major dietary patterns and risk of asymptomatic hyperuricemia in Chinese adults // J. Nutr. Sci. Vitaminol (Tokyo). – 2012. – 58 (5). – P. 339–345.

ГИПЕРУРИКЕМИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД ИНТЕРНИСТА

Поворознюк В.В., Дубецкая Г.С.

ГУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф.
Чеботарева НАМН України», Київ

Резюме. В статті представлено аналіз літературних даних щодо сучасного погляду на проблему гіперурикемії, а саме її епідеміологічних особливостей в світовій популяції та впливу на коморбідність патологій, зокрема метаболічний синдром, захворювання серцево-судинної системи. Важливу роль відведено аналізу зарубіжних джерел стосовно зв'язку між рівнем мочової кислоти та показателями мінеральної щільності та якості кісткової тканини, дослідженню впливу гіперурикемії на розвиток остеопорозу та остеопенії у людей різного віку та статі.

Ключові слова: гіперурикемія, мочова кислота, мінеральна щільність кісткової тканини, остеопороз, остеопенія.

HYPERURICEMIA: MODERN VIEW OF INTERNIST

Povoroznyuk V.V., Dubetska G.S.

SI «D.F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS Ukraine», Kyiv

Summary. The article presents the literature review on the current view of the problem of hyperuricemia, its epidemiological characteristics of the world population and the effects on comorbid diseases, including metabolic syndrome, cardiovascular system. It was important analysis of published data on foreign sources of relation uric acid level with bone mineral density and bone quality, the impact of hyperuricemia in the development of osteoporosis and osteopenia in men of different ages and gender.

Key words: hyperuricemia, uric acid, bone mineral density, osteoporosis, osteopenia.