

9. Huber T.B., Kottgen M., Schilling B. et al. Interaction with podocin facilitates nephrin signaling // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. P. 41543–41546.
10. Kaplan J.M., Kim S.H., North K.N. et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis // *Nature Genet.* 2000. Vol. 24. P. 251–256.
11. Kestila M., Lenkkeri U., Mannikko M. et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein – nephrin – is mutated in congenital nephrotic syndrome // *Molec. Cell.* 1998. Vol. 1. P. 575–582.
12. Kim J.M., Wu H., Green G. et al. CD2-associated protein haploinsufficiency is linked to glomerular disease susceptibility // *Science.* 2003. Vol. 300. P. 1298–1300.
13. Koziell A., Grech V., Hussain S. et al. Genotype/phenotype correlations of NPHS1 and NPHS2 mutations in nephrotic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration // *Hum. Mol. Genet.* 2002. Vol. 11. P. 379–388.
14. Labdenkari A.T., Kestila M., Holmberg C. et al. Nephrin gene (NPHS1) in patients with minimal change nephrotic syndrome (MCNS) // *Kidney Int.* 2004. Vol. 65. P. 1856–1863.
15. Lenkkeri U., Mannikko M., McCready P. et al. Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1) and characterization of mutations // *Am. J. Hum. Genet.* 1999. Vol. 64. P. 51–61.
16. Liu G., Kaw B., Kurfis J. et al. Nephrin and nephrin interaction in the slit diaphragm is an important determinant of glomerular permeability // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112. P. 209–221.
17. Mekabli D., Shav V., Ledermann S.E. et al. Long-Term Outcome of Infants with Severe Chronic Kidney Disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 5. P. 10–17.
18. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation Classification Stratification // *Am. J. Kidney. Dis.* 2002. Vol. 39. P. 1–266.
19. Philippe A., Nevo F., Esquivel E. et al. Nephrin Mutations Can Cause Childhood-Onset Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. P. 1871–1878.
20. Santin S., Garcia-Maset R., Ruiz P. et al. on behalf of the FSGS Spanish Study Group. Nephrin mutations cause childhood- and adult-onset focal segmental glomerulosclerosis // *Kidney Int.* 2009. Vol. 76. P. 1268–1276.
21. Schwartz G.J., Brion L.P., Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration in for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents // *Pediatr. Clin. North. Am.* 1987. Vol. 34. P. 571–590.
22. Sellin L., Huber T.B., Gerke P. et al. NEPH1 defines a novel family of podocin interactin proteins // *FASEB J.* 2003. Vol. 17. P. 115–117.
23. Topham P.S., Kawachi H., Haydar S.A. et al. Nephritogenic mAb 5-1-6 is directed at the extracellular domain of rat nephrin // *J. Clin. Invest.* 1999. Vol. 104. P. 1559–1566.
24. Wernerson A., Duner F., Pettersson E. et al. Altered ultrastructural distribution of nephrin in minimal change nephrotic syndrome // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. P. 70–76.
25. Wimm M.P., Conlon P.J., Lynn K.L. et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis // *Science.* 2005. Vol. 308. P. 1801–1804.

Дата получения статьи: 25.12.11  
Дата принятия к печати: 25.01.12

## Парциальные функции почек у больных подагрой без признаков хронической болезни почек

**А.Н. Максудова, Т.Н. Халфина**  
**ГУ ВПО «Казанский ГМУ» Минздравсоцразвития России**

Renal functions in patients with gout and no signs of chronic renal disease

**A.N. Maksudova, T.N. Khalfina**  
**Kazan state medical university**

**Ключевые слова:** подагра, функция почек, мочевиная кислота, гиперурикемия, канальцевая дисфункция.

В последние десятилетия отмечается увеличение распространенности подагры. Помимо суставного синдрома у 30–50% больных имеется поражение почек, в том числе подагрическая нефропатия.

Цель исследования: изучить парциальные функции почек и их взаимосвязь с клиническими показателями у пациентов с подагрой и сохранной функцией почек.

Обследовано 62 больных с верифицированным диагнозом подагра, без признаков ХБП. Контрольную группу составляли 29 здоровых добровольцев.

В исследуемой группе кроме высокого уровня мочевиной кислоты в крови – 510 [410; 633] мкмоль/л – обнаружено снижение клиренса мочевиной кислоты – 5,3 [3,8; 7,5] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и ее экскретируемой фракции на фоне значимого повышения фильтруемого объема и реабсорбции. Выявлены взаимосвязи между уровнем МК крови и такими клиническими показателями, как наличие тофусов, общее количество пораженных суставов, частота обострений, Ро-стадия и индекс тяжести подагры. Определена связь функциональной недостаточности артрита с показателями почечного обмена мочевиной кислоты (экскретируемой фракции мочевиной кислоты), а не с уровнем мочевиной кислоты крови.

**Адрес для переписки:** г. Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138. Республиканская клиническая больница МЗ РТ  
**Телефон/факс:** 8 (843) 261-51-99. Максудова Аделя Наилевна  
**E-mail:** adehyamaksudova@gmail.com

**Для оценки обмена пуринов, прогноза подагры и выбора дальнейшей терапии особую роль играет не только определение уровня мочевой кислоты крови, но также подсчет клиренса и экскретируемой фракции. Расчет клиренса мочевой кислоты обладает чувствительностью 69% и специфичностью 77% для диагностики уратного поражения почек.**

**The gout prevalence has increased during last decade, 30–50% of gouty patients have kidney involvement.**

**To assess kidney function and to identify possible relationship severity of the gout with kidney dysfunction we studied 29 healthy volunteers and 62 patients with gout and no signs of chronic kidney disease (CKD).**

**In gouty patients with normal glomerular filtration rate, without proteinuria we have found not only hyperuricemia 510 [410; 633]  $\mu\text{M}$ , but decreased uric acid (UA) clearance 5,3 [3,8; 7,5] versus 10,3 [7,4; 11,4] ml/min/1,73  $\text{m}^2$  and excretion fraction, against background increase of filtered volume and reabsorption. There is a significant linkage between the UA level and the presence of tophi, quantity of affected joints, exacerbation frequency, X-ray stage, and severity indexes. A relationship was found between the functional failure of arthritis with renal exchange of UA (excretion fraction), but not with the level of blood UA.**

**To set up the of purine metabolism, the prognosis of gout and selection of medication it is important to evaluate the UA level, the UA clearance and the excretion fraction. Decreased UA clearance may be suggested as the first stage of uric acid nephropathy as the UA clearance  $\leq 7$  has sensitivity of 69%, specificity of 77% and + likelihood ratio 3.**

**Key words:** *gout, kidney function, uric acid, hyperuricemia, tubular dysfunction.*

Поражение почек развивается у 30–50% больных подагрой и является одним из наиболее важных показателей прогноза [4]. При стойком повышении уровня мочевой кислоты крови (МКкр) > 470 мкмоль/л (по данным некоторых авторов, повышение до 600 мкмоль/л для женщин и 780 мкмоль/л для мужчин) увеличивается риск последующего развития почечной недостаточности в 3–10 раз, причем у каждого 4-го больного подагрой развивается терминальная стадия ХБП [3, 7]. Отмечается высокая частота поражения почек у пациентов с тофусной подагрой: ХБП 3–5-й стадии была выявлена у половины пациентов, нефролитиаз – у 67%, тяжесть заболевания связывают с почечным поражением. Риск развития и прогрессирования нарушения почечной функции у пациентов с подагрой достаточно высок и схож с таковыми при сахарном диабете и гипертензии. [2, 13, 14].

Поражение почек при подагре исторически связывают с развитием мочекаменной болезни; значительно позже было изучено накопление кристаллов в интерстиции с развитием в нем вторичного воспалительного процесса. Принято выделять три варианта поражения почек при подагре: уратную нефропатию как вариант хронического метаболического интерстициального нефрита, мочекаменную болезнь, острую мочекислотную нефропатию (острый мочекислотный криз) с развитием острой почечной недостаточности [7, 11]. Основной причиной ХБП при подагре, таким образом, считают уратный интерстициальный нефрит, четкие критерии которого не выработаны; заболевание обычно рассматривается как типичный вариант тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) [4]. Однако для ТИН характерно наличие мочевого синдрома (в виде лейкоцитурии, умеренной протеинурии, микрогематурии, гипостенурии), изменения парциальных канальцевых функций. Тем не менее у многих авторов создается впечатление, что «гиперурикемия (ГУ) может вызвать почечную недостаточность без единого предшествующего синдрома», в то время как в патогенезе заболевания имеют значение и другие известные факторы риска ХБП: гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром, злоупотребление алкоголем и медикаментами (в том числе НПВП) [9, 14].

Несмотря на то что механизм поражения почек при подагре кажется изученным, по-прежнему не ясна

роль клинических и обменных нарушений в развитии подагрической нефропатии, ее начальных стадий; не выработаны основные критерии и прогностические факторы риска развития почечной дисфункции при подагре.

**Цель исследования:** изучить парциальные функции почек и их взаимосвязь с клиническими показателями у пациентов с подагрой без признаков ХБП.

### Материалы и методы

Обследовано 62 пациента с подагрой – 55 мужчин и 7 женщин, в возрасте от 20 до 69 лет (средний возраст  $51,9 \pm 10,8$  года).

Для определения канальцевых функций и обменных нарушений у пациентов с подагрой и у здоровых добровольцев определяли содержание в суточной моче и сыворотке крови мочевой кислоты, кальция, с последующим подсчетом их клиренса, экскретируемой фракции, относительной реабсорбции, фильтруемого объема мочевой кислоты, отношения экскреции мочевой кислоты к объему клубочковой фильтрации (отношения экскреции мочевой кислоты к объему выделенного креатинина), показатели стандартизировали к площади поверхности тела; также определяли суточную экскрецию аминокислот, аммиака, титруемых кислот с мочой [2, 5]. Креатинин у всех обследуемых был менее 115 мкмоль/л, расчет СКФ проводили по формуле Кокрофта–Голта с перерасчетом на площадь поверхности тела. Помимо изучения показателей парциальных функций почек обследование пациентов с подагрой включало: общеклиническое обследование; антропометрию, фиксацию уровня АД, расчет индекса тяжести (ИТ) подагры [6].

Критерии включения в исследование: наличие достоверного диагноза подагры (по критериям Американской коллегии ревматологов), отсутствие мочевого синдрома, уровень клубочковой фильтрации  $\geq 60$  мл/мин/1,73  $\text{m}^2$ , согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения пациентов: ФК 3–4 сердечной недостаточности, ОНМК или черепно-мозговая травма в предшествующие 12 месяцев; заболевания щитовидной железы, требующие гормональной коррекции; злокачественные новообразования, злоупотребление алкоголем, некомпенсированный

сахарный диабет, суточная протеинурия более 300 мг/сут, мочевого синдрома.

Контрольную группу составили 29 практически здоровых добровольцев – 14 женщин и 15 мужчин – в возрасте от 24 до 72 лет (средний возраст  $40,9 \pm 14,5$ ), у которых отсутствовали острые заболевания, также как клинико-лабораторные и анамнестические данные о наличии ХБП, артериальной гипертензии, сахарного диабета, атеросклероза. СКФ у представителей контрольной группы составляла в среднем  $93,9 [88,2; 118,1]$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ , при этом уровень СКФ удовлетворял возрастным и половым нормам [1]. Учитывая значительную разницу по полу и возрасту между группой контроля и обследуемой группой, при анализе канальцевых функций и обменных нарушений были выделены сопоставимые по возрасту подгруппы мужчин среди больных и здоровых: 46 пациентов и 13 лиц из группы контроля (табл. 1).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартного пакета Statistica for Windows, версия 6.0, использовались непараметрические методы: критерий Манна–Уитни, применяемый для сравнения двух независимых групп, критерий Краскелла–Уолиса, применяемый для сравнения более двух независимых групп, корреляционный метод Спирмена, однофакторный и множественный линейный регрессионный анализ.

## Результаты

Длительность заболевания пациентов исследуемой группы составляла от 0,5 до 24 лет (средняя длительность  $6,7 \pm 5,7$  года). Наличие тофусной подагры было

зафиксировано у 18 пациентов, количество тофусов – от 1 до 20, общее количество пораженных суставов за весь период заболевания составляло 1–40 (в среднем 12,2), количество воспаленных суставов – 2 [1; 4], частота обострений за последний год – 4 [2; 12], длительность последнего обострения – 1,4 [1; 2] недели, ИТ подагры составлял 3,2 [2,4; 4,6]. 46 пациентам была проведена Ro-графия суставов, из них: у 11 (23,9%) – I Ro-стадия, у 28 (60,9%) – II и у 7 (15,2%) – III. У 12 пациентов (19,4%) были выявлены конкременты по УЗИ  $\geq 5$  мм, либо отхождение камней в анамнезе, что позволило диагностировать мочекаменную болезнь (МКБ). У всех обследуемых, по данным УЗИ, выявлены нормальные размеры почек, кристаллы песка или «гиперэхогенные» структуры чашечно-лоханочной системы (менее 4 мм в диаметре). ИМТ пациентов составлял  $30,4 \pm 4 \text{ кг/м}^2$ . 7 (11,3%) пациентов на момент осмотра принимали аллопуринол, у 6 отмечался нерегулярный прием.

В исследуемой группе обнаружены достоверное увеличение концентрации мочевой кислоты в крови  $505,5 [410; 593,5]$  мкмоль/л, снижение клиренса мочевой кислоты  $3,8 [2,8; 5,46]$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ , ее экскретируемой фракции, на фоне значимого повышения фильтруемого объема и реабсорбции; менее значимые изменения реабсорбции и экскретируемой фракции кальция, достоверных различий в кислотообразующей функции почек не отмечено. Как видно из табл. 1, при стандартизации больных и здоровых по возрасту и полу отмечены те же изменения показателей парциальных функций почек, что и в смешанной группе.

Проведенный анализ зависимости парциальных функций почек с клиническими показателями не об-

Таблица 1

### Показатели парциальных функций почек для всех групп пациентов с подагрой и здоровых лиц и после сопоставления по полу и возрасту

Показатели	Пациенты n = 62 (все)	Контроль n = 29 (все)	Пациенты n = 46 (мужчины)	Контроль n = 13 (мужчины)
Возраст	$51,8 \pm 10,8^*$	$40,9 \pm 14,5$	$49,4 \pm 9,3$	$43,1 \pm 14,5$
Клубочковая фильтрация, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$	$97,8 [84,6; 114,09]$	$93,9 [88,2; 118,1]$	$98,3 [86,3; 113,6]$	$86,2 [77,3; 91,6]$
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	$505,5 [410; 593,5]^*$	$262 [230; 341]$	$509 [414; 601]^*$	$324 [273,5; 364,5]$
Мочевая кислота мочи (МК <sub>м</sub> ), ммоль/сут	$3,8 [2,8; 5,46]$	$3,9 [2,8; 4,5]$	$4 [3; 5,46]$	$4,3 [3,1; 4,6]$
Клиренс МК, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$	$4,8 [3,4; 6,05]^*$	$9,2 [7,23; 11,4]$	$4,7 [3,5; 5,6]^*$	$8 [5,2; 10,3]$
ЭФ МК %	$4,96 [2,76; 6,99]^*$	$8,24 [6,3; 13,3]$	$4,2 [2,3; 5,4]^*$	$7,6 [5; 12,5]$
ФО МК, мкмоль/мин/ $1,73 \text{ м}^2$	$44,4 [33,7; 60,5]^*$	$24,6 [18,9; 30,9]$	$39,7 [26,7; 51]^{**}$	$24,6 [23,8; 28,2]$
МК мочи/Сг мочи	$0,3 [0,2; 0,37]$	$0,3 [0,2; 0,4]$	$0,23 [0,19; 0,32]$	$0,3 [0,2; 0,4]$
Реабсорбция МК	$95 [92,9; 96,7]^*$	$91,6 [86,7; 93,7]$	$95,8 [94,6; 97,7]^*$	$92,4 [87,5; 95]$
Кальций крови, ммоль/л	$2,4 [2,4; 2,5]$	$2,47 [2,4; 2,5]$	$2,45 [2,4; 2,5]$	$2,45 [2,4; 2,5]$
Кальций мочи, ммоль/сут	$1,98 [1,3; 2,8]$	$2,34 [1,6; 3,4]$	$2 [1,3; 3]$	$2,34 [2; 2,67]$
Почечный клиренс Са, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$	$0,44 [0,3; 0,72]$	$0,62 [0,47; 0,93]$	$0,44 [0,29; 0,72]$	$0,55 [0,47; 0,69]$
ЭФ кальция, %	$0,31 [0,18; 0,52]^*$	$0,68 [0,48; 1,06]$	$0,35 [0,23; 0,59]^{**}$	$0,53 [0,46; 0,8]$
Реабсорбция кальция, %	$99,7 [99,4; 99,8]^*$	$99,3 [99; 99,4]$	$99,7 [99,4; 99,8]^{**}$	$99,47 [99,2; 99,5]$

\* – U-тест,  $p < 0,01$ , \*\* – U-тест,  $p < 0,05$ .

ЭФ МК – экскретируемая фракция МК, ФО МК – фильтруемый объем МК, МК<sub>N</sub> – отношение экскреции мочевой кислоты к объему выделенного креатинина.

**Таблица 2**  
**Связь уровня МК крови с клиническими показателями и канальцевыми функциями**

Параметр	R	p
Креатинин	0,03	p < 0,05
Клиренс МК	-0,4	p < 0,01
МК/V	0,4	p < 0,05
Частота обострений	0,3	p < 0,05
Количество тофусов	0,3	p < 0,05
Общее кол суставов,	0,4	p < 0,01
ИТ	0,6	p < 0,001

наружил взаимосвязей с длительностью заболевания, рентгенологической стадией, остеоартрозом.

Наиболее значимыми оказались корреляции уровня МК крови как с показателями канальцевых функций, так и с клиническими показателями, что продемонстрировано в табл. 2.

Выявлены прямые корреляции между уровнем МК крови с количеством тофусов. Также от уровня МК крови зависит общее количество пораженных суставов, частота обострений и индекс тяжести подагры; при этом нет взаимосвязи между количеством воспаленных суставов, длительностью обострения и уровнем МК крови. По сравнению с пациентами без тофусов при тофусной подагре отмечаются следующие достоверные

отличия: большая длительность заболевания (p < 0,01) и частота обострений (p < 0,001), выше количество пораженных суставов (p < 0,001), ИТ подагры (p < 0,001).

Для того чтобы оценить роль влияния МК крови на клинические показатели и парциальные функции почек, пациенты были условно разделены на три группы в зависимости от уровня МК крови (табл. 3).

**Первую группу** составляли 18 пациентов с нормальным уровнем МК крови менее 420 мкмоль/л для мужчин и менее 380 мкмоль/л для женщин. У пациентов отмечались достоверно более высокий уровень МК, снижение ЭФ МК и повышение реабсорбции МК по сравнению с контролем (p < 0,05), различий в уровне МК мочи и ее клиренсе между группами не было.

**Вторую группу** составили 30 пациентов с умеренным повышением уровня МК крови (соответственно 420–600 мкмоль/л для мужчин и 380–600 мкмоль/л для женщин). В данной группе выявлены схожие с первой группой изменения обмена мочевой кислоты (повышенный уровень МК крови, снижение ЭФ МК и увеличение ее реабсорбции), а также снижение клиренса МК (p < 0,001). Отмечено снижение ЭФ кальция (p < 0,01) за счет увеличения реабсорбции (p < 0,05).

**В третью группу** вошли 14 пациентов с уровнем МК крови более 600 мкмоль/л. В данной группе пациентов обнаружили как нарушения, характерные для первых двух групп, так и уменьшение уровня кальция в суточной моче и клиренса кальция (p < 0,05) за счет снижения ЭФ и увеличения его реабсорбции (p < 0,01.)

Таким образом, весьма формальное деление на группы по уровню МК крови выявило зависимость не

**Таблица 3**  
**Сравнительная характеристика групп пациентов в зависимости от уровня МК крови и группы контроля**

Параметр	1-я группа n = 18	2-я группа n = 30	3-я группа n = 14	Контроль	H-тест, p
Длительность болезни, лет	6 [3; 9]	5 [2; 10]	6 [4; 8]	–	0,9
Количество пораженных суставов	3,5 [2; 12]	6 [3; 15]	15 [7; 31]	–	0,04
Количество воспаленных суставов	2 [1; 2]	1 [1; 4]	2 [1; 5]	–	0,7
Частота обострений за последний год	3 [1; 4]	4 [2; 8]	12 [1; 24]	–	0,1
Длительность последнего обострения	1 [1; 2]	1,4 [1; 2]	2 [1; 3,2]	–	0,5
ИТ подагры	2,3 [1,7; 2,6]	3,2 [2,6; 4,1]	5,2 [3,4; 6,6]	–	0,0006
МК крови, мкмоль/л	362 [286; 401,2]	509 [491; 550]	645 [618; 733]	262 [230; 341]	0,000
МК мочи, ммоль/сут	3,2 [2,5; 4]	4,5 [3,3; 5,1]	3,8 [2,9; 5,5]	3,9 [2,8; 4,5]	0,3
Клиренс МК, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	5,6 [4,8; 9,1]	5 [3,7; 6]	3,2 [2,3; 4,2]	9,2 [7,23; 11,4]	0,000
ЭФ МК, %	5 [4,2; 6,4]	4,1 [2,8; 5]	3,8 [1,5; 6,5]	8,24 [6,3; 13,3]	0,0002
ФО МК, ммоль/мин/1,73 м <sup>2</sup>	21,7 [17,9; 32,7]	43,3 [30,9; 51]	41,5 [30,1; 64,1]	24,6 [18,9; 30,9]	0,001
Реабсорбция МК, %	95 [93,6; 95,8]	95,9 [95; 97,2]	96,2 [93,5; 98,5]	91,6 [86,7; 93,7]	0,0002
Са крови, ммоль/л	2,48 [2,45; 2,5]	2,45 [2,4; 2,5]	2,45 [2,45; 2,48]	2,47 [2,4; 2,5]	0,7
Са мочи, ммоль/сут	2,1 [1; 2,5]	1,9 [1,4; 4]	1,6 [1,1; 2]	2,34 [1,6; 3,4]	0,1
Клиренс Са, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	0,5 [0,2; 0,6]	0,45 [0,39; 0,9]	0,37 [0,25; 0,45]	0,62 [0,47; 0,93]	0,04
ЭФ кальция, %	0,45 [0,12; 0,6]	0,32 [0,18; 0,52]	0,25 [0,18; 0,34]	0,68 [0,48; 1,06]	0,003
Реабсорбция Са, %	99,5 [99,4; 99,9]	99,7 [99,5; 99,8]	99,76 [99,7; 99,8]	99,3 [99; 99,4]	0,003

только парциальных функций почек, но клинических показателей от обмена МК крови. По мере возрастания уровня урикемии отмечается увеличение ИТ подагры, а также количества вовлеченных суставов по мере возрастания уровня мочевой кислоты крови ( $p < 0,05$ ).

У 46 больных отмечено снижение клиренса мочевой кислоты (менее 7 мл/мин), при этом у них обнаружены более высокий уровень МК в крови ( $p < 0,05$ ), снижение экскретируемой фракции и повышение реабсорбции ( $p < 0,05$ ), при одинаковой фильтрации МК. Среди пациентов со сниженным клиренсом МК 25 пациентов (54,3%) имели стаж заболевания 5 лет и менее, 21 – более 5 лет. При анализе особенностей клинических и лабораторных данных пациентов выявлено, что стаж заболевания влияет на количество пораженных суставов ( $p < 0,01$ ), частоту обострений и тем самым ИТ ( $p < 0,05$ ), в то же время не отмечено разницы по Ro-стадиям, ФН и наличию тофусов.

Анализ влияния изучаемых факторов на тяжесть функциональной недостаточности артрита у пациентов с подагрой продемонстрировал корреляционные взаимосвязи между ФН и количеством воспаленных суставов ( $r = 0,5, p < 0,001$ ), количеством тофусов ( $r = 0,3, p < 0,05$ ) и ИТ подагры ( $r = 0,4, p < 0,05$ ), при этом в ходе корреляционного и регрессионного анализов была выявлена зависимость ФН от ЭФ МК ( $r = 0,4, p < 0,05$ ), но не от МК крови:  $ФН = 2,1 + 0,065$  воспаленных суставов (однофакторный анализ),  $ФН = 1,64 + 0,12$  ЭФ МК.

### Обсуждение

В основе патогенеза развития гиперурикемии и подагры лежат два принципиальных механизма: гиперпродукция мочевой кислоты и нарушение ее выведения почками. Транспорт урата почками представляет собой каскад 4 процессов: клубочковую фильтрацию, почти полную реабсорбцию профильтрованного урата, секрецию и постсекреторную реабсорбцию в проксимальных канальцах. Канальцевая реабсорбция урата осуществляется прежде всего транспортером органических анионов, идентифицированным как URAT1. Многочисленные исследования, в том числе у лиц с семейной гиперурикемией, указывают на мутацию гена SLC22A12, кодирующего транспортер URAT1. Антиурикозурические агенты (лактат,  $\beta$ -гидроксипируват, никотинат, пируват) оказывают основное влияние на натрий-анионный контранспортер, стимулируя почечную реабсорбцию, а не подавляя секрецию. Данные изменения могут играть главенствующую роль по сравнению с такими причинами подагры, как дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозил трансферазы или повышение активности фосфорибозилфосфатазы [8, 10, 12].

Проведенное исследование пациентов с подагрой без признаков ХБП выявило следующие изменения обмена мочевой кислоты: гиперурикемию с нормоурикозурией на фоне сниженного клиренса МК. Важно, что уровень урикозурии при достаточно высоких цифрах МК крови не является информативным показателем оценки состояния обмена МК у пациентов, что согласуется с данными других авторов [2].

Полученные результаты показывают, что уровень урикемии определяет тяжесть течения заболевания:

количество пораженных суставов, частоту обострений, количество тофусов, рентгенологическую стадию и в итоге индекс тяжести заболевания. В то же время уровень МК крови не отражает тяжесть состояния на момент обследования, так как не связан с количеством воспаленных суставов, длительностью обострения. Сравнение групп пациентов с различным уровнем урикемии указывает на прогрессирующее увеличение реабсорбции МК и снижение экскреции по мере возрастания концентрации МК крови. Подобные результаты получены и другими авторами при изучении пациентов с почечной недостаточностью при подагре [2].

Возможно, что у пациентов с подагрой уровень гиперурикемии связан не только с ее гиперпродукцией, но и с канальцевой дисфункцией. Косвенно на это может указывать и следующий факт: анализ взаимосвязей клинических показателей и обмена МК указывает на значимую роль именно канальцевых нарушений: уровень ФН зависит от ЭФ МК ( $ФН = 1,64 + 0,12$  ЭФ МК;  $R = 0,4, p < 0,05$ ).

Результаты исследования выявили значимое (в два раза) повышение фильтруемого объема, что, по сути, еще раз указывает на достаточную клубочковую функцию. В то же время двукратное снижение экскреции и значимое повышение реабсорбции нивелируют достаточную фильтрацию избыточно образующейся МК. Анализ особенностей выведения МК у пациентов с различным стажем подагры показал, что снижение клиренса мочевой кислоты имеется уже в начале заболевания. Можно предположить преобладание именно почечного механизма развития гиперурикемии, что может свидетельствовать о «доклинической» стадии поражения почек у больных подагрой, независимо от того, развивается она первично либо вторично на фоне гиперурикемии.

Выделение из обследуемых подгруппы мужчин не выявило различий при сравнении по средним показателям; при этом достоверная разница между контролем и пациентами наблюдалась по тем же параметрам. Вероятно, пол и возраст не оказывают значимого влияния на показатели обмена мочевой кислоты у пациентов с подагрой.

Проведенное исследование функций почек обнаружило, что наиболее значимые отличия между контрольной и исследуемой группой по таким показателям, как ФО, ЭФ, клиренс МК, при этом ЭФ и клиренс МК достоверно связаны с клиническими показателями. В то же время для определения ЭФ требуется расчет клиренса, как МК, так и креатинина, что не всегда применимо на практике, тогда как определение клиренса МК не представляет сложности.

Для изучения клинического значения клиренса МК и выбора точки разделения проведен анализ чувствительности, специфичности, положительного и отрицательного отношения правдоподобия для клиренса МК  $\leq 7, \leq 8, \leq 9$  мл/мин. Выбор этих показателей обусловлен как литературными, так и собственными показателями нормы клиренса МК: по данным Ота Шюка 7–12 мл/мин; 7,4–11,4 мл/мин – по собственным результатам (табл. 1).

Полученные результаты указывают на информативность данного показателя при «точке разделения»  $\leq 7$ : в изучаемой группе (56 больных с подагрой и 27 здоровых) обнаружено снижение клиренса МК менее 7

**Таблица 4**  
**Показатели чувствительности и специфичности клиренса МК**

Клиренс МК	Чувствительность	Специфичность	+ОП	-ОП
≤9	81	68	2,53	0,28
≤8	83	65	2,37	0,4
≤7	90	66	2,65	1,67

у 39 пациентов и 6 здоровых, уровень МК более 7 – у 17 пациентов и 21 здорового. Таким образом, обнаружение клиренса МК менее 7 у пациента с подагрой предполагает удовлетворительные уровни чувствительности и специфичности теста, соответственно 69 и 77%; при обнаружении клиренса МК менее 7 вероятность обнаружения уратного поражения почек достаточно высока (табл. 4).

**Выводы**

– У пациентов с подагрой без признаков ХБП выявлены изменения парциальных функций в виде снижения экскретируемой фракции МК и кальция, возрастающие по мере прироста гиперурикемии.

– Наибольшее влияние на тяжесть тофусного процесса оказывает уровень МК крови, на выраженность функциональной недостаточности артрита – экскретируемая фракция МК.

– Для выявления подагрической нефропатии следует использовать расчет клиренса или экскретируемой фракции МК, выявление клиренса МК менее 7 мл/мин

с достаточной вероятностью подтверждает уратное поражение почек.

**Литература**

1. *Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г.* Часто задаваемые вопросы о скорости клубочковой фильтрации // Клиническая нефрология. 2009. № 3. С. 35–42.
2. *Кудаева Ф.М.* Функциональное состояние почек при подагре: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 23 с.
3. *Мухин Н.А., Балкаров И.М.* Подагрическая почка // Нефрология / Под ред. И.Е. Тареевой. М., 2000. С. 422–429.
4. *Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования / Под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. С. 420–421.*
5. *Шюк О.* Функциональные исследования почек. Прага: Авиченум, 1975. С. 218–219.
6. *Якунина И.А.* Индекс тяжести подагры: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 24 с.
7. *Brenner B.M.* Brenner and Rector's. The kidney / 8th edition. Saunders ELSEVIER. 2007. P. 1196.
8. *Cboi H.K., Mount D.B., Reginato A.M.* Pathogenesis of Gout // Ann. Intern. Med. 2005. Vol. 143. P. 499–516.
9. *Hennelgarn B.R., Culleton B.F., Ghal W.A.* Derivation and validation of a clinical index for prediction of rapid progression of kidney dysfunction // Q. J. Med. 2007. Vol. 100. P. 87–92.
10. *Roch-Ramel F., Guisan B.* Renal transport of urate in humans // News Physiol. Sci. 1999. Vol. 14. P. 80–84.
11. *Schrier R.W.* Disease of the kidney and urinary tract / 7th edition. Lippincott Williams and Wilkins. 2001. Vol. 3. P. 2264–2266.
12. *So A.* Developments in the scientific and clinical understanding of gout // Arthritis Research & Therapy 2008. Vol. 10. 221–226.
13. *Weiner D.E., Tighiouart H., Elsayed E.F. et al.* Uric Acid and Incident Kidney Disease in the Community // J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 19. P. 1204–1211.
14. *Wibowo C., Kaparang K., Moeis E.S. et al.* Renal Function in Minahasanese Patients with Chronic Gout Arthritis and Tophi // Acta Med. Indones-Indones J. Intern. Med. 2005. № 2. Vol. 37. P. 61–65.

Дата получения статьи: 19.02.11  
Дата принятия к печати: 19.12.11