

3. Bagga A., Mantan M. Nephrotic syndrome in children // *Ind. J. Med. Res.* – 2005; 122: 13–28.
4. Bargman J. Management of minimal lesion glomerulonephritis: evidence-based recommendations // *Kidney Int.* – 1999; 70 (suppl): 3–16.
5. Eddy A., Simmons J.M. Nephrotic syndrome in childhood // *Lancet.* – 2003; 362: 629–39.
6. Clark A., Barratt T. Steroid-responsive nephrotic syndrome. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). *Pediatric nephrology*. Lippinkott Williams & Wilkins, Baltimore. 1997: 731–47.
7. Gulati A., Sinha A., Jordan S. et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010; 5 (12): 2207–12.
8. Hodson E., Willis N., Craig J. Corticosteroid therapy for Nephrotic syndrome in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007; CD001533.
9. Hogg R., Fitzgibbons L., Bruick J. et al. Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephrotic syndrome: a report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006; 1 (6): 1173–8.
10. Hulton S., Neuhaus T., Dillon M. et al. Long-term cyclosporin A treatment of minimal-change nephrotic syndrome of childhood // *Ped. Nephrol.* – 1994; 8: 401–3.
11. Latta K., von Schnakenburg C., Ehrich J. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children // *Ped. Nephrol.* – 2001; 16: 271–82.
12. Matieson P. Immune dysregulation in minimal change nephropathy // *Nephrol., Dialys., Transplant.* – 2003; 18 (6): 26–9.
13. Mundel P., Shancland S.J. Podocyte biology and response to injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003; 13: 3005–15.
14. Niaudet P., Broyer M., Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children // *Clin. Nephrol.* – 1991; 35: 31–6.
15. Oh J., Kemper M.J. Minimal change (steroid sensitive) nephrotic syndrome in children: new aspects on pathogenesis and treatment // *Min. Pediatr.* – 2012; 64 (2): 197–204.
16. Ruth E., Kemper M., Leumann E. et al. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: Long-term outcome // *J. Pediatr.* – 2005; 147: 202–7.
17. Singhal R., Brimble K. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management // *Thromb. Res.* – 2006; 118 (3): 397–407.
18. Van Husen M., Kemper M. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* – 2011; 26 (6): 881–92.
19. Vande Walle J., Donckerwolke R. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome // *Ped. Nephrol.* – 2001; 16: 61–8.
20. Waldman M., Crew R.J., Valeri A. et al. Adult Minimal-Change Disease: Clinical Characteristics, Treatment, and Outcomes // *CJASN.* – 2007; 2 (3): 445–53.

NEPHROTIC SYNDROME IN MINIMAL CHANGE DISEASE

Professor **A. Tsygin**, MD

Research Center for Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Minimal change disease is a morphological basis for the most common type of childhood nephrotic syndrome sensitive to corticosteroid therapy. The paper considers the immunopathogenesis of the disease, as well as steroid, symptomatic, and immunosuppressive therapies.

Key words: nephrotic syndrome, minimal change disease, diagnosis, therapy.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С УРАТНЫМ ДИСМЕТАБОЛИЗМОМ

А. Щербак, кандидат медицинских наук,
И. Бобкова, доктор медицинских наук,
Л. Козловская, доктор медицинских наук, профессор
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: annard@yandex.ru

Представлены клинические варианты поражения почек при уратном дисметаболизме, освещены принципы их диагностики. Обсуждены современные методы коррекции гиперурикемии и гиперурикозурии, включая новые средства, уже прошедшие клинические испытания.

Ключевые слова: уратный дисметаболизм, гиперурикемия, гиперурикозурия, уратный нефролитиаз, острая мочекишечная нефропатия, тубулоинтерстициальный нефрит, подагра.

Впервые наличие внутреннего этиологического фактора, вызывающего органное поражение при подагре, еще в 1683 г. предположил Т. Сиденгем, а через 200 лет А. Гаррод определил его как повышенный уровень мочевой кислоты (МК) в крови. В 1960 г. была сформулирована и получила признание концепция специфического поражения почек при подагре [5]. В отечественной школе нефрологов приоритет в этом вопросе принадлежит академику Е.М. Тарееву, который одним из первых описал в 1929 г. в монографии «Анемия брайтиков» случай подагрического интерстициального нефрита. В настоящее время проблема поражения почек при нарушении обмена МК нашла свое отражение в многочисленных клинических и экспериментальных отечественных и зарубежных исследованиях [2, 8].

Первично развившаяся гиперурикемия (ГУ)/гиперурикозурия (ГУУ) может вызывать разные формы поражения почек (нефролитиаз, острая мочекишечная блокада, тубулоинтерстициальный нефрит) [4]; с другой стороны, нарушения обмена МК, возникающие вторично при хронической болезни почек (ХБП), могут быть одним из неиммунных факторов, способствующих прогрессированию ХБП любой природы [13].

В структуре причин первичной ГУ важное место занимают наследственно обусловленные нарушения обмена МК. Среди них выделяют: формы уратного дисметаболизма (УД), наследуемые по моногенному типу (синдром Леша – Нихена, болезнь Гирке, частичная или полная потеря активности отдельных ферментов метаболизма пуринов); формы УД, наследуемые по полигенному типу (в том числе наследственный дефект транспортных систем почечной реабсорбции МК), а также являющиеся компонентом других наследственных заболеваний (гликогеновая болезнь 1-го типа, семейная гипериурикемия и др.) [12, 16].

Для моногенного наследования УД характерно появление признаков болезни в раннем детском возрасте – выраженная гиперпродукция МК, развитие тофусной подагры, интенсивное камнеобразование в почках, быстрое формирование тубулоинтерстициального фиброза и почечной недостаточности [16].

Сложнее диагностировать полигенно наследуемые формы УД, обусловленные мутацией нескольких генов; для реализации такой наследственности необходимы внешние неблагоприятные воздействия [16]. Первичный биологический эффект большинства этих генов остается неизвестным. Клинические проявления болезни могут существенно варьировать даже в пределах 1 семьи.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С УД

ГУ определяют как повышение содержания МК в сыворотке крови до уровня >7 мг/дл (420 мкмоль/л) у мужчин и до 6,5 мг/дл (416 мкмоль/л) у женщин. Ряд авторов считают, что за ГУ следует принимать уровень МК >6 мг/дл (360 мкмоль/л), так как, начиная с этого уровня, достоверно возрастает риск клинических проявлений УД (в первую очередь – подагрического артрита) [6].

Для уточнения способности почек экскретировать МК проводят исследование суточной экскреции МК, что важно для выбора тактики лечения: назначение препаратов, снижающих уровень МК в крови и (или) усиливающих ее выведение с мочой. Сбор суточной мочи производят до начала лечения препаратами, снижающими уровень МК, и на фоне обычной для пациента диеты. ГУУ констатируют, если суточная экскреция МК превышает 800 мг/сут (4,8 ммоль/сут) или 12 мг/кг/сут (71 мкмоль/кг/сут) [6]. Не у всех пациентов с ГУ выявляется ГУУ, что объясняется нарушением почечной экскреции МК или генетически обусловленной повышенной реабсорбцией МК, а также снижением ее секреции [4, 17].

В большинстве случаев развитию ГУ способствует чрезмерное употребление пуринов с пищей. Имеет значение также дефект ферментов УД или ускоренный метаболизм МК (псориаз, гипертиреоз, новообразования). Разграничить эти 2 категории больных позволяет следующий алгоритм:

- в суточной моче измеряют фракционную экскрецию МК, определяемую как процентное отношение клиренса МК к клиренсу креатинина; сниженной считают фракционную экскрецию $<6\%$ [17];
- при выявлении ГУУ исследование суточной экскреции МК должно быть повторено через 3–5 дней от начала применения низкопуриновой диеты с полным исключением алкоголя, мяса, морепродуктов и лекарственных препаратов, воздействующих на обмен МК; если при этом выявляется экскреция МК >670 мг/сут (4 ммоль/сут), могут обсуждаться неаллиментарные причины УД (дефекты ферментов, нарушенный обмен аденозинтрифосфата, повышенный распад клеточной массы и др.); в случае нормализации показателей пуринового обмена на фоне строгой диеты причиной УД принято считать алиментарную нагрузку пуриновыми основаниями [6, 17].

ОРГАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПРИ УД

Острая мочекишечная нефропатия (ОМН) – форма поражения почек, обусловленная внутриканальцевой обструкцией кристаллами МК. ОМН манифестирует острой олигурией (или анурией), появлением специфической бурой окраски мочи, повышением уровня креатинина и МК в плазме [17]. Дополнительные исследования могут выявить гиперкалиемию, гиперфосфатемию и ацидоз, при микроскопии осадка мочи – ураты в большом количестве. Эта форма поражения почек наиболее часто встречается у пациентов с лимфо- и миелолипролиферативными заболеваниями (например, при истинной полицитемии), особенно после химио- или радиотерапии, способствующей быстрому распаду клеточной массы.

ОМН может наблюдаться у пациентов с солидными опухолями. При первичной гиперпродукции МК, в том числе при генетических дефектах ферментов, участвующих в обмене пуриновых оснований, снижении реабсорбции МК в проксимальных канальцах почек (например, при Фанкони-подобных синдромах) эпизоды ОМН выявляются нечасто.

В зарубежной литературе клинические наблюдения ОМН (острой мочекишечной блокады) приводят почти исключительно в связи с синдромом лизиса тканей после химиотерапии, а также осложнениями лимфо- и миелолипролиферативных заболеваний. Понятие ОМН рассматривают практически как тождественное острой почечной недостаточности (ОПН), когда требуется гемодиализ [11]. В отечественной литературе наибольшее внимание уделяется формам ОМН, протекающим в виде кратковременных эпизодов олигурии с массивным выделением уратных кристаллов с мочой, подъемом уровня МК в крови, артериальной гипертензией (АГ), субфебрилитетом [4]. Обычно они провоцируются значительной алиментарной пуриновой нагрузкой и дегидратацией, разрешаются консервативно при обеспечении достаточной водной нагрузки, ощелачивании мочи, активном лечении ГУ. Эти «малые» эпизоды ОМН рассматривают как этап становления хронического уратного поражения почек, т.е. ХБП. Терминологическими различиями, по-видимому, и объясняется разный объем публикаций о частоте выявления и особенностях течения ОМН.

Необходимо отметить, что диагноз ОМН высоковероятен при ОПН, сопровождающейся существенной ГУ (обычно >15 мг/дл или 893 мкмоль/л). Соотношение МК/креатинин (мг/мг) $>1,0$ свидетельствует о гиперпродукции МК как причине ОПН. Если этот показатель $<0,75$, причина ОПН – иная [11].

Хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) – форма поражения почек, вызываемая преципитацией кристаллов МК в просвете почечных канальцев и интерстициальной ткани почек с развитием воспаления. Кристаллы моноурата натрия обуславливают каскад воспалительных реакций в суставе при подагре и воспаление в других тканях, в первую очередь – в тубулоинтерстиции почек [13]. Определяющий вклад в развитие и прогрессирование интерстициального поражения в почке вносит Т-клеточная и макрофагальная инфильтрация. Выделение этими иммункомпетентными клетками провоспалительных и профиброгенных медиаторов (хемокинов и цитокинов) инициирует и поддерживает воспаление и фиброз, в том числе опосредованно, вследствие активации матрицспродуцирующих эффекторных клеток – тубулоцитов и фибробластов, а также эпителиально-мезенхимальную трансдифференциацию тубулярных эпителиоцитов в основные продуценты фиброза – миофибробласты [1, 18].

Клинически хронический уратный ТИН проявляется медленным снижением концентрационной способности почек, небольшими изменениями мочевого осадка (непостоянная микрогематурия, уратная кристаллурия, при присоединении инфекции – лейкоцитурия), протеинурией <1 г/сут, чаще – микроальбуминурией, на поздней стадии – развитием почечной недостаточности (снижением скорости клубочковой фильтрации – СКФ). Уровень урикемии при этом выше, чем ожидаемый для соответствующей степени снижения функции почек [14, 17]:

- >9 мг/дл (535 мкмоль/л), если содержание креатинина в крови $\leq 1,5$ мг/дл (<132 мкмоль/л);
- >10 мг/дл (595 мкмоль/л), если содержание креатинина в крови – от 1,2 до 2 мг/дл (132–176 мкмоль/л);

- >12 мг/дл (714 мкмоль/л), если содержание креатинина в крови — >2 мг/дл (>176 мкмоль/л).

При оценке соответствия степени ГУ выраженности почечной недостаточности необходимо учитывать, что:

- уровень креатинина в сыворотке крови не является основным показателем, определяющим степень снижения функции почек; так, у пациентов с низкой массой тела, лиц пожилого возраста может наблюдаться нормальный уровень креатинина в сыворотке крови при сниженной функции почек; в данной ситуации лучше ориентироваться на показатель СКФ;
- на уровень урикемии влияют диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА).

УРАТНЫЙ НЕФРОЛИТИАЗ

Повышенная экскреция МК ассоциирована с высоким риском формирования уратных и оксалатных конкрементов. При повышении мочевой экскреции МК до уровня >1100 мг/сут (6,5 мкмоль/л) риск развития нефролитиаза достигает 50% [19].

Уратный нефролитиаз встречается с частотой от 5–10% в европейской популяции и США; в странах с жарким климатом этот показатель достигает 40% и более.

Преципитации МК в моче способствуют высокий уровень урикозурии и низкая pH мочи. Их сочетание вызывает преобразование относительно растворимых солей МК в нерастворимые. При этом низкая pH мочи более значима для формирования конкрементов. Так, при снижении pH мочи с 7,0 (состояние, когда 95% МК находится в растворимой форме) до 5,0 растворимость МК падает с 200 мг/дл (1,2 ммоль/л) до 15 мг/дл (0,09 ммоль/л) [18, 19]. Персистирующая низкая pH мочи является основным и достаточным фактором для формирования нефролитиаза даже при нормальном уровне урикозурии.

Клинически уратный нефролитиаз проявляется острыми почечными коликами с отхождением конкрементов, которые могут быть лабораторно исследованы для определения состава. Мультиспиральная компьютерная томография (КТ) без контрастирования — наиболее эффективный метод выявления конкрементов; обзорная рентгенография брюшной полости значительно уступает ему ввиду рентгенонегативности уратных конкрементов. С помощью КТ конкременты могут быть не только выявлены, но и с высокой вероятностью дифференцированы по составу, для чего также проводится КТ в режиме двухэнергетической денситометрии [15].

ПРОФИЛАКТИКА УД

Профилактические подходы — общие для всех клинических форм УД; профилактика предусматривает немедикаментозную и лекарственную коррекцию ГУ и ГУУ, усиленный питьевой режим, исключение факторов, способствующих кристаллизации МК (обезвоживание при пребывании в жарком климате, сауна, физическая нагрузка, лихорадка и др.). Пациентам с УД рекомендуется потреблять такое количество жидкости, чтобы суточный диурез был не менее 2 л. В рандомизированных клинических исследованиях показано, что соблюдение такого питьевого режима в 2 раза снижает частоту повторного за 5 лет развития уратного нефролитиаза [11, 19]. Особое значение следует уделить нормализации массы тела; ее снижение должно происходить медленно (не более 2 кг в месяц) под контролем показателей урикемии и урикозурии [4, 14].

ЛЕЧЕНИЕ УД

При развитии ОМН показаны снижение уровня МК медикаментозными средствами (аллопуринол, предпочтительнее — расбуриказа) и удаление кристаллизовавшейся МК из канальцевого аппарата почек путем внутривенного введения жидкости и петлевых диуретиков. Использование в качестве ошелачивающего средства бикарбоната натрия не рекомендовано, особенно при отсутствии метаболического ацидоза, поскольку это может способствовать преципитации фосфата кальция и усугубить ОПН. Для ошелачивающей терапии предпочтительнее использовать бикарбонат калия или цитрат калия в средней дозе от 40 до 80 мэкв/день [14, 20]. Такой режим дозирования способствует растворению уже кристаллизованной формы МК и предотвращению образования новых нерастворимых кристаллов. При сохраняющейся, несмотря на консервативную терапию, олигурии или анурии показано лечение гемодиализом для удаления избыточного количества МК из крови и коррекции нарушений объема циркулирующей крови. Если лечение начато вовремя, прогноз ОМН чаще всего — благоприятный [11].

Лечение хронического *уратного ТИН* направлено на замедление прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза. Выделяют основные направления терапии:

- нормализация показателей урикемии и урикозурии (уровень МК в сыворотке крови — ≤6 мг/дл (360 мкмоль/л) с использованием как немедикаментозных методов, так и препаратов, снижающих урикемию; основанием для назначения урикозурических препаратов является снижение фракционной экскреции МК до уровня <6% при отсутствии нефролитиаза и уровне экскреции МК не более 800 мг/сут [19]; этим же показанием следуют при назначении БРА в дозах, способствующих их высокой урикозурической активности (например, 50–100 мг лозартана) [3];
- лечение АГ с преимущественным использованием антигипертензивных препаратов с нефропротективными свойствами;
- коррекция других неиммунных механизмов прогрессирования ХБП (нарушения углеводного, липидного обмена, лечение инфекции мочевыводящих путей, нефролитиаза).

Своевременная медикаментозная коррекция ГУ, ошелачивание мочи и гидратация способствуют растворению камней при **уратном нефролитиазе**, что избавляет пациентов от необходимости подвергаться ударно-волновой литотрипсии [14]. Рекомендуют поддерживать pH мочи в течение суток между 6,1 и 7,0, пациенты должны быть обучены самоконтролю pH в домашних условиях. Возможно проведение ошелачивания через день [9, 14]. При pH мочи >7,0 растворимость МК существенно не увеличивается, но повышается риск формирования фосфорно-кальциевых камней. Для ошелачивания комбинированные препараты, содержащие цитрат калия, цитрат натрия, лимонную кислоту (магурлит, солуран), предпочтительнее блемарена, содержащего только цитрат натрия и увеличивающего риск формирования кальциевых камней [20].

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ МК В КРОВИ

Для снижения уровня МК используют главным образом ингибиторы ксантиноксидазы или препараты, катализирующие ферментное окисление МК с образованием ее растворимых форм.

Аллопуринол – субстрат для ксантинооксидазы, которая переводит его в оксипуринол, являющийся также ингибитором ксантинооксидазы. Аллопуринол метаболизируется в печени, продолжительность жизни его активных метаболитов в моче – 12–17 ч, в связи с чем его следует принимать 1 раз в день. Доза подбирается с учетом СКФ пациента, при умеренном ее снижении (до 30 мл/мин) коррекции дозы не требуется. Используют минимальные дозы аллопуринола, позволяющие снизить содержание МК в сыворотке крови до уровня <6 мг/дл, средняя доза аллопуринола внутрь – 300 мг/сут. У 21–55% пациентов не удается достичь целевого значения урикемии; в таком случае дозу препарата медленно увеличивают (максимально – до 800 мг/сут). Резкое снижение урикемии на фоне приема аллопуринола сопряжено с обострением подагрического артрита. Профилактическое назначение колхицина или нестероидных противовоспалительных препаратов (при непереносимости колхицина) на 3–6 мес от начала терапии аллопуринолом снижает риск и частоту обострения артрита. Медленное увеличение дозы аллопуринола (с начальной 50–100 мг/сут) на 50–100 мг в неделю до достижения целевого значения урикемии также способствует профилактике обострения подагры [9].

Постоянный прием аллопуринола показан пациентам, у которых продолжается формирование уратных конкрементов, несмотря на ощелачивание мочи и гидратацию [19]. Аллопуринол обязательно назначают при урикозурии >1000 мг/сут (5,4 ммоль/сут). Ряд авторов рекомендуют пациентам с уратным нефролитиазом постоянный прием аллопуринола даже при нормальном уровне урикозурии [14].

Аллопуринол обязательно назначают пациентам при персистирующей ГУ >13 мг/дл (773 мкмоль/л) у мужчин и 10 мг/дл (595 мкмоль/л) – у женщин, при экскреции МК с мочой >1100 мг/сут (6,5 ммоль/сут). Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания являются дополнительным основанием для терапии аллопуринолом в связи с положительным его влиянием на эндотелиальную дисфункцию и долгосрочный прогноз [9, 13].

Примерно у 20% пациентов при лечении аллопуринолом отмечаются побочные эффекты, чаще – желудочно-кишечные расстройства или сыпь. Синдром гиперчувствительности к аллопуринолу – серьезное, угрожающее жизни состояние, тяжесть которого коррелирует с дозой препарата; вероятность его развития особенно высока у пациентов с почечной недостаточностью и принимающих диуретики. В последнее время в клинической практике находит применение исследование маркера лекарственной гиперчувствительности HLA B58, наличие которого указывает на риск развития нежелательных эффектов аллопуринола [10].

Фебуксостат – более селективный ингибитор ксантинооксидазы, который может быть альтернативой для пациентов с непереносимостью аллопуринола. В ряде исследований показано, что фебуксостат эффективнее снижает урикемию, чем аллопуринол. У больных с нефролитиазом фебуксостат снижает экскрецию МК на 40–50% и предпочтительнее урикозурических препаратов [7, 9]. При применении фебуксостата чаще, чем при лечении аллопуринолом, возникают обострения артрита, что требует более длительной профилактики колхицином (не менее 6 мес). Средние дозы препарата внутрь – 40–120 мг/сут. Фебуксостат имеет схожий с аллопуринолом спектр побочных явлений. Как и аллопуринол, фебуксостат не применяют одновременно с препаратами, метаболизирующимися ксантинооксидазой (азатиоприн, 6-меркаптопурин).

Расбуриказ – рекомбинантная уратоксидаза, получаемая из генетически модифицированного штамма *Saccharomyces cerevisiae* и катализирующая ферментное окисление МК в растворимый и неактивный метаболит – аллантоин. По способности снижать уровень МК в крови расбуриказ превосходит аллопуринол. В настоящее время этот препарат используют преимущественно у детей с лейкемией, лимфомой, солидными злокачественными опухолями при ГУ, вызванной лизисом быстропролиферирующих клеток. При лечении расбуриказой могут развиваться гемолиз (чаще – у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), метгемоглобинемия; отмечаются также тошнота, рвота, головная боль, желудочно-кишечные расстройства. Терапия расбуриказой нередко сопровождается выработкой к ней антител [9, 11].

УРИКОЗУРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Урикозурические препараты ингибируют реабсорбцию уратов анионным транспортером тубулярных клеток (транспортная система URAT-1) в просвете канальцев. Это фармакологическое действие требует назначения высоких доз урикозурических препаратов. Все урикозурические препараты способствуют развитию нефролитиаза.

Пробенецид быстро всасывается при пероральном приеме, период его полувыведения – 6–12 ч; при совместном приеме с аллопуринолом период полувыведения увеличивается. Пробенецид метаболизируется в печени, и только 5% введенной дозы препарата поступает в мочу. Назначают его в дозе от 500–3000 мг/сут, разделенной на 2 или 3 приема. В начале приема препарата возможно обострение подагрического артрита. Около 18% пациентов испытывают побочные эффекты препарата в виде гастроинтестинальных нарушений, у 5% развиваются синдром гиперчувствительности и сыпь. Серьезные токсические эффекты очень редки. У 1/3 пациентов пробенецид неэффективен, в связи с чем приходится назначать препараты других групп. Пробенецид меняет почечный клиренс многих препаратов, поэтому у каждого пациента необходимо оценивать риск развития лекарственной несовместимости.

Бензбромарон эффективнее пробенецида. Он хорошо переносится, может быть использован у пациентов с СКФ не ниже 25 мл/мин. Ввиду гепатотоксичности этого препарата его применение в некоторых странах ограничено, однако достоверных данных о профиле его безопасности не получено [9].

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ УД

В настоящее время много внимания уделяется усовершенствованию урикозурических препаратов. Основная особенность новых групп препаратов – их большая специфичность в ингибировании транспортной системы URAT-1 при меньших дозах. Кроме того, они меньше влияют на выведение почками других лекарств, благодаря чему их можно применять у широкого круга больных.

Высокоэффективным и перспективным для лечения пациентов с УД и сопутствующим сахарным диабетом типа 2 представляется новый препарат (arhalofenat), способный блокировать транспортную систему URAT-1 и повышать чувствительность рецепторов инсулина. Во II фазе исследования отмечены его хорошая переносимость и отсутствие такого побочного эффекта, как развитие нефролитиаза [9, 16]. Препарат имеет фармакологическое название, по пока не имеет регистрационного номера/шифра.

Появление новых препаратов для коррекции УД, постоянно пополняемый опыт применения ранее хорошо изученных

лекарственных средств и немедикаментозных методов воздействия делают более оптимистичным прогноз у большинства пациентов с различными клиническими проявлениями УД.

Литература

1. Козловская Л.В., Мухин Н.А., Бобкова И.Н. и др. Значение исследования в моче молекулярных медиаторов воспаления и фиброза при хроническом гломерулонефрите // Тер. арх. – 2004; 9: 84–9.
2. Мухин Н.А., Фомин В.В., Лебедева М.В. Гиперурикемия как компонент кардиоренального синдрома // Тер. арх. – 2011; 6: 5–12.
3. Мухин Н.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. и др. Урикозурическое действие лозартана // Клин. фарм. и тер. – 2003; 3: 50–3.
4. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Лебедева М.В. и др. Уратная нефропатия – от «бессимптомной» гиперурикозурии до хронического гемодиализа // Нефрология. – 1997; 3 (1): 7–10.
5. Beck L. Requiem for gouty nephropathy // Kidney Int. – 1986; 30 (2): 280–7.
6. Becker M. Clinical aspects of monosodium urate monohydrate crystal deposition disease (gout) // Rheum. Dis. Clin. North. Am. – 1988; 14: 377.
7. Becker M., Kisicki J., Khosravan R. et al. Febuxostat (TMX-67), a novel, non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase, is safe and decreases serum urate in healthy volunteers // Nucleos. Nucleot. Nucleic. Acids. – 2004; 23: 1111.
8. Bellomo G., Venanzi S., Verdura C. et al. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals // Am. J. Kidney Dis. – 2010; 56: 264.
9. Burns C., Robert L. Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know // Ther. Adv. Chronic Dis. – 2012; 3 (6): 271–86.
10. Chessman D., Kostenko L. et al. Human luocyte antigen class I-restricted activation of CD8⁺ T cells provides the immunogenetic basis of a systemic drug hypersensitivity // Immunity. – 2008; 28: 822–32.
11. Coiffier B., Altman A., Pui C.H. et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review // J. Clin. Oncol. – 2008; 26: 2767.
12. Doherty M. New insights into the epidemiology of gout // Rheumatology. – 2009; 48 (2): 2–8.
13. Johnson R., Kivlighn S., Kim Y. et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease // Am. J. Kidney Dis. – 1999; 33: 225.
14. Kenny J., Goldfarb D. Update on the pathophysiology and management of uric acid renal stones // Curr. Rheumatol. Rep. – 2010; 12: 125.
15. Matlaga B., Kawamoto S., Fishman E. Dual source computed tomography: a novel technique to determine stone composition // Urology. – 2008; 72: 1164.
16. Riches P. et al. Recent insights into the pathogenesis of hyperuricaemia and gout // Hum. Mol. Genet. – 2009; 18: 177–84.
17. Rose B. Pathophysiology of Renal Disease, 2d ed., McGraw-Hill// New York. – 1987; p. 418–25.
18. Ryu E., Kim M., Shin H. et al. Uric Acid-induced Phenotypic Transition of Renal Tubular Cells as a Novel Mechanism of Chronic Kidney Disease // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2013; 2: 137–9.
19. Shekarriz B., Stoller M.L. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies // J. Urol. – 2002; 168: 1307.
20. Trinchieri A., Esposito N., Castelnovo C. Dissolution of radiolucent renal stones by oral alkalinization with potassium citrate/potassium bicarbonate // Arch. Ital. Urol. Androl. – 2009; 81: 188.

PREVENTION AND TREATMENT OF KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH URATE DYSMETABOLISM

A. Shcherbak, Candidate of Medical Sciences; **I. Bobkova**, MD; Professor **L. Kozlovskaya**, MD
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper shows the clinical variants of kidney injury in urate dysmetabolism (UD). It unveils current examination principles, by assessing the clinical and laboratory criteria for the diagnosis of UD in different forms of kidney injuries. Guidelines for its treatment and non-drug correction and their indications are discussed. The promising areas of UD treatment and prevention, including the drugs that are passing clinical trials, are presented.

Key words: urate dysmetabolism, hyperuricemia, hyperuricosuria, urate nephrolithiasis, acute uric acid nephropathy, tubulointerstitial nephritis, gout.

ОБСТРУКТИВНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ И МЕТОДЫ ИХ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Д. Джалилов¹,
А. Мартов^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,
Д. Абдуллаев¹
¹РМАПО

²Городская клиническая больница №57 ФМБА
Департамента здравоохранения Москвы
E-mail: endourology@inbox.ru

Оцениваются результаты использования эндоскопических методов диагностики и лечения у пациентов с локализованным раком предстательной железы (РПЖ), у которых применялась радикальная простатэктомия (РПЭ). В исследование включены 65 пациентов с диагнозом РПЖ в стадиях T1–T3; после РПЭ у них диагностированы такие осложнения, как стриктуры уретры, стриктуры уретроцистоанастомоза, наличие артефактов в зоне анастомоза, рубцовая деформация шейки мочевого пузыря. Определена оптимальная лечебная тактика у данной категории больных.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, стриктура уретроцистоанастомоза.

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из самых распространенных и социально значимых заболеваний; он занимает в мире 2-е место по частоте среди всех злокачественных новообразований у мужчин и 6-е место среди причин смерти от рака; при этом наиболее высокие показатели зарегистрированы в развитых странах Океании, Европы и Северной Америки (Global cancer statistics; Jemal A., Bray F., Center M., 2011). В России на сегодняшний день заболевание приобрело такой же размах. О росте уровня заболеваемости РПЖ в России официально начали говорить и писать с 1989 г., когда в отчетных формах онкологических диспансеров была выделена графа «Рак предстательной железы». С этого момента доля РПЖ в структуре заболеваемости мужского населения России неуклонно росла [1, 2]. По данным литературы, в 2011 г. РПЖ впервые выявлен у 25 215 мужчин, при этом он занимал 4-е место в структуре онкологических заболеваний мужского населения (его доля — 10,7%) [2, 5, 6].

По темпам прироста заболеваемости (на 130,57%) и смертности (на 40,72%) за период с 2000 по 2011 г. РПЖ занимал 1-е место в структуре онкологической заболеваемости мужчин (Чиссов В.И., Старинский В.В., Петров Г.В., 2011). Средний возраст больных РПЖ в России, по данным рандомизированных клинических исследований за 1998–1999 гг., составил 69 лет, а средний возраст умерших от этого заболевания — 70 лет (в США — соответственно 72 и 77 лет) (Лопаткин Н.А., 1998; Матвеев Б.П. и Бухаркин Б.В., 1999). Однако в последние десятилетия ряд авторов отмечают резкое увеличение числа пациентов в возрасте 40–50 лет (Лоран О.Б., 1999). По грубым подсчетам, прирост заболеваемости РПЖ в РФ у лиц