© Коллектив авторов, 1997
УДК 616.61-02:616.633.857

Н.А. Мухин, И.М. Балкаров, М.В. Лебедева, В.В. Сура, В.А. Варшавский, Е.П. Проскурнева, Д.Г. Шоничев, А.Н. Бритов, Н.А. Елисеева, О.В. Балкарова, Т.Н. Александровская, Е.Б. Олейникова

УРАТНАЯ НЕФРОПАТИЯ — ОТ «БЕССИМПТОМНОЙ» ГИПЕРУРИКОЗУРИИ ДО ХРОНИЧЕСКОГО ГЕМОДИАЛИЗА

URATE NEPHROPATHY — FROM «ASYMPTOMATIC» HYPERURICOSURIA TO CHRONIC HAEMODIALYSIS

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Россия;
24-я городская клиническая больница, Москва, Россия;
Всероссийский научно-иссследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва, Россия;
Медицинский центр управления делами при президенте РФ, Москва, Россия

Ключевые слова: нарушения пуринового обмена, подагра, уратная нефропатия.
Key words: purine metabolism disturbances, gout, urate nephropathy.

Нарушение пуринового обмена достаточно широко распространено и, по данным различных исследователей, регистрируется у 5—12% обследованных. Существует определенная тенденция к увеличению распространенности данного дисметаболизма прежде всего вследствие известного расширения воздействия таких экологических факторов, как возрастающая возможность накопления в организме избытка свинца и увеличение потребления алкоголя. Последние, как хорошо известно, нарушают пуриновый обмен и могут привести к эпидемическому росту уратной нефропатии в настоящее время. Данные факты диктуют необходимость формирования клинической концепции поражения почек при нарушении пуринового обмена, позволяющей найти подходы к решению проблемы популяционной профилактики в нефрологии [4, 5]. В настоящее время обсуждаются 2 механизма развития гиперурикемии с подразделением на почечную и метаболическую формы. В первом случае в основе развития гиперурикемии лежит нарушение почечной экскреции уратов, обусловленное функциональными или органическими повреждениями почек при нормальном уровне образования мочевой кислоты в организме. Данная форма нарушения пуринового обмена может быть установлена при наличии определенной не уратной формы поражения почек и при сниженной ниже нормального уровня почечной экскреции мочевой кислоты. Наряду с этим, хорошо известны многочисленные и разнообразные причины гиперпродукции мочевой кислоты [11].

В 1975 г. B.T.Emmerson и P.G.Row [8] выделили 2 последовательные стадии поражения почек при нарушении пуринового обмена с гиперпродукцией мочевой кислоты — гиперурикозурическую и гиперурикемическую. При избыточной продукции мочевой кислоты почки соответственно увеличивают выведение уратов с мочой (компенсаторная гиперурикозурия), сохраняя нормоурикемию до тех пор, пока вследствие специфического уратного повреждения почки начинают терять эту способность, что в конечном итоге приводит к гиперурикемии. Это положение нашло подтверждение в наблюдениях за детьми с синдромом Леша—Найхана, а также за больными миелолимфобластозами, когда выраженная гиперпродукция мочевой кислоты компенсируется ее большим выведением с мочой вплоть до периода уратного повреждения почек, нередко имеющего клиническую картину острой мочекислой нефропатии (ОМН) [11].

В наших наблюдениях развитие специфического уратного повреждения почек с исчезновением гиперурикозурии и возникновением гиперурикемии было зарегистрировано при проспективном наблюдении родственников с наследуемым нарушением обмена мочевой кислоты. Гиперурикозурия от 800 до 2100 мг/сут, в среднем (1268±126) мг/сут, с нормальным уровнем мочевой кислоты в крови (4,6—6,2) мг/дл была выявлена у 54 пациентов. Повышенная экскреция мочевой кислоты сохранялась и существенно не менялась на фоне низкопуриновой диеты. В наших наблюдениях из 54 пациентов с гипер-

урикозурией у 48 зарегистрированы проявления уратной нефропатии. Наиболее характерным на данной стадии нарушения пуринового обмена было развитие ОМН, имевшее место у 16 пациентов. Диагностика данного варианта уратного поражения почек трудна из-за ее скоротечности и, как правило, быстрого, в течение нескольких дней, исчезновения ее проявлений. Эпизоды ОМН имеют тенденцию к повторению, индуцируются интеркуррентными заболеваниями, протекающими с высокой лихорадкой, значительной физической нагрузкой, тепловыми процедурами, употреблением пищи, богатой пуринами, особенно в сочетании с алкоголем. В редких случаях ОМН сочетается с острой почечной недостаточностью (ОПН), азотемией, потребовавшей у 3 наших пациентов проведения 2—5 сеансов гемодиализа. Наиболее типичным проявлением ОМН являлось эпизодическое появление бурой мочи, иногда только в течение 1 дня, нередко однократное, в более выраженных случаях с возможным повышением АД. Специфическим проявлением ОМН была регистрация преходящей гиперурикемии с возможным достаточно быстрым восстановлением гиперурикозурии. Последнее происходит не всегда: при динамическом наблюдении за 8 нашими пациентами зарегистрировано стабильное снижение урикозурии и развитие постоянной гиперурикемии. Однако, по-видимому, не только клинически проявляющаяся ОМН, но и латентные эпизоды кристаллизации мочевой кислоты в почечных канальцах при гиперурикозурии могут быть фактором риска развития уратной нефропатии. Динамическое наблюдение выявило тенденцию к снижению почечной экскреции мочевой кислоты и увеличению урикемии у этих больных. Преципитация аморфной и кристаллической мочевой кислоты во внутритубулярном аппарате почек может быть невыраженной и протекать достаточно латентно с обратимой дистрофией эпителия в проксимальной части нефрона, но с возможным разрывом базальной мембраны, миграцией интратубулярных кристаллов в интерстиций с образованием интерстициальных гранулем и развитием перитубулярного воспаления. Таким образом, на ранних стадиях формирования уратной нефропатии имеющаяся в этот период гиперурикозурия может не только приводить к рецидивирующим эпизодам острой уратной канальцевой обструкции, известной в литературе как ОМН, но и вызывать медленное, незаметное повреждение почек, которое, на наш взгляд, может расцениваться как хроническая гиперурикозурическая персистирующая обструктивная тубулярная нефропатия.

При 6-месячном наблюдении за 16 пациентами с гиперурикозурией без клинических признаков ОМН и отсутствием изменений в общем анализе мочи выявлена отчетливая тенденция к снижению почечной экскреции мочевой кислоты и увеличению урикемии. Нам представляется возможным использовать контроль скорости снижения урикозурии на протяжении наблюдения пациента как показателя развития и прогрессирования уратной нефропатии.

Как показали наши исследования, своевременно выделить из группы лиц, имеющих нарушение пуринового обмена в виде гиперурикозурии, позволяет исследование микроальбуминурии (МА) и определение активности N-ацетил-D-глюкозаминидазы (НАГ).

Выявление МА проводилось иммунохимическим турбидиметрическим микрометодом с использованием набора реактивов фирмы «Orion Diagnostica» (Финляндия) на полуавтоматической аналитической системе ФП-900М фирмы «Labsystems» (Финляндия). Активность НАГ определяли адаптированным к полуавтоматической аналитической системе ФП-900М микрометодом с помощью наборов реактивов «Biochemica Test Combination "NAG"» фирмы «Boehringer Mannheim» (Германия).

У 23 пациентов из 70 со стойкой гиперурикозурией отмечалось повышение микроальбуминурии и активности фермента НАГ, у 47 — эти показатели были в пределах нормы. Повышение микроальбуминурии выше 30 мг/сут и активности канальцевого фермента НАГ выше 5 ЕД/л является важным диагностическим признаком поражения почек при гиперурикозурии (в том числе бессимптомной), которое регистрируется у 32,9% молодых пациентов, имеющих этот метаболический дефект. Повышение микроальбуминурии выше 160 мг/сут позволяет предполагать значимые морфологические изменения еще до появления протеинурии.

При проведении морфологического исследования почечных биоптатов пациентов с высокой гиперурикозурией и мочевым синдромом были выявлены следующие типы гломерулонефритов (ГН): мезангиопролиферативный (МП) (у 7), мезангиокапиллярный (у 3), диффузный фибропластический (у 1), фокально-сегментарный гломерулярный гиалиноз (ФСГГ) (у 7), лобулярный (у 1), минимальные изменения (у 2), мембранозная нефропатия (у 2). При этом в 12 биоптатах с различными вариантами ГН были найдены значительные тубулоинтерстициальные изменения, представленные распространенным склерозом стромы, лимфогистиоцитарной инфильтрацией интерстиция почки, атрофией и субатрофией канальцев, артериологиалинозом. В 8 наблюдениях (МП ГН

и минимальные изменения) признаки поражения интерстиция были выражены слабо и характеризовались умеренной дистрофией эпителия канальцев. У 4 пациентов с ФСГГ склеротические изменения напоминали таковые при начальных стадиях диабетической нефропатии и локализовались преимущественно в рукоятке клубочка, тубулоинтерстициальный компонент был у них также достаточно выражен. Следовательно, у значительной части пациентов со стойкой гиперурикозурией и мочевым синдромом при морфологическом исследовании были обнаружены тубулоинтерстициальные изменения, морфологический вариант гломерулярных изменений существенного значения не имел. Таким образом, очевидно, что тубулоинтерстициальные изменения достаточно характерны для больных с высокой гиперурикозурией и мочевым синдромом. Это согласуется с данными J.Richmond и P.Kincaid-Smith, которые обнаружили значительные склеротические процессы в почках у пациентов с семейной гиперурикозурией, что не соответствовало минимальной клинической картине поражения почек [9], а также с описанием выраженного тубулоинтерстициального компонента у 9-летней девочки из семьи с семейной подагрой [10]. Общей особенностью этих наблюдений и наших результатов является определенная диссоциация между минимальными клиническими проявлениями и выраженными морфологическими изменениями в почках при нарушении пуринового обмена, что также подтверждает возможность латентного характера течения уратной нефропатии, особенно на гиперурикозурической стадии.

В исследованиях, проведенных на кафедре терапии и профзаболеваний (в сотрудничестве с кафедрой патологической анатомии) ММА им. И.М.Сеченова, была показана также возможность возникновения иммуноопосредованного повреждения почек при нарушении пуринового обмена с развитием хронического гломерулонефрита, приводящего к прогрессирующему нефросклерозу [3, 6].

Обобщая известные механизмы патогенеза уратной нефропатии, представляется целесообразным в рамках гиперпродукции мочевой кислоты любого генеза выделять гиперурикозурическую стадию с возможным развитием гиперурикозурической нефропатии или гиперурикозурического тубулоинтерстициального нефрита. По нашим данным, переход гиперурикозурической стадии нарушения пуринового обмена в гиперурикемическую сопровождается развитием артериальной гипертензии (АГ); повышенное АД в целом было зарегистрировано у 96,6% из 650 обследованных с гиперурикемией. Патогенез развития АГ при нарушении пуринового обмена, по-видимому, неоднозначен и включает воздействие многих факторов, в том числе характерных для данной категории лиц таких проявлений, как избыточная масса тела, гиперлипидемия, нарушение толерантности к углеводам. Однако наблюдаемое нами становление АГ в период развития ОМН свидетельствовало о важности почечного механизма ее происхождения. О такой возможности писал еще в 1958 г. Е.М.Тареев, отмечая, что закупорка уратами мочевых путей, в том числе проксимальных канальцев, петли нефрона, дает как местные явления стаза мочи и атрофию канальцевого эпителия, так и общие — АГ [7]. Эти клинические данные и выявленные нами [1] корреляционные связи между гиперурикозурией и АГ в эпидемиологическом исследовании позволяют обсуждать возможность контроля нарушения пуринового обмена в целях первичной профилактики АГ у этой достаточно большой в популяции группы лиц.

Наши данные о распространенности гиперурикозурии (19,3%) и гиперурикемии (6,7%) в популяции позволяют предположить, что только примерно у $^1/_3$ пациентов с избыточным продуцированием мочевой кислоты и гиперурикозурией развивается II стадия клинической картины нарушения пуринового обмена, по-видимому, вследствие специфического уратного повреждения почек [2]. Эти результаты достаточно определенно свидетельствуют о необходимости более активной лекарственной коррекции не только гиперурикемии, но и в существенной мере гиперурикозурии, в том числе и при отсутствии классических проявлений подагры в виде артритов или тофусов. Однако ситуация с лечением пациентов с нарушением пуринового обмена до настоящего времени остается крайне неадекватной имеющимся фармацевтическим возможностям. Полученные нами, по данным анамнеза, сведения свидетельствуют о том, что только 4,8% от всей продолжительности болезни пациенты с классической суставной подагрой использовали аллопуринол. Основной причиной неадекватного лечения этих больных был поздний диагноз, нередко вследствие плохой осведомленности врачей об этой болезни. Характерные для подагры достаточно короткие, продолжительностью до нескольких дней, приступы артритов, полное выздоровление от них, возможность самостоятельного использования нестероидных противовоспалительных средств также затрудняли выявление и включение в круг имеющихся у больного других проявлений подагры, таких как повышенное АД, поражение почек, нередко гиперлипидемия, гипергликемия. На наш взгляд, значительная распространенность нарушения пури-

нового обмена в популяции делает практически значимыми специальный целенаправленный расспрос пациента с АГ в сочетании с поражением почек по типу латентного нефрита, особенно с гематурией, склонностью к избыточной массе тела у больного или его родственников, и даже при отсутствии характерных подагрических артритов — определение мочевой кислоты в крови, суточной моче и почечного клиренса уратов. Достаточно обоснованным является обследование детей этих пациентов по определенной программе, с обязательным изучением суточной почечной экскреции мочевой кислоты (для раннего выявления гиперпродуцентов мочевой кислоты и включения их в группу риска) с целью проведения прежде всего нелекарственной программы вмешательства.

Повреждающее действие гиперурикозурии к моменту регистрации гиперурикемии, осуществляемой прежде всего в рамках биохимического скрининга, приводит к уже выраженному поражению почек. Так, у всех 650 наших пациентов с гиперурикемией зарегистрировано нарушение концентрационной функции почек, проявляющееся никтурией или снижением относительной плотности мочи. У 289 из них, по данным УЗИ почек, зарегистрированы выраженные признаки нефросклероза, у 112 пациентов — с различным уровнем гиперкреатининемии.

Течение почечной недостаточности характеризовалось медленным прогрессированием азотемии, особенно при исходном уровне креатинина крови, не превышающем 3—5 мг/дл, при адекватном контроле гиперурикемии и, как правило, имеющейся АГ. При проспективном наблюдении за данными пациентами у 26 из них в различные сроки развилась терминальная уремия. Возраст больных варьировал от 33 до 62 лет (в среднем 49,8 года) и был существенно выше (51 против 41 года), чем у пациентов с терминальной уремией, обусловленной другими причинами. Лечение гемодиализом больных с терминальной уремией вследствие подагры имело некоторые особенности. Так, у 3 из них сохранялись типичные подагрические артриты, развитие которых нередко совпадало с интенсификацией гемодиализа и значительной дегидратацией. В целом, отмечена тенденция к более низкой урикемии в процессе лечения гемодиализом, однако, как правило, у всех пациентов к очередному гемодиализу ее уровень достигал степени гиперурикемии. Характерными были затруднения с осуществлением сосудистого доступа для повторных гемодиализов и при проведении трансплантации почки, обусловленные выраженным артериосклерозом у большинства данных пациентов.

Таким образом, высокая частота нарушения пуринового обмена в популяции, возможность раннего поражения почек еще в стадии компенсаторной гиперурикозурии и реальность дальнейшего прогрессирования уратной нефропатии вплоть до терминальной стадии ХПН требуют более активной диагностики данного вида поражения почек и, на наш взгляд, открывают путь к этиологическому лечению и, что особенно важно, к первичной популяционной профилактике.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бритов А.Н., Мухин Н.А., Елисеева Н.А. и др.* Изучение взаимосвязей уровней артериального давления и некоторых показателей пуринового и электролитного обмена на выборке из организованного населения // Тер. арх.—1997.—Т. 63, № 4.—С. 50—54.

2. *Бугаева Н.В., Балкаров И.М.* Артериальная гипертония и нарушение пуринового обмена // Тер. арх.—1996.—№ 1.—С. 36—39.

3. *Максимов Н.А., Варшавский В.А., Балкаров И.М. и др.* Иммунокомплексный гиперуремический нефрит: некоторые аспекты морфологии и патогенеза // Тер. арх.—1986.—№ 8.—С. 97—101.

4. *Мухин Н.А.* Профилактическая нефрология и образ жизни современного человека // Тер. арх.—1993.—№ 6.—С.4—10.

5. *Мухин Н.А.* Подагра — только ли болезнь суставов? // Клин. фармакол. и тер.—1994.—№ 1.—С.31—34.

6. *Пальцев М.А., Варшавский В.А., Максимов Н.А., Балкаров И.М.* Морфологическая характеристика гиперурикемического варианта хронического гломерулонефрита // Арх. пат.— 1988.— № 6.—С. 8—15.

7. *Тареев Е.М.* Нефриты.—М.: Медгиз, 1958.

8. *Emmerson B.T., Row P.G.* An evaluation of the pathogenesis of the gouty kidney // Kidney Int.—1975.—Vol. 8.—P. 65—71.

9. *Richmond J., Kincaid-Smith P. et al.* Familial urate nephropathy// Clin. Nephrol.—1981.—Vol.16, N 4.—P. 163—168.

10. *Simmonds H.A., Warren D.J., Cammeron J.S. et al.* Familial gout and renal failure in young women // Clin. Nephrol.—1980.— Vol. 14, N 4.—P. 176—182.

11. *Wyngaarder J.B., Kelley W.N.* Gout and Hyperuricemia.—New-York, 1976.