

## КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ УРАТНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК И РЕНТГЕННЕГАТИВНОГО НЕФРОЛИТИАЗА

*Кафедра военно-полевой терапии военно-медицинского факультета  
в УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

---

*Представлены данные о поражении почек при подагре и рентгеннегативном нефролитиазе в сопоставлении с коморбидной патологией. Выявлена значимость своевременной диагностики почечной патологии как предиктора сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений углеводного обмена.*

**Ключевые слова:** *подагра, уратный нефролитиаз, коморбидная патология.*

A. S. Koshkin, T. A. Nekhaichik

## COMORBIDE PATHOLOGY OF RENAL URATE DAMAGE AND X-RAY NEGATIVE NEPHROLITHIASIS

*It presents data on renal disease gout and X-ray negative nephrolithiasis compared with comorbid pathology. Revealed the importance of timely diagnosis of renal damage as a predictor of cardiovascular diseases and disorders of carbohydrate metabolism.*

**Key words:** *gout, urate nephrolithiasis, comorbid pathology.*

---

В соответствии с современными представлениями, нарушения пуринового и углеводного обмена имеют ряд общих патогенетических механизмов, следствием которых являются клинически значимые состояния – подагра, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия. Индекс коморбидности при подагре и гиперурикемии (ГУ) намного превышает таковой при других заболеваниях, а основной причиной фатальных исходов при подагре называют сердечно-сосудистую патологию [9, 10].

Сопряженность нарушений уратного обмена с сердечно-сосудистыми заболеваниями обусловлена способностью как растворенной мочевой кислоты (МК) при бессимптомной ГУ, так и кристаллов моноурата натрия, приводить к увеличению уровня медиаторов, отражающих системное воспаление, которое наряду с локальным воспалением в атеросклеротической бляшке лежит в основе патогенеза атеросклеротического поражения сосудов. Аналогичное действие оказывают ряд

провоспалительных цитокинов, ответственных за развитие подагрического артрита, прежде всего через формирование эндотелиальной дисфункции. Вместе с тем, убедительно доказано, что прием аллопуринола, подавляя образование мочевой кислоты, положительно влияет на функцию эндотелия, определяя долгосрочный прогноз. Так, в одном из рандомизированных исследований было продемонстрировано, что регулярное лечение аллопуринолом (>30 дней) обеспечивало уменьшение риска регоспитализации и смерти [15].

Нефролитиаз и подагрическая нефропатия относят к основным клиническим проявлениям подагры наряду с рецидивирующими атаками острого артрита и образованием тофусов [3]. Развитие необратимых изменений в почках ассоциируется со смертельными исходами в 17–41% случаев [12, 14]. Частота уратного нефролитиаза колеблется от 5 до 40% среди всех случаев мочекаменной болезни (МКБ). Из них более 50% случаев протекают клинически бессимптомно, что ведет к недооценке

клинического риска развития уратного поражения почек и коморбидной патологии [2, 5]. Диагностика основных факторов риска уратного поражения почек – гиперурикозурия, малый объем мочи, смещение pH мочи в кислую сторону, нарушения углеводного обмена, а также визуализация уратов в почках при ультразвуковом исследовании – доступны в общеклинической практике [1]. Вместе с тем, определяющим моментом в патогенезе как уратного нефролитиаза, так и развитии коморбидной патологии является не гиперурикозурия, а гиперурикемия, что послужило отправной точкой в планировании настоящего исследования [2].

**Целью** явилась оценка возможности ранней диагностики коморбидной патологии у пациентов с подагрой и изолированным рентгеннегативным нефролитиазом.

**Материал и методы.** Объектом исследования стали две группы пациентов. Первую составили лица с установленным диагнозом подагры (n = 34, средний возраст (годы)  $59,8 \pm 13,6$ ), госпитализированные в 432 ГКМЦ за период с октября 2014 г. по февраль 2015 г., из которой были выделены 2 подгруппы: с уратным нефролитиазом (n = 16) и без такового (n = 18). Набор второй группы был основан на факте рентгеннегативности уратов. По данным компьютерной базы госпиталя среди пациентов урологического центра была проведена выборка по диагнозу МКБ, рентгеннегативный нефролитиаз (n = 44, средний возраст (годы)  $44,9 \pm 15,1$ ). Всем пациентам с подагрой проводилось клиническое обследование, анализ лабораторных и инструментальных данных, оценивалась коморбидная патология.

**Результаты и обсуждение.** Анализ дебютного возраста клинических проявлений колебался в широких пределах в обеих группах обследования. Однако, как по возрасту начала заболевания, так и средним возрастным значениям, пациенты с подагрой оказались старше, чем пациенты второй группы (таблица 1).

Таблица 1. **Возрастные и гендерные различия в группах сравнения**

Показатель	Группы	
	I	II
	подагра (n = 34)	рентгеннегативный нефролитиаз (n = 44)
Средний возраст, годы	$59,8 \pm 13,6$	$44,9 \pm 15,1$
Возраст дебюта, годы		
– минимальный	38	20
– максимальный	88	98
Мужчины, n (%)	33 (97,1%)	37 (84,1%)
Женщины, n (%)	1 (2,94%)	7 (15,9%)

Средний возраст дебюта подагры соответствовал среднестатистическим данным – 40–50 лет [6]. В большинстве случаев в подгруппе пациентов с подагрой и нефролитиазом эти диагнозы были установлены одновременно. Однако у 6 из 16 (37,5%), МКБ предшествовала развитию суставных проявлений, что обусловило запоздалую диагностику подагры и отсрочило адекватную терапию. Пациенты с подагрой имели более длительные сроки МКБ (от 7 до 30 лет), при этом десятилетний анамнез нефролитиаза составил 80% случаев. В группе с рентгеннегативным нефролитиазом длительность заболевания не превышала 18 лет (1 год – 18 лет), а десятилетний анамнез имели только 22,8% пациентов, что могло быть обусловлено более молодым возрастом лиц этой группы либо меньшей склонностью к хронизации камнеобразования.

Анализ гендерных отличий подтвердил факт преобладания мужчин среди пациентов с МКБ, в том числе с подагрой (таблица 1). Вместе с тем, следует учитывать особенности контингента госпиталя, где подавляющее большинство находящихся на обследовании и лечении лиц – мужчины.

Пациенты с подагрой, осложненной нефролитиазом, имели более мелкие конкременты, чем пациенты в группе с рентгеннегативными камнями –  $4,88 \pm 4,88$  мм и  $6,5 \pm 3,65$  мм соответственно, что можно рассматривать как фактор благоприятного прогноза с точки зрения возможности медикаментозного растворения конкрементов и снижения необходимости в оперативных вмешательствах.

Еще одно важное условие профилактики уратного нефролитиаза – коррекция pH мочи с удержанием его в пределах 6,2–6,8. В моче ураты присутствуют в двух формах: растворимой и нерастворимой (собственно мочева кислота). Нерастворимые ураты образуются при присоединении  $H^+$  к растворимому урату, что происходит при  $pH < 5,5$  [2]. В этом отношении особое значение придается гиперурикозурии, с которой связано существенное снижение кислотности мочи и создание оптимальных условий для уратного камнеобразования [4]. У подавляющего числа пациентов во всех группах обследования отмечена низкая pH мочи. Оценить степень снижения или повышения pH не представлялось возможным ввиду отсутствия в стандартных анализах цифровых данных. Частота выявления кислой реакции мочи в группе пациентов с подагрой (таблица 2) соответствовала литературным данным [1, 2]. Несколько неожиданным оказался высокий процент лиц, имеющих низкий уровень pH при рентгеннегативном нефролитиазе (95,5% (42)), что не исключает возможность формирова-

ния именно уратного нефролитиаза у части пациентов этой группы. Подтвердить или опровергнуть это предположение по данным, имевшимся в историях болезней, также не представлялось возможным, так как в 38 случаях из 44 идентификация камней и кристаллического осадка не проводили. Лишь в 2 случаях описаны ураты, в 2 – оксалаты.

Кроме уратов, к рентгеннегативным камням относятся цистиновые, белковые. Частота их выявления значительно меньше, чем уратов – 1–3% среди всех видов камней и 33% среди рентгеннегативных. Характерный уровень pH в большинстве случаев также значительно сдвинут в кислую сторону.

Таблица 2. Отдельные лабораторные показатели пациентов с подагрой

Показатель	Группа пациентов с подагрой (n = 34)	
	с нефролитиазом (n = 16)	без нефролитиаза (n = 18)
СКФ, мл/мин	73,36±15,32	92,58±31,34
% (n) лиц с низким pH мочи	75,0% (12)	61,1% (11)
Урикемия, мкм/л	409,3±87,13	435,9±105,4
% лиц с достижением целевого уровня урикемии	18,75% (3)	22,2% (4)

Как уже обсуждалось выше, уровень мочевой кислоты сыворотки является важным предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них. Увеличение концентрации МК на 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) ассоциируется со значительным повышением летальности от сердечно – сосудистых заболеваний, как среди мужчин, так и среди женщин [7]. Среди пациентов с подагрой урикемия была определена у всех пациентов. Средние значения превышали «целевой» уровень (360 мкм/л) в обеих подгруппах (таблице 2). В целом, нормоурикемия была достигнута менее чем в четверти случаев среди пациентов с подагрой. В группе с рентгеннегативным нефролитиазом уровень мочевой кислоты был определен только у 1 из 44 пациентов.

Основным показателем функционального состояния почек при любой патологии, является скорость клубочковой фильтрации (СКФ). В недавно проведенном в США ретроспективном исследовании 3929 больных подагрой хроническая болезнь почек, диагностированная при скорости СКФ < 90 мл/мин, была выявлена почти в каждом

втором случае – у 39% [8]. Известно, что первоначально МК экскретируется почками и любое их повреждение может приводить к снижению урикозурической функции с развитием гиперурикемии (ГУ). В то же время наличие ГУ у пациентов с нормальной функцией почек является предиктором функциональной недостаточности последних [3].

В группах исследования минимальное значение СКФ определено у пациентов с подагрой и нефролитиазом (таблица 2). У пациентов с рентгеннегативными камнями снижение клубочковой фильтрации было выражено значительно меньше (СКФ = 101,53 мл/мин), чем у пациентов с уратным нефролитиазом и подагрой. Это подтверждает факт дополнительного токсического влияния на почки гиперурикемии и гиперурикозурии, а также вклад в поражение почечных структур коморбидной с подагрой патологии [1, 2, 3].

Наиболее частой сопутствующей патологией в группах исследования были артериальная гипертензия (АГ), различные формы ИБС и сахарный диабет 2 типа (таблица 3).

Таблица 3. Частота выявления сопутствующей патологии в группах обследования, (% (n))

Сопутствующая патология	Подагра с нефролитиазом	Подагра без нефролитиаза	R-негативный нефролитиаз
Артериальная гипертензия	82,35% (14)	61,1% (11)	15,56% (7)
Ишемическая болезнь сердца	35,3% (6)	44,4% (8)	6,67% (3)
Сахарный диабет 2 типа	11,76% (2)	22,2 (4)	13,33% (6)
Нарушения жирового обмена	81,2% (13)	72,2% (13)	73,7% (32)

По данным разных авторов, частота АГ у пациентов с подагрой колеблется от 2 до 52%, составляя в среднем 36–41%, а при сочетании с метаболическим синдромом (МС) она увеличивается до 72% [11, 15]. АГ оказалась доминирующей патологией во всех группах обследования с максимальным числом пациентов в подгруппе подагры с нефролитиазом, что свидетельствует о дополнительном вкладе уриколитиаза в формирование синдрома артериальной гипертензии.

логией во всех группах обследования с максимальным числом пациентов в подгруппе подагры с нефролитиазом, что свидетельствует о дополнительном вкладе уриколитиаза в формирование синдрома артериальной гипертензии.

Механизм формирования АГ при подагре включает как традиционные факторы риска развития АГ, так и эффекты ГУ. ГУ рассматривается как фактор, способствующий развитию эндотелиальной дисфункции, гипертрофии почечных клубочков, прогрессированию гломерулотубулярных повреждений, индуцирующих активизацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышение АД. Существенным компонентом лечения может стать устранение ГУ, в результате чего возможно обратное развитие этих изменений и нормализация АД [1]. Кроме положительного эффекта традиционной урикоостатической терапии аллопуринолом [3], в исследовании LIFE (**L**osartan **I**ntervetion **F**or **E**nd-point reduction in hypertension study) отмечено уменьшение частоты осложнений АГ на фоне применения антагониста рецепторов ангиотензина I лозартана, связанное с медикаментозным снижением уровня МК в сыворотке крови [3].

Следует отметить несколько более частое выявление сахарного диабета 2 типа и различных форм ИБС у пациентов второй подгруппы – с под-

агрой без нефролитиаза, что указывает на существенные метаболические расстройства у пациентов с подагрой даже без формирования МКБ.

Ожирение при подагре является независимым фактором нефролитиаза [1, 3]. В группах исследования почти 70% с подагрой имели нарушения жирового обмена, однако в подавляющем большинстве – на уровне избыточной массы тела (табл. 4). Существенной зависимости от наличия либо отсутствия МКБ выявлено не было. При этом ожирение 2 ст. не было выявлено у пациентов с подагрой. Однако в группе с рентггенегативным нефролитиазом, пациенты которой по средним возрастным значениям практически на 15 лет были моложе пациентов с подагрой, доля лиц с ожирением оказалась практически идентичной в отличие от других сопутствующих заболеваний (табл. 3). При этом только в этой группе были выявлены лица с ожирением 2 ст. Этим может быть обусловлена частота выявления сахарного диабета 2 типа в этой группе, уровень которого превысил показатели пациентов с подагрическим нефролитиазом.

Таблица 4. Нарушение жирового обмена в группах исследования, (%(n))

Ожирение	Подагра с нефролитиазом	Подагра без нефролитиаза	R-негативный нефролитиаз
Норма	18,8% (3)	27,8% (5)	23% (10)
Избыточная масса тела	68,8% (11)	66,6% (12)	48% (21)
Ожирение 1 степени	12,5% (2)	5,6 (1)	18% (8)
Ожирение 2 степени	-	-	11% (5)

Таким образом, собственные наблюдения и анализ литературных данных позволяют сделать следующие выводы:

### Выводы

1. Выявление поражения почек при нарушениях пуринового обмена может служить маркером коморбидной патологии, прежде всего, сердечно-сосудистой системы.

2. Необходимым условием терапии синдрома АГ при нарушениях пуринового обмена с достижением нефропротективного эффекта является назначение адекватной урикоостатической терапии и корректоров рН мочи.

3. В обследование пациентов с рентггенегативными камнями следует включать параметры пуринового, углеводного и липидного обмена для своевременного выявления и профилактики коморбидных состояний.

### Литература

1. Барскова, В. Г. Артериальная гипертензия у больных подагрой: основы патогенеза, клиническое значение, диаг-

ностика / В. Г. Барскова, Е. И. Маркелова, М. С. Елисеев // Современная ревматология. 2012. № 4. С. 23–30.

2. Барскова, В. Г. Современные представления о патогенезе и методах коррекции уратного нефролитиаза у больных подагрой / В. Г. Барскова, М. В. Мукагова // Современная ревматология. 2011. № 4. С. 40–43.

3. Денисов, И. С. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть II. Коморбидные заболевания, риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти при подагре / И. С. Денисов, М. С. Елисеев, В. Г. Барскова // Научно-практическая ревматология. 2013. № 6. С. 703–711.

4. Елисеев, М. С. Клинический опыт применения препарата Уралит-У у больных подагрой и нефролитиазом / М. С. Елисеев, И. С. Денисов, Барскова В. Г. // Современная ревматология. 2012. № 1. С. 44–46.

5. Елисеев, М. С. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры / М. С. Елисеев // Науч.-практич. ревматология. 2014. № 2. С. 141–146.

6. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. – ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 720 с.

7. Fang J., Alderman M. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2000;238:2404–10. 5. Freedman D. S, Williamson D. F., Gunter E. W.

8. Fuldeore MJ, Riedel AA, Zarotsk V, et al. Chronic kidney disease in gout in a managed care setting. BMC Nephrology. 2011;12:36. DOI: 10.1186/1471-2369-12-36.

★ **Оригинальные научные публикации**  *Лечебно-профилактические вопросы*

9. *Krishnan E., Svendsen K., Neaton J. D. et al.* MRFIT Research Group. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Int Med* 2008; 168(10):1104–10.

10. *Kuo C. F., Yu K. H., See L. C. et al.* Elevated risk of mortality among gout patients: a comparison with the National Population in Taiwan. *Joint Bone Spine* 2011; 78(6):577–80.

11. *Kuzell W. C., Schaffarzick R. W., Naugler W. E. et al.* Some observations on 520 gouty patients. *J Chron Dis* 1995;2,645–69.

12. *Mayne JH.* Pathological study of the renal lesions found in 27 patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 1965;15:61–2.

13. *Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ, et al.* Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment: an open, randomized actively controlled study. *J Clin Rheumatol.* 1999;5(2):49–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00124743-199904000-00003>.

14. *Talbott JH, Terplan KL.* The kidney in gout. *Medicine (Baltimore).* 1960;39:405–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-196012000-00001>.

15. *Vazquez-Mellado J., Garsia C. G., Vazquez S. G. et al.* Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. *J Clin Rheumatol* 2004;10 (3);105–9.

*Поступила 18.09.2015 г.*