

© А.Л.Арьев, Н.А.Куницкая, 2013
УДК [616.72-002.78-036.12]-053:616.61

А.Л. Арьев¹, Н.А. Куницкая^{1,2}

ВОЗРАСТ И ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПОДАГРИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

A.L. Aryev, N.A. Kunitskaya

AGE AND KIDNEY PATHOLOGY IN PATIENTS WITH CHRONIC GOUTY ARTHRITIS

¹Кафедра геронтологии и гериатрии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, ²Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – изучение патологии почек у пациентов с подагрой. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**. Обследовано 232 пациента с подагрой. Всем больным проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, а также определение концентраций креатинина, мочевины, мочевой кислоты в сыворотке крови. **РЕЗУЛЬТАТЫ**. Патология почек у больных подагрой проявляется нефролитиазом и снижением функции этого органа. Также для пациентов характерно сочетание патологии почек с вовлечением в воспалительный процесс большого количества суставов, учащением острых приступов артрита и формированием большого количества тофусов. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**. Таким образом, поражение почек при подагре обычно ассоциируется с достаточно тяжелым течением основного заболевания.

Ключевые слова: подагра, почки, возраст.

ABSTRACT

THE AIM: study of kidney pathology in patients with gout. **PATIENTS AND METHODS.** 232 patients with gout were observed. All patients performed ultrasonography of the kidneys, as well as determination of the concentrations of creatinine, urea and uric acid in the blood serum. **RESULTS.** Kidney pathology in patients with gout occurs by nephrolithiasis and nephrotomy. Also for patients was typical a combination of kidney disease with involvement in the inflammatory process more joints, more frequent acute attacks of arthritis and the formation of more tophi. **CONCLUSION.** Therefore renal injury in gout is usually associated with rather severe underlying disease course.

Key words: gout, kidneys, age.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время подагра рассматривается как системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1].

Подагра является не только одной из актуальных проблем ревматологии, но и общемедицинской проблемой. Этот факт обусловлен увеличением роста заболеваемости подагрой. Современные эпидемиологические данные свидетельствуют об истинном увеличении распространенности болезни [2–4]. Использование современных методов, в частности, применение магнитно-резонансной томографии позволило выявить микротофусы в структурах

позвоночника, связочном аппарате суставов и почках уже на раннем этапе развития подагры.

Поражение почек при подагре известно давно, однако, до сих пор остаются трудности в дифференциальной диагностики между «подагрической почкой» и другими нефропатиями. Это связано с отсутствием данных о патологических процессах, протекающих в почках в рамках подагры, а также несовершенством лабораторных методов.

Традиционно пациентов с подагрой относят к группе, подверженной риску развития почечных осложнений, особенно образованию камней в почках. Поражение почек при подагре, по данным клинического и лабораторного обследования, регистрируется у 1/3–2/3 всех больных подагрой, а при проведении пункционной биопсии почек – у 100%. Наиболее специфичным признаком является обнаружение депозитов уратов в мозговом и, реже, в корковом слое почки, иногда видимые

Арьев А.Л. 193015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: ariev_al@mail.ru

невооруженным глазом, впервые описанные в 1843 г. Castelnau.

Данное поражение является наиболее неблагоприятным для прогноза.

Согласно современным представлениям, нарушение функциональной способности почек у больных подагрой формируется вследствие наличия кардиоваскулярных факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, сахарный диабет тип 2 (СД тип 2) и возрастом пациентов [5–8]. Также существует мнение о развитии патологии почек вторично вследствие длительного употребления нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), особенно у пациентов пожилого возраста [9].

Несмотря на возрастающий интерес к подагре в целом, в современной литературе поражение почек в рамках подагрического артрита остается мало изученным [10, 11].

Цель – изучение патологии почек у пациентов с подагрой.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании представлены результаты обследования 230 пациентов с первичной хронической подагрой. В исследуемой группе преобладали мужчины: 198 (86%) мужчин, 32 (14%) женщины. Возраст больных колебался от 28 до 75 лет, средний возраст составил $64,3 \pm 0,7$ года.

Диагноз подагры устанавливали на основании классификационных критериев S.L. Wallace и соавт. [12], рекомендованных к широкому использованию в 2001 г. В соответствии с указанными критериями, подагру верифицировали при обнаружении

кристаллов моноурата натрия с помощью поляризационной микроскопии в доступных для исследования средах (синовиальной жидкости, тофусе) или наличии шести из двенадцати клинических признаков. Классические признаки подагрического артрита, сопровождающиеся гиперурикемией, наблюдались практически у всех больных, у $\frac{1}{4}$ части в сочетании с тофусами (табл. 1).

Диагностическая пункция суставов была проведена 98 (42,62%) больным и в 41 случае (17,82%) при поляризационной микроскопии были обнаружены кристаллы моноурата натрия. У 15 (6,52%) больных кристаллы моноурата натрия найдены в содержимом подкожных тофусов.

Концентрация креатинина определялась фотометрическим количественным методом в сыворотке крови. Нормальными величинами считались: в сыворотке – 0,9–1,3 мг/дл (80–115 мкмоль/л) у мужчин, 0,6–1,1 мг/дл (53–97 мкмоль/л) у женщин. Уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови определялся с помощью фотометрического ферментативного теста с этилтолуидином. Состояние нормоурикемии определялось при сывороточном значении МК 3,6–8,2 мг/дл (214–488 мкмоль/л) для мужчин и 2,3–6,1 мг/дл (137–363 мкмоль/л) для женщин. Концентрация мочевины в сыворотке крови определялась ферментативным кинетическим методом (уреазно-глутаматдегидрогеназным методом).

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование почек на аппарате «VIVID» мощностью 3,5 мГц в трех проекциях; латеральной, абдоминальной и дорсальной. Срезы выполнялись по длине и ширине.

Таблица 1

Критерии диагностики подагры

Критерии	Пациенты (n=230)	
	Абс	%
А. Наличие характерных монокристаллических уратных кристаллов в синовиальной жидкости	41	17,82
Б. Подтвержденный тофус (химическим анализом или поляризационной микроскопией)	15	6,52
С. Наличие 6 из 12 клинических, лабораторных и рентгенологических признаков:		
1. Максимальное воспаление сустава в первый день	213	92,60
2. Наличие более чем одной атаки артрита	199	86,52
3. Моноартрит	164	71,30
4. Покраснение суставов	219	95,21
5. Боль и воспаление плюснефалангового сустава (ПФС) I пальца	167	72,6
6. Асимметричное воспаление ПФС	87	37,82
7. Одностороннее поражение тарзальных суставов	113	49,15
8. Подозрение на тофусы	53	24,13
9. Гиперурикемия	230	100
10. Асимметричное воспаление суставов	95	41,30
11. Субкортикальные кисты без эрозий при рентгенологическом исследовании	147	63,91
12. Отсутствие микроорганизмов в культуре синовиальной жидкости	0	0

Таблица 2

Характеристика подагры у пациентов с наличием или отсутствием нефролитиаза

Параметры	Нефролитиаз	
	Есть (n=68)	Нет (n=162)
Возраст, годы	56,6±10,6	49,5±9,7
Общее количество пораженных суставов: (n, Min, Max)	9 [5; 19]	5 [4; 6]
Общее количество пораженных суставов на момент обследования: (n, Min, Max)	2 [0; 5]	1 [0; 3]
Частота обострений в год: (n, Min, Max)	4 [3; 6]	4 [3; 5]
Подкожные тофусы, %	34	11
Симптом «пробойника», %	12	8
Мочевая кислота, мкмоль/л: (n, Min, Max)	679 [345; 680]	548 [301; 480]

Для обработки полученных в процессе исследования данных использовалась программная система STATISTICA for Windows (версия 5.5 Лиц. №AXXR402C29502 3FA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нефролитиаз, по данным ультразвукового исследования, был обнаружен у 68 (29%) больных, при этом клинические признаки, включая почечную колику в анамнезе, отмечались у 2% (n=5) из них. По анамнестическим данным у большинства пациентов – 46 (67,6%) нефролитиаз диагностировался в среднем через 5–6 лет от начала заболевания (минимум на 3-й год, максимум через 7 лет от начала заболевания), и только 22 (32,3%) обследованных знали о существовании нефролитиаза до появления первых симптомов артрита.

Средний возраст пациентов с нефролитиазом был 56,6±10,6 года, а средняя длительность болезни составила 8,9 года (от 4,6 до 14,2 года). У больных с наличием и отсутствием нефролитиаза имелись ряд отличий по клиническим признакам, характеризующим собственно подагру (табл. 2).

Таким образом, больные с нефролитиазом были старше, имели большее количество пораженных суставов, частоту артрита и количество тофусов.

Частота выявления симптома «пробойника» у больных подагрой с нефролитиазом была выше, чем без нефролитиаза, хотя различия и не достигали степени достоверности.

Уровень креатинина определялся у всех включенных в исследование больных и составил в среднем 98 мкмоль/л, колеблясь от 63 до 256 мкмоль/л. Уровень мочевины у включенных в исследование пациентов составил 4,6 [3,3; 6,2], колеблясь от 2,3 до 18,4 ммоль/л.

Далее сравнили уровни креатинина в различных возрастных группах, так среди пациентов, возраст которых составлял 20–29 лет, уровень креатинина не превышал нормальных значений – 87 [89; 96] мкмоль/л. У пациентов в возрасте от 30 до 39 лет уровень креатинина составил 88 [75; 97] мкмоль/л и был сопоставим с таковым у пациентов в возрасте от 40 до 49 лет (87 [81; 106] мкмоль/л). У пациентов 50–59, 60–69 и более 70 лет уровни креатинина, достоверно не отличаясь между собой, составили 93 [84,5; 103,2], 109 [91; 149] и 110 [93; 121] мкмоль/л соответственно и значимо превышали таковые в более младших возрастных группах (p<0,05 между каждой парой групп).

Уровни сывороточного креатинина и мочевины были также проанализированы в зависимости от длительности болезни и возраста пациентов (табл. 3).

Проведенный корреляционный анализ выявил взаимосвязь уровней креатинина и мочевины сыворотки с возрастом больных подагрой (r=+0,35 и r=+0,32, p<0,05), количеством пораженных суставов (r=+0,39 и r=+0,34, p<0,05) и уровнем мочевой кислоты (r=+0,43 и r=+0,39, p<0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования, в целом, подтвердили известные данные о широкой распространенности повреждений почек у больных подагрой. В первую очередь следует обратить внимание на значительную частоту нефролитиаза в обследованной популяции. Однако более важным

Таблица 3

Уровень креатинина сыворотки крови в зависимости от длительности заболевания

Показатель	Группы пациентов с подагрой в зависимости от длительности заболевания			
	I до 5 лет, n=110	II 5–10 лет, n=56	III 10–15 лет, n=28	IV >15 лет, n=36
Возраст, годы	52,5±1,5	56,6±1,2	55,3±1,3	60,9±1,5
Креатинин, мкмоль/л: (X±m, Min, Max)	90,2±2,3 [82; 105]	95,6±1,9 [89; 109]	101,5±3,8** [98; 121]	113,5±2,9** [99; 146]
Мочевина, ммоль/л: (X±m, Min, Max)	4,1±0,9 [3,2; 5,6]	5,2±1,1 [4,2; 6,3]	6,1±0,5** [5,2; 8,4]	8,3±1,1* [4,5; 10,6]

*p<0,01, **p<0,05 по отношению к subgroupам I и II.

представляется то, что такие маркеры почечной дисфункции, как концентрация мочевины и, прежде всего, креатинина в сыворотке крови, оказались ассоциированными с тяжестью основных проявлений данного заболевания. Например, нами были найдены корреляционные зависимости между сывороточными уровнями азотистых метаболитов и числом пораженных суставов или концентрацией мочевой кислоты в сыворотке крови.

Оказалось, что, независимо от возраста, концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови четко связаны с длительностью подагры (см. табл. 3). Эти данные подтверждают, что подагра, сама по себе, является одним из наиболее существенных факторов риска хронической болезни почек (ХБП) [13].

С другой стороны – нами был выявлен достоверный рост уровней креатинина и мочевины сыворотки по мере увеличения возраста больных. При этом наиболее отчетливое нарастание концентрации сывороточного креатинина наблюдалось в более старших возрастных группах.

В целом же, полученные данные дают основания полагать, что тяжесть артрита, длительность заболевания и пожилой возраст пациентов у больных подагрой становятся существенными предикторами повреждения почек.

Все это не только подтверждает необходимость динамического контроля уровня сывороточного креатинина у пациентов с нарушениями обмена мочевой кислоты, но и наводит на мысль о целесообразности периодического определения у них расчетной величины скорости клубочковой фильтрации как маркера, более четко и полно отражающего возможное развитие ХБП [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, клинически значимая патология почек у больных подагрой пожилого возраста про-

является нефролитиазом и снижением функции органа. Также для пациентов характерно сочетание патологии почек и вовлечением в воспалительный процесс большого количества суставов, учащением острых приступов артрита и формированием большого количества тофусов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Насонова ВА, Барскова ВГ. Подагра – старая болезнь, новые проблемы диагностики и лечения. *Мед каф* 2004; 11(3): 4-9
2. Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS et al. Epidemiology of gout: is the incidence rising? *J Rheum* 2000; 29(11): 403-406
3. Marwah RK. Comorbidities in gouty arthritis. *J Invest Med* 2011; 59(8):1211-1120
4. Keller DL. Gout and chronic kidney disease. *Cleve Clin J Med* 2011; 78(2): 81-82
5. Tamg DC, Lin HY, Shyong ML et al. Renal function in gout patients. *Am J Nephrol* 1995; 15: 31-37
6. Berger L, Yu T. Renal function in gout IV. An analysis of 524 gouty subjects including long-term follow-up studies. *Am J Med* 1975; 59: 605-613
7. Miranda-Carus E, Mateos FA, Herrero E et al. Purine metabolism in patients with gout: The role of lead. *Nephron* 1997; 75: 317-335
8. Edwards NL. The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease. *Cleve Clin J Med* 2008; 75(5): 13-16
9. Segasothy M, Chin GL, Sia KK et al. Chronic nephrotoxicity of antiinflammatory drugs used in the treatment of arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 162-165
10. Avram Z, Krishnan E. Hyperuricaemia--where nephrology meets rheumatology. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(7): 960-964
11. Sheane BJ, Cunnane G. Tophaceous gout and chronic kidney disease. *J Clin Rheumatol* 2007; 13(5): 293-295
12. Wallace SL, Robinson H, Masi AT et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout. *Arthr Rheum* 1977; 20: 895-900
13. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17;
14. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. *Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики и подходы к лечению*. Левша. Санкт-Петербург, СПб., 2012; 51

Поступила в редакцию 29.12.2012 г.

Принята в печать 21.01.2013 г.