

© Н.А. Куницкая, 2013
УДК [616-056.52+616.72-002.78]-06:616.61

*Н.А. Куницкая*¹

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СОЧЕТАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ПОДАГРЫ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

N.A. Kunitskaya

RENAL IRRITATION AT A COMBINATION OF METABOLIC SYNDROME AND GOUT AT ELDERLY PATIENTS

¹Кафедра геронтологии и гериатрии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

РЕФЕРАТ

Подагра и метаболический синдром – широко распространенные заболевания настоящего времени, особенно в пожилом возрасте. Подагра часто характеризуется поражением почек. На клиническом примере рассмотрены типичные вопросы, возникающие при диагностике гиперурикемии и подагры.

Ключевые слова: подагра, почки, метаболический синдром, пожилой возраст.

ABSTRACT

Gout and metabolic syndrome are widespread diseases of the present, especially at elderly patients. Gout is often characterized by renal irritation. On a clinical example the typical questions arising at diagnostics of hyperuricemia and gout are considered.

Key words: gout, kidneys, metabolic syndrome, elderly age.

Среди огромного количества хронической патологии все большую распространенность получают заболевания метаболического характера, такие как сахарный диабет и подагра [1, 2]. Существующее ныне представление о подагре соединяет в себе всё разнообразие клинических проявлений нарушения обмена мочевой кислоты (МК): от прямого повреждающего действия на суставы и почечную ткань до опосредованного – через усугубление дефектов липидного и углеводного обмена (с реализацией их в клинические синдромы). Увеличение распространенности подагры напрямую связывают со старением населения в целом, повышением уровня жизни, сопутствующим метаболическим синдромом и другими факторами. Последнее десятилетия наблюдается рост частоты случаев подагры во всех индустриальных странах [3].

Несмотря на известность основных классических клинических проявлений подагры, таких как – тофусы, повышение уровня мочевой кислоты и артрита, диагностика ее до сих пор вызывает большие сложности. В то же время, как гиперурикемия, так и подагра, тесно связаны с нарушениями функции почек, что затрудняет диагностику. В данном сообщении на клиническом примере мы попытаемся

рассмотреть типичные вопросы, возникающие при диагностике гиперурикемии и подагры.

Пациент С., 75 лет, госпитализирован с жалобами на боли в суставах стоп, преимущественно в I и II плюснефаланговых суставах правой стопы, коленных суставах, припухлость суставов I и II плюснефаланговых суставов, местное повышение температуры, покраснение кожи над указанными суставами, значимое ограничение движений в суставах, повышение температуры тела до 38 °С, выраженную общую слабость.

Анамнез заболевания. Считает себя больным с 62 лет, когда впервые отметил появление острой боли, сопровождающейся отеком в I плюснефаланговом суставе левой стопы, продолжающееся около 4 дней, далее в процесс вовлеклись суставы правой стопы, коленные, локтевые, позже лучезапястные суставы. В течение первых лет заболевания количество обострений варьировала от 2 до 4 раз в месяц, длительностью от 3 до 7 дней. Через 6 лет от начала заболевания отметил появление множественных тофусов на стопах и в области локтевых суставов. Для купирования острой боли принимал диклофенак. Уровень мочевой кислоты варьировал от 0,568 до 0,875 ммоль/л. Аллопуринол принимал периодически, в средней дозировке 100–200 мг в день. В течение последнего года подвижность пациента была резко ограничена из-за учащения приступов артрита и поражением практически всех плюснефаланговых суставов. Анамнез жизни без особенностей, алкоголь не употребляет.

У пациента имеют место также и сопутствующие заболевания, и прежде всего плохо контролируемая артериальная гипертензия (гипертензия в течение 9 лет, ранее с положительным эффектом принимал β-блокаторы и фуросемид), несмотря на увеличение дозы бисопролола и добавление блокаторов кальциевых каналов.

Куницкая Н.А. 193015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра геронтологии и гериатрии. E-mail: scvssd@yandex.ru

Из результатов ранее проведенных исследований: концентрация гемоглобина (Hb) в периферической крови – 102 г/л, содержание эритроцитов (Er) – $3,76 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов (L) – $7,6 \times 10^9$ /л; концентрации в сыворотке крови: мочевины – 13 ммоль/л, креатинин – 137 мкмоль/л; в общем анализе мочи – удельная плотность 1004, среда кислая, прозрачная, белок 0,12 г/л, Er 1–2, L 1–2 в п/зр. По данным ультразвукового исследования почек (УЗИ) – коралловидные конкременты лоханок с обеих сторон. Пациент был направлен на лечение в урологическое отделение с диагнозом «Мочекаменная болезнь. Вторичный хронический пиелонефрит. Хроническая почечная недостаточность II стадии».

При поступлении состояние пациента средней степени тяжести. Сознание ясное, одышка смешанного характера при незначительной физической нагрузке, усиливающаяся в положении лежа, отеки лица и нижних конечностей. При осмотре больного обращают на себя внимание ожирение: индекс массы тела (ИМТ) – $35 \text{ кг}^2/\text{м}^2$. Плюстнофаланговые, проксимальные межфаланговые, суставы плюсны – незначительно деформированы, объем движений уменьшен, множественные тофусы, вскрывшиеся на левой стопе. Лучезапястные и коленные суставы отечны, деформированы, легкая гиперемия, объем активных и пассивных движений значительно уменьшен.

При дальнейшем обследовании получены следующие результаты обследований: концентрации в сыворотке крови – общего белка 75,8 г/л, мочевины 21 ммоль/л, креатинина 995 мкмоль/л, мочевой кислоты 680 мкмоль/л, K^+ – 8,1 ммоль/л, Na^+ – 136 ммоль/л, фибриногена 4,9 г/л, ALT 6 Е/л, AST 21 Е/л, ЛДГ 259 Е/л. В периферической крови: Hb – 99 г/л, Er – $3,79 \times 10^{12}$ /л, L – $5,4 \times 10^9$ /л. УЗИ почек. Положение и форма правильные, контуры мелкобугристые, размер 82×35 мм, паренхима 8 мм, эхогенность паренхимы повышена, полости не расширены. В проекции обеих чашечно-лоханочных систем (ЧЛС) множество гиперэхогенных образований диаметром до 12 мм с акустическими тенями. По данным компьютерной томографии: правая почка 98×52 , левая 76×42 мм, контуры ровные, четкие, конкрементов не обнаружено. Пациенту начато проведение гемодиализа.

Таким образом, диагноз «мочекаменная болезнь» не подтвердился.

На данном этапе возникает вопрос о причине развития терминальной почечной недостаточности у данного пациента.

Результаты анамнеза и проведенных исследований показывают, что перед нами пациент с длительным заболеванием суставов и дисфункцией почек. Уменьшенные размеры почек, нормохромная анемия, гипостенурия указывают на хроническую болезнь почек; быстрое развитие симптомов и прирост креатинина за время наблюдения – являются признаками острого повреждения почек («ОПП на ХБП»). Данные УЗИ свидетельствуют о возможной обструкции. В чем же причина развившейся ситуации?

Отсутствие выраженного болевого синдрома, сохраненный диурез, отсутствие гематурии, признаков расширения чашечно-лоханочной системы

по всем лучевым методам исследования и данные компьютерной томографии позволили исключить двустороннюю обструкцию. Однако при ультразвуковом исследовании были обнаружены признаки мочекаменной болезни. Такие результаты однозначно позволяют исключить развитие кальциевых камней в мочевой системе, однако не исключают наличие скоплений уратов в ограниченном количестве. Как, известно уратные камни рентгенонегативны, а учитывая противопоказания, рентгеновская томография проводилась без контрастирования.

Высокий уровень креатинина в сыворотке крови в день поступления, признаки сморщивания почек свидетельствуют скорее об исходном снижении функции почек (хроническая болезнь почек стадии 3–4) с быстрым последующим развитием терминальной почечной недостаточности.

Что же могло явиться причиной почечной недостаточности?

Наиболее вероятными причинами хронического снижения функции почек у данного пациента могут быть артериальная гипертензия и ревматологическое заболевание с поражением почек и суставов [2]. Обращает на себя внимание, что при ретроспективном анализе медицинской документации не были отмечены изменения в анализах мочи (кроме кристаллов), биохимических и иммунных показателях (только умеренное повышение СОЭ, выявление С-реактивного протеина). Артериальная гипертензия не была тяжелой, хорошо купировалась небольшими дозами препаратов, не привела к тяжелой ретинопатии.

Следующий вопрос – это подагра или гиперурикемия в рамках имеющегося метаболического синдрома?

Бессимптомная гиперурикемия характеризуется повышением уровня мочевой кислоты в плазме крови при отсутствии симптомов организации кристаллов в каком-либо органе (без каких-либо клинических признаков подагры). Гиперурикемия отмечается при уровне мочевой кислоты 420 мкмоль/л или 7 мг% и выше у мужчин и 360 мкмоль/л или 6 мг% и выше у женщин [4, 5].

По данным R.C. Lawrence и соавт. [6], подагра является наиболее распространенной среди лиц пожилого и старческого возраста – 8% среди лиц в возрасте 70–79 лет по сравнению с 1,7% пациентов в возрасте после 50 лет. Особенно это имеет отношение к женщинам в период постменопаузы, 1% пациентов в возрасте 50 лет и 5% в возрасте 70 лет. Таким образом, необходима верификация основного диагноза. Была проведена пункция коленного сустава с эвакуацией синовиальной жидкости с дальнейшим ее исследованием в поляризационном

свете, где были обнаружены кристаллы мочевой кислоты. На рентгенограммах стоп: суставные щели сужены, краевые костные разрастания, крупные кистовидные просветления в области I плюснефалангового сустава – «синдром пробойника». Кроме того, у больного повышен уровень мочевой кислоты. Таким образом, результаты проведенных исследований подтверждают диагноз подагрического артрита.

Поражает ли подагра почки?

Поражение почек при подагре, или уратная нефропатия, на данный момент считается одним из основных системных проявлений подагры. Ранее считалось, что поражение почек представляет собой позднее осложнение заболевания; однако современные данные указывают на раннее или даже опережающее суставной процесс поражение.

Выделяют следующие виды поражения почек при нарушении метаболизма мочевой кислоты:

1) острую мочекислую нефропатию (ОМН), связанную обычно с метаболической формой гиперурикемии, с развитием обструкции в просвете канальцев, а не в интерстиции;

2) собственно уратную нефропатию, которая представляет собой вариант хронического метаболического интерстициального нефрита;

3) мочекаменную болезнь с формированием мочекислых камней.

Среди механизмов повреждающего действия мочевой кислоты на почки обсуждаются:

- прямой нефротоксический эффект;
- активация комплемента и стимуляция повреждающего действия лейкоцитов и тромбоцитов на сосудистую стенку;
- взаимодействие кристаллов урата натрия с полиморфно-ядерными лейкоцитами, приводящее к развитию воспалительной реакции.

Гистологической особенностью уратной нефропатии признано выявление диффузных или тофусоподобных включений в интерстиций мозгового вещества почки, реже отмечают кристаллические отложения мочевой кислоты и одонатриевых уратов в дистальных канальцах и собирательных протоках, где значение рН довольно низкое, а уровни содержания мочевой кислоты значительно превышают их значения в плазме крови.

Клиническая картина подагрической нефропатии, таким образом, очень разнообразна и требует особого внимания со стороны клинициста для ее распознавания.

Острая мочекислая нефропатия встречается достаточно часто, хотя может быть и не всегда диагностирована. Факторами, предрасполагающими к возникновению ОМН, являются: повышение

концентрации мочевой кислоты в моче, низкий рН мочи, снижение объема внеклеточной жидкости.

Известны два механизма развития острой мочекислой нефропатии. **Первый** – остро возникающая гиперурикемия ведет к диффузной внутрипочечной депозиции кристаллов мочевой кислоты в дистальных канальцах и собирательных трубочках, где максимальная концентрация и ацидификация вызывают осаждение кристаллов с внутрипочечной обструкцией формами. Провоцирующими факторами являются прием алкоголя, употребление большого количества пуринов с пищей, обезвоживание. Клинически она характеризуется либо острой почечной недостаточностью (рост урикемии опережает рост азотемии), либо стертыми формами – переходящая олигурия, изменение цвета мочи (бурый или кирпично-красный цвет, часто с осадком – из-за выделения эритроцитов и кристаллов мочевой кислоты), кратковременная гиперурикемия, характерно повышение артериального давления. Особенностью ОМН является выраженная гиперурикозурия, не встречающаяся при острой почечной недостаточности другой этиологии.

Второй механизм – длительная гиперурикозурия способствует формированию множества мочекислых камней с последующей лоханочной или мочеточниковой обструкцией. В клинике такой нефропатии преобладают почечные колики и редко обнаруживается выраженная гиперурикемия.

Развитию мочекаменной болезни при подагре благоприятствуют урикозурия свыше 700 мг/сут, снижение рН мочи, олигурия.

Острая мочекислая нефропатия может возникнуть не только при подагре, но и при миело- и лимфопролиферативных заболеваниях, при быстром распаде опухолей, хронической гемолитической анемии, псориазе, синдроме Лайша–Найхена; при снижении клиренса мочевой кислоты; наследственных гипоурикемических синдромах, связанных с нарушением канальцевого транспорта урата. Назначение урикозурических агентов пациентам с гиперурикемией или гиперурикозурией тоже может вызвать ОМН.

Признаками собственно уратной нефропатии являются:

- протеинурия легкой степени тяжести, которую выявляют у 20–50% больных; является признаком тяжелого повреждения; при умеренной протеинурии могут быть отмечены цилиндры (гиалиновые);
- снижение концентрационной способности почек и умеренное снижение клубочковой фильтрации, может быть асептическая лейкоцитурия или микрогематурия;
- у половины больных с уратной нефропатией

встречается артериальная гипертензия, что может быть обусловлено как почечным поражением, так и сопутствующими состояниями, например метаболическим синдромом;

- сопутствующее ожирение встречается как минимум у 50% больных с уратной нефропатией;
- почечное поражение редко развивается при гиперурикемии ниже 600 мкмоль/л (10 мг%);
- ультразвуковыми признаками тубулинтерстициального нефрита (так же, как и других нефропатий) являются неровные контуры почек, неспецифические изменения ЧЛС в виде деформации, уплотнения, повышение эхогенности паренхимы.

Подагра у данного пациента первичная или вторичная?

Вторичной подагру называют в тех случаях, когда она развивается на фоне вторичной гиперурикемии, т.е. вследствие повышенной продукции урата или снижения его почечного клиренса в результате каких-либо заболеваний, нарушений диеты, применения медикаментов, воздействия токсинов.

В настоящее время рассматриваются следующие медикаменты, вызывающие гиперурикемию: аспирин в низких дозах, варфарин, витамин В₁₂, диуретики, никотиновая кислота, циклоспорин, цитостатики, этамбутол [7]. Вторичная или симптоматическая гиперурикемия возникает так же и при ряде заболеваний или длительном приеме некоторых лекарств. Она может сопровождать эссенциальную полицитемию, хронический миелолейкоз, гемолитическую и пернициозную анемию, миеломную болезнь – вследствие распада клеточных ядер и усиленного катаболизма клеточных нуклеотидов.

Вторичная гиперурикемия часто наблюдается при нефритах с почечной дисфункцией, когда уменьшается выведение мочевой кислоты из организма.

Подагра может возникнуть и на фоне заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз), диабета, длительной артериальной гипертензии, токсикоза беременности. При распространенном псориазе вследствие обновления эпидермальных клеток и усиленного синтеза пуринов из клеточных ядер часто наблюдается гиперурикемия.

Эпидемиологические данные показывают, что все чаще причиной вторичной подагры является применение лекарственных препаратов. Наиболее высокий риск развития ятрогенного заболевания развивается на фоне приема циклоспорина и диуретиков. У больных после трансплантации почек гиперурикемия развивалась у 84%, получавших циклоспорин, и в 30% случаев, у получавших азатиоприн и преднизолон [8]. Таким образом, подагра у данного пациента могла быть индуцирована (и

однозначно усугубилась) длительным приемом мочегонных препаратов.

В целом для вторичной подагры, в отличие от первичной, присущи и некоторые особенности:

- более старший средний возраст больных;
- большая частота заболеваемости у женщин;
- отсутствие семейных случаев заболевания;
- более высокие показатели урикемии и урикозурии с частым образованием конкрементов в почках.

Существуют ли другие возможные причины почечной недостаточности и с чем в первую очередь необходимо проводить дифференциальный диагноз?

Дифференциальная диагностика гломеруло-нефрита и уратной нефропатии достаточно сложна, однако появление мочевого синдрома у больного всегда требует особого внимания, так как возможны различные варианты поражения, в том числе ятрогенные. Длительный прием нестероидных противовоспалительных средств мог привести к длительному нарушению функции почек как самостоятельно, так и на фоне предшествующего повреждения. Ввиду низкой комплаентности больного, трудно оценить вклад гипертонии, однако сочетание приема петлевого диуретика и β-блокатора может вызвать отрицательный метаболический эффект, не оказывая нефропротективного действия.

На основе полученных данных, можно сформулировать следующий клинический диагноз: вторичная подагра, хронический подагрический артрит. Уратная нефропатия, ХБП 4 стадии, осложненная ренальным неолгоурическим ОПП (вероятно медикаментозной этиологии). Анемия тяжелой степени смешанного генеза. Артериальная гипертензия III ст.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Jin M, Yang F, Yang I et al. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases. *Front Biosci* 2012; 17:656-669
2. Ichikawa N, Taniguchi A, Urano W et al. Comorbidities in patients with gout. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2011; 30(12):1045-1050
3. Chen HS. Clinical implications of the metabolic syndrome and hyperuricemia. *J Chin Med Assoc* 2011; 74(12):527-528
4. Bhansing KJ, Bon L, Janssen M et al. Gout: a clinical syndrome illustrated and discussed. *Nether J Med* 2010; 68(9): 352-359
5. Dore RK. The gout diagnosis. *Clev Clin J Med* 2008; 75: 17-21
6. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 26–35
7. Caspi D, Lubart E, Graff E et al. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 103–108
8. Abdelrahman M, Rafi A, Ghacha R et al. Hyperuricemia and gout in renal transplant recipients. *Ren Fail* 2002; 24: 361–367

Поступила в редакцию 29.12.2012 г.

Принята в печать 21.01.2013 г.