

В.Н. Ельський, В.Н. Гузенко, А.Г. Кривобок, С.Е. Золотухин

## Прогнозирование возникновения уратной нефропатии и ее тяжести у лиц с гиперурикозурией

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

**Ключевые слова:** гиперурикозурия, нефропатия, патология пуринового обмена, прогноз.

С целью оценки вклада отдельных наиболее значимых в этиологическом отношении и наиболее доступных при клиническом определении факторов, влияющих на проявление уратной нефропатии, а также с целью разработки метода прогнозирования ее возникновения и оценки тяжести, обследованы 96 пациентов с нефропатией и 20 практически здоровых людей. На основании анамнестических данных, а также результатов инструментальных и лабораторных методов исследования разработан табличный метод прогнозирования. По сумме баллов в таблице оцениваемых признаков определяют у обследуемых искомое прогностическое событие – наличие (или отсутствие) уратной нефропатии и ее тяжесть в баллах. Метод нуждается в более широкой апробации на практике с целью индивидуальной оценки состояния больного, течения уратной нефропатии и эффективности терапии.

### Прогнозування виникнення уратної нефропатії і її тяжкості в осіб з гіперурикозурією

В.М. Єльський, В.М.Гузенко, О.Г.Кривобок, С.Є.Золотухін

З метою оцінки внеску окремих найбільш значимих в етіологічному відношенні та найбільш доступних при клінічному визначенні факторів, що впливають на прояв уратної нефропатії, а також з метою розробки методу прогнозування її виникнення та оцінки тяжкості, обстежено 96 пацієнтів з нефропатією та 20 практично здорових людей. На підставі анамнестичних даних, а також результатів інструментальних і лабораторних методів дослідження розроблено табличний метод прогнозування. За сумою балів оцінюваних ознак, в обстежуваних по таблиці визначають шукану прогностичну подію - наявність (або відсутність) уратної нефропатії і її тяжкість в балах. Метод має потребу в більш широкій апробації на практиці з метою індивідуальної оцінки стану хворого, перебігу уратної нефропатії та ефективності терапії.

**Ключові слова:** гіперурикозурія, нефропатія, патологія пуринового обміну, прогноз.

**Патологія.** – 2009. – Т.6., №3. – С. 51-55

### Prognosis of occurrence of urate nephropathy and its severity in persons with hyperuricosuria

V.N. Jelski, V.N. Guzenko, A.G. Krivobok, S.E. Zolotukhin

For the purpose of an estimation of the contribution of the most significant etiologic factors which are the most accessible for clinical definition, and which influence urate nephropathy, and also for the purpose of working out a method of prognosis of its occurrence and severity estimation, 96 patients with nephropathy and practically healthy 20 people were surveyed. On the basis of anamnesis data, and also results of instrumental and laboratory methods of research the tabular method of forecasting is developed. According to the total score of estimated signs, under the table required forecasting event is defined in patients – presence (or absence) of urate nephropathy and its severity in points. The method requires wider approbation in practice for the purpose of an individual estimation of the patient condition, a course of urate nephropathy and efficiency of therapy.

**Key words:** hyperuricosuria, nephropathy, pathology of purines exchange, prognosis

**Pathologia.** 2009; 6(3): 51-55

Гиперурикозурия – повышенное выделение мочевой кислоты и ее солей из организма с мочой, характеризует первую стадию нарушений пуринового обмена и является важным симптомом заболеваний, патогенетически связанных с нарушением этого вида обмена (подагра, мочекаменная болезнь, интерстициальный уратный нефрит, сахарный диабет и др.) [3,5,6]. Гиперурикозурия может быть обусловлена как избыточным поступлением в организм с пищей пуриновых оснований, так и в результате повышенного синтеза пуринов из аминокислот (глицина, глютаминовой и аспарагиновой кислот) [6]. Гиперурикозурия также может быть следствием повышенного распада тканей организма (например, при некоторых онкологических заболеваниях или болезнях крови), отражать побочный эффект применяемых лекарств (цитостатики, глюкокортикоидные гормоны и их аналоги, тиазидные диуретики и др.), вызываться алкогольной интоксикацией [2,6]. Развитие гиперурикемии на фоне предшествовавшей гиперурикозурии происходит только после уратного

поражения почек [3,4] и отражает вторую стадию нарушения пуринового обмена (гиперурикемическая стадия). По данным эпидемиологических исследований гиперурикемия выявляется у 5-12% обследованных лиц в различных регионах [4,6]. Ежегодное увеличение частоты регистрации случаев гиперурикемии у людей вызвано загрязнением внешней среды свинцом, распространением и ростом алкоголизации населения, связано с характером пищи, гиподинамией и ожирением [4]. Для уратной нефропатии, выявляемой на первой стадии нарушения пуринового обмена, характерны синдромы острой нефропатии (в анамнезе могут быть эпизоды бурой мочи, олигурии, анурии, дизурии, наличия в осадке мочи уратов, а в крови – переходящей гиперурикемии и азотемии), нефролитиаза (хотя бы эпизод почечной колики), бессимптомной гиперурикозурии [2,6]. Для уратной нефропатии, выявляемой на второй стадии, характерны синдромы интерстициального уратного нефрита, иммунного гломерулонефрита, нефросклероза, рецидивирующего острого (подагрического) артрита, тофусного поражения кожи и внутренних органов [3,4].

Ранняя диагностика и оценка тяжести уратной нефропатии имеет важное клиническое значение для предотвращения ее прогрессирования, для адекватной коррекции нарушений пуринового, затрагивающих те или иные механизмы почечных дисфункций, предотвращения развития нефросклероза и терминальной почечной недостаточности.

**Целью исследования** явилась оценка вклада отдельных наиболее значимых в этиологическом отношении и наиболее доступных при клиническом определении факторов, влияющих на проявление уратной нефропатии, а также разработка метода прогнозирования ее возникновения и тяжести.

**Пациенты и методы исследования.** Основу работы составили 96 пациентов с гиперурикозурией, консультированных и лечившихся в клинике урологии Донецкого национального медицинского университета в период с 2001 по 2007 гг. В этой группе мужчин было 89, женщин – 7, возраст мужчин ( $52,5 \pm 7,9$ ) и женщин ( $54,2 \pm 3,3$ ) был одинаковым ( $p > 0,05$ ). Все пациенты по критериям гиперурикозурии и гиперурикемии разделены на две подгруппы. В первой подгруппе находились пациенты с гиперурикозурией без гиперурикемии ( $n=22$ ), во второй – с гиперурикемией (без или с гиперурикозурией) ( $n=74$ ). Больные первой подгруппы за медицинской помощью обращались в связи с перенесенным синдромом острой нефропатии ( $n=14$ ) и нефролитиаза ( $n=8$ ). У больных второй подгруппы имел место хронический бактериальный тубулоинтерстициальный нефрит ( $n=45$ ), нефролитиаз ( $n=16$ ), подагра ( $n=22$ ), гломерулонефрит ( $n=6$ ). У большинства пациентов этой подгруппы нефропатия носила сочетанный характер ( $n=61$ ). Все пациенты на момент обследования и (или) госпитализации острой патологии в виде почечной колики и приступа подагрического артрита не имели.

Контрольную группу ( $n=20$ ) составили практически здоровые лица. 17 человек были мужского пола, 3 – женского. Средний возраст всех практически здоровых людей не отличался от средних значений возраста пациентов основной группы –  $50,1 \pm 2,6$  ( $p > 0,05$ ).

Всем больным проведены диагностические обследования и лечение, включающее по показаниям выполнение консервативных и оперативных пособий (в основном в связи с разрушением камней). Исследования включали: сбор анамнеза, осмотр больного и лабораторные (клинический анализ мочи и крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, группа крови, резус фактор), инструментальные, рентгенологические, радиоизотопные, УЗИ. Бактериологические исследования мочи и крови, включая идентификацию выделенной культуры бактерий и определение ее чувствительности к антибиотикам, проводили стандартными методами [3, 5].

При разработке метода прогнозирования возникновения и тяжести нефропатии все обследованные лица (контрольная и основная группы) были заново перегруппированы. В первую группу вошли практически здоровые лица и пациенты прежней первой подгруппы основной группы (т.е. люди с гиперурикозурией, но без гиперурикемии,  $n=42$ ). Вторую группу составили пациенты с гиперурикемией,  $n=74$ . При таком переформатировании групп можно было четко определиться с объектом прогноза, выбрав за объект одну из двух групп. В последующем были проанализированы различающиеся внутри этих двух групп частота встречаемости различных этиологических и патогенетически значимых факторов. Из массива таких факторов в методике прогнозирования оставлены 13 основных. Эти факторы, в частности, отражали возраст, наследственную отягощенность в отношении уратного дисметаболизма, преобладание в питании избытка пуриновых продуктов, определенный водный режим и др. (см. таблицу 1).

Таблица 1

Оценка факторов, влияющих на проявление и тяжесть уратной нефропатии (баллы)

№ п/п	Признаки	ДК (баллы)
1	2	3
1	Возраст:	
	мужчины < 35 лет	-3
	женщины < 55 лет	-3
	другой гендерный диапазон	0
2	Отсутствие наследственной отягощенности уратным дисметаболизмом (у близких родственников не было подагры, гипертонической болезни, ожирения, сахарного диабета)	-1
	Есть хоть какое-нибудь одно заболевание	0
3	В пищевых продуктах преобладает пуриногенная диета	2
	Такая диета отсутствует	-1
4	Водный режим не превышает потребления более 2-х л жидкости в сутки	3
	Превышает	-1
5	Физическая активность низкая*	1
	Удовлетворительная	-1

6	Характер стула:	
	неоформленный	2
	другой	-2
7	Наличие у обследуемого сопутствующих заболеваний: ожирение, и (или) сахарный диабет, и (или) ишемическая болезнь сердца, и (или) аномалии почек, и (или) хронический алкоголизм	5
	Нет таких сопутствующих заболеваний	0
8	В настоящее время систолическое АД > 145 мм рт. ст.	2
	В настоящее время диастолическое АД > 95 мм рт. ст.	1
	Все показатели меньше	-1
9	Отсутствие признаков подагрической артропатии	-4
	Имеются приступы до 3-х раз в год	3
	Имеются приступы 3 и более раз в год	0
10	Продолжительность приступов в неделях:	
	до 3-х	3
	от 3-х до 12	5
	более 12	6
11	Имеются ли пораженные суставы, их количество:	
	а) за всю историю болезни до 7	4
	более 7	5
	б) количество суставов, вовлеченных в последний приступ 2 и менее	2
	более 2	5
12	Подагрические тофусы:	
	отсутствуют	0
	их число до 3-х	4
	более 3-х	6
13	Изменение состава и физико-химических свойств мочи:	
	а) эритроцитурия (> 9 в п/з)	
	есть	1
	нет	-1
	б) лейкоцитурия (> 7 в п/з)	
	есть	1
	нет	-1
	в) протеинурия:	
	нет	-1
	< 1 г/л	2
	≥ 1 г/л	4
	г) оптическая плотность:	
	понижена	2
	не изменена, повышена	0
	д) рН:	
< 5,5	2	
> 6,5	-2	
е) инфицированность мочи:		
> 15 микроорганизмов в п/з	2	
нет	-2	

Примечание: \* – нахождение в движении менее 1 часа ходьбы в сутки (или в эквиваленте физической работы).

Оценку факторов, влияющих на проявление и тяжесть уратной нефропатии в баллах проводили по методу Вальда [2] по формулам:

$$+ДК = 10 \cdot \log \left( \frac{P_1}{P_2} \right), (1)$$

$$- ДК = 10 \cdot \log \left( \frac{P_3}{P_4} \right), (2)$$

где: ДК – диагностический коэффициент (выражается в положительной и отрицательной шкале значений). Положительные значения ДК указывают на преобладание в анализируемом значении признака влияния второго объекта прогноза (гиперурикемии), отрицательные – первого объекта (нормо- или гиперурикозурии);  $P_1$  – частота случаев (%) наличия значений признака, при которых имеет место гиперурикемия;  $P_2$  – частота случаев (%), когда признак (или его значения) отсутствует, но имеет место гиперурикемия;  $P_3$  – частота случаев (%) наличия значений признака, при которых наблюдается противоположное событие (в частности, «отсутствие или наличие гиперурикозурии»);  $P_4$  – частота случаев (%), когда признак или указанные его значения отсутствуют, но имеется событие «отсутствие или наличие гиперурикозурии».

Все результаты исследования статистически обработаны на персональном компьютере с использованием лицензионного пакета прикладной статистики «Statistica for Windows» производства фирмы StatSoft Inc.

### Результаты и обсуждение

Выраженность значений ДК в двух группах обследованных людей в баллах представлены в таблице. Как видно из этой таблицы значения ДК имеют положительные, нулевые и отрицательные величины.

Для прогнозирования состояния (отсутствия или наличия гиперурикозурии или гиперурикемии) у тестируемого человека необходимо с помощью таблицы оценить 13 признаков и вычислить сумму  $ДК_i$  (К). Если сумма всех полученных значений ДК будет  $K > -20$ , то с вероятностью 95% можно говорить, что у обследуемого человека либо есть, либо нет гиперурикозурия, но нет гиперурикемии; если  $K < 20$ , то с такой же вероятностью прогнозируют наличие гиперурикемии. Если  $20 > K > -20$ , то прогноз считается неопределенным. По отношению к результатам прогноза необходимо учитывать, что если гиперурикемия отражает вторую стадию нарушения пуринового обмена и уратное поражение почек, то прогнозирование факта «гиперурикемии» аналогично прогнозированию факта «наличие уратной нефропатии». При этом величина «К» отражает тяжесть и самой уратной нефропатии. Прогностическая оценка тяжести нефропатии имеет более универсальное значение, чем простая величина избытка концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, поскольку она базируется на совокупности объективных показателей тяжести расстройств пуринового обмена и уратного поражения почек в форме ряда конкретных нозологий (хронический бактериальный тубулоинтерстициальный нефрит,

подагра, нефролитиаз и др.). Прогностический показатель тяжести нефропатии менее чем биохимический аналог, подвержен случайным колебаниям и влиянию кратковременных изменений со стороны регулирующих систем и внутренних органов, а также воздействию применяемых лекарственных средств. Далее по тексту мы будем употреблять термин «прогнозирование уратной нефропатии и ее тяжести».

Рассмотрим несколько примеров прогнозирования.

Пример 1. Больной А., 33 г., поступил в клинику с диагнозом: мочекаменная болезнь с локализацией уратного камня до 2-х см в чашечно-лоханочной системе правой почки, хронический пиелонефрит вне обострения, для проведения дистанционной литотриптической терапии. Наследственность по уратному дисметаболизму отягощена. Пуриногенной нагрузки нет. Выпивает за сутки 2 литра жидкости. Физическая активность низкая. Стул неоформленный. Вес 100 кг (при росте 1,7 м). АД 140/85 мм рт. ст. Артропатии и тофусов нет. В моче – лейкоцитурия ( $> 7$  в п/з), протеинурии нет. Оптическая плотность мочи в пределах нормы. Бактериурия незначительная ( $< 15$  в п/з).

Оценка признаков болезни:

$$K = -3 - 1 - 1 + 1 + 2 + 5 - 1 - 4 - 1 + 1 - 1 - 2 - 2 = -7$$

При  $K = -7$  – прогноз неопределенный. Нельзя исключить и нельзя оценить факт уратной нефропатии. Из анамнеза известно, что больной проходил метафилактическое лечение и был подготовлен для проведения дистанционной литотриптической терапии. Правильно проведенная метафилактика позволила повысить эффективность дистанционной литотрипсии (1 сеанс) с полной фрагментацией камня и с последующим спонтанным отхождением фрагментов конкремента.

Пример 2. Больной С., 43 года, поступил в клинику с диагнозом: мочекаменная болезнь с локализацией уратного камня до 3-х см в чашечно-лоханочной системе левой почки, хронический пиелонефрит вне обострения, подагра, для проведения литолитической терапии. Наследственность по уратному дисметаболизму отягощена. Пуриногенная диета. Выпивает за сутки 2 литра жидкости. Физическая активность низкая. Стул неоформленный. Вес 150 кг. Гипертензия: АД 160/100 мм рт. ст. Приступы подагрического артрита до 3-х раз в год. Продолжительность приступов до 3-х недель. Поражены суставы первого пальца правой и левой стопы. Последний приступ поразил оба сустава. Тофусов нет.

Оценка признаков болезни:

$$K = 2 - 1 + 1 + 2 + 5 + 2 + 1 + 3 + 3 + 4 + 2 = 24$$

Поскольку  $K > 20$ , то с вероятностью 95% можно утверждать, что у обследованного больного имеет место нефропатия. Перед выполнением операции перкутанной нефролитотрипсии целесообразна комбинированная терапия (литолит с помощью литолитических смесей, фармакотерапия с использованием урикостатиических препаратов и препаратов, нормализующих сосудистый тонус), диета со сниженным уровнем пуринов.

После подготовительного лечения проведена литолитическая терапия. Литолиз оказался неэффективным, проведена дистанционная литотрипсия. После отхождения разрушенных конкрементов больной выписан для проведения метафилактики.

Как видно из приведенных примеров, разработанный нами метод прогнозирования уратной нефропатии и ее тяжести может быть использован в практической работе урологов как дополнительный метод индивидуальной оценки тяжести состояния больного, течения болезни и для назначения препаратов, направленных на профилактику и лечение нефропатий. Доступность расчета прогностического показателя «К» дает возможность использовать его как врачами, работающими в урологических стационарах и поликлиниках, так и врачами общей практики для стандартизации оценки состояния больного, течения болезни и эффективности терапии.

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что на основании оценки вклада отдельных наиболее значимых в этиологическом отношении и наиболее доступных при клиническом определении фак-

торов, влияющих на проявление уратной нефропатии, может быть разработан метод прогноза возникновения нефропатии и ее тяжести. Результаты применения метода дают основания для более широкой его апробации на практике с целью индивидуальной оценки состояния больного, течения болезни и эффективности терапии.

#### **Литература**

1. Гублер Е.В. Вычислительные методы прогнозирования патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978. – 296 с.
2. Дзеранов Н.К., Бешлиев Д.А., Багиров Р.И., Байбарин К.А. Современный подход к лечению уратного нефролитиаза // Леч. врач. – 2005. – № 10. – С. 46-48.
3. Колпаков И.С. Мочекаменная болезнь: Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. – М: Академия, 2006. – 232 с.
4. Кудалева Ф.М., Барскова В.Г., Гордеев А.В. Современные представления о факторах, обуславливающих поражения почек при подагре // Тер. архив. – 2005. – № 77(5). – С. 90-95.
5. Лоран О.Б. Рецидивирующие инфекции мочевых путей. Алгоритм диагностики и лечения: Пособие для врачей. – М., 2008. – 32 с.
6. Синяченко О.В., Баринев Э.Ф. Подагра. – Донецк: Изд-во Донецкого мед. университета, 1994. – 247 с.

---

#### **Сведения об авторах:**

В.Н. Ельский, зав. кафедрой патофизиологии ДонНМУ, член-корр. АМН Украины, д.мед.н., профессор.

В.Н. Гузенко, зав. кафедрой урологии ДонНМУ, д.мед.н., профессор.

А.Г. Кривобок, доцент кафедры урологии ДонНМУ, к.мед.н.

С.Е. Золотухин, зав. лабораторией патофизиологии Института травматологии и ортопедии ДонНМУ, с.н.с., д.мед.н.

**Адрес для переписки:** Кривобок Александр Григорьевич, г. Донецк, 83003 пр-т. Ильича, 16, ДонНМУ, каф. патофизиологии тел.: 0622-94-01-59, victor.jelski@dsmu.edu.ua

---

---