

© А.Л.Арьев, Н.А.Куницкая, М.А.Андрианова, 2012  
УДК 616-002.78+616.61]-053.9

*А.Л. Арьев<sup>1</sup>, Н.А. Куницкая<sup>1,2</sup>, М.А. Андрианова<sup>2</sup>*

## ПОДАГРА И ПОЧКИ: ОСОБЕННОСТИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

*A.L. Aryev, N.A. Kunitskaya, M.A. Andrainova*

## GOUT AND KIDNEYS: FEATURES AT ELDERLY

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

### РЕФЕРАТ

Подагра – системное заболевание, при котором в различных органах и тканях откладываются кристаллы моноурата натрия, и у лиц с гиперурикемией развивается воспаление, обусловленное внешне средовыми и/или генетическими факторами. В настоящее время накоплено много эпидемиологических данных о продолжающемся увеличении гиперурикемии во всем мире. Считается, что подагрой страдают в основном мужчины, однако сейчас наблюдается одинаковая заболеваемость у обоих полов. Недавно проведенные исследования показали растущую распространенность подагры, особенно у лиц пожилого и старческого возраста.

**Ключевые слова:** пожилые, диуретики, почка, сердечно-сосудистые заболевания, гипертензия.

### ABSTRACT

Gout is a systemic disease at which monosodium urate crystals deposit in different organs and tissues and in patients with hyperuricemia develops inflammation caused by environmental and/or genetic factors. Nowadays a lot of epidemiological data about worldwide hyperuricemia increasing is accumulated. It is considered, that generally men suffer from gout, but today equal morbidity rate occurs in both men and women. Last researches showed increasing growing prevalence of gout especially in geriatric patients.

**Keywords:** elderly, diuretics, kidney, cardiovascular diseases, hypertension.

Первоначально считалось, что мочевая кислота является инертным продуктом отходов, который может кристаллизоваться в почках при высоких концентрациях. Впоследствии мочевая кислота была признан как мощный антиоксидант, который защищает от сердечно-сосудистых заболеваний, старения и рака [1].

Все имеющиеся данные показывают, что мочевая кислота имеет сложный химический и биологический эффекты. А ее про-окислительные или NO-восстановительные свойства могут объяснить связь между гиперурикемией, артериальной гипертензией, метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [2]. Кроме того, не следует забывать, что гиперурикемия приводит к образованию микрокристаллов, которые влияют на развитие воспаления в почках. Хроническое воспаление и гиперурикозурия у пациентов с подагрой связаны с развитием тубулоинтерстициального фиброза и гломерулосклероза [3]. Таким образом, остается до конца не выясненным, обладает мочевая кислота защитными свойствами или несет патогенный потенциал.

Мочевая кислота относится к слабым органическим кислотам с рН 5,75 и при физиологических значениях рН присутствует в виде моноурата натрия. Для формирования кристаллов моноурата натрия в первую очередь необходимо наличие высокого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови [4, 5]. В нормальном состоянии процессы образования и выведения мочевой кислоты уравновешены между собой. Данное состояние может нарушаться при существовании патологических процессов в почках. У человека в отличие от приматов ураты являются конечным продуктом распада пуриновых нуклеотидов. Повышенное образование уратов является причиной гиперурикемии и подагры при наличии определенных ферментативных дефектов, а также наблюдается вследствие повышенного разрушения клеток в процессе лечения некоторых злокачественных новообразований. Известно, что 2/3 уратов выделяются почками, а оставшаяся 1/3 – кишечником. По данным некоторых исследователей, 85–90% случаев подагры являются результатом плохой почечной экскреции уратов.

Пациенты подагрой с нормальным или низким выведением мочевой кислоты являются кандидатами для лечения с использованием урикозуриче-

Арьев А.Л. 193015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; E-mail: ariev\_al@mail.ru

ских препаратов с наименьшей возможностью формирования камней в почках. Клинические проявления подагры напрямую зависят от количества выводимой мочевой кислоты. У млекопитающих и человека процессы выведения мочевой кислоты значительно различаются. Так, у людей, в отличие от высших приматов, отсутствует уриказа, что еще более затрудняет перевод малорастворимой мочевой кислоты в растворимый аллатоин, который легко утилизируется [6]. У человека только 5–10% уратов выводятся из организма, остальная часть реабсорбируется в канальцах [7], в основном в их проксимальной части. В проведенных ранее исследованиях предполагалось, что ураты полностью выводятся через почки в результате почечной секреции, но, по данным последних исследований, было выявлено, что процессы секреции занимают лишь незначительную часть, основная роль принадлежит реабсорбции [8].

Следует отметить, что удельный вес реабсорбционных и секреторных механизмов отличается у людей и животных и зависит от локализации различных транспортеров уратов. Ураты плохо растворяются и поэтому должны быть каким-то образом перемещены через клеточные мембраны. Недавно была получена информация о механизмах транспортировки мочевой кислоты с помощью белков-перевозчиков: UAT, OAT1, OAT3, OAT4, URAT1 [9, 10].

*Органический анионный транспортер (SLC22A семьи) – URAT1.* URAT1 находится в апикальной мембране клеток проксимальных канальцев. Мутации данного транспортера были найдены у японских пациентов с идеопатической гипоурикемией [11,12]. Содержание мочевой кислоты в плазме крови у них составило менее 1 мг/дл.

*OAT1 (SLC22A6) и OAT3 (SLC22A8)* находятся также в проксимальных канальцах. Генетические исследования показывают, что их отсутствие несколько уменьшает урикозурию, так как их основная роль заключается в выведении уратов с мочой [13].

*OAT4 (SLC22A11)* находится в апикальной мембране клеток проксимальных канальцев и участвует в процессах реабсорбции уратов, его активность напрямую зависит от мочегонных препаратов, в частности от гидрохлортиазида [14].

Клиренс креатинина в нормальных условиях составляет 125 мл/мин, а уратов, около 9 мл/мин, когда эти значения отклоняются, то количество нефiltrованных уратов увеличивается. Фракционная экскреция уратов определяется разницей между количеством креатинина и уратов и в нормальных условиях соответствует 7–12%, что и опреде-

ляет собой процент нефiltrованных уратов, которые в конечном итоге выводятся из организма. Фракционная экскреция уратов может быть рассчитана по формуле F. Perez-Ruiz [15]:

$$\frac{\text{мочевая кислота мочи} \times \text{креатинин сыворотки крови}}{\text{мочевую кислоту сыворотки} \times \text{креатинин мочи}}$$

Определение фракционной экскреции уратов необходимо для определения нормального или измененного уровня уратов при различных патологических процессах. Таким образом, можно объяснить снижение содержания уратов в сыворотке у женщин в различном возрасте [16,17], у пациентов подагрой [18], заболеваниями печени [19].

Изменения процессов почечной экскреции уратов наблюдаются при метаболическом синдроме [20, 21], артериальной гипертензии [22], декомпенсированной сердечной недостаточности [23], чрезмерном потреблении алкоголя [24]. Гиперурикемия и подагра могут развиваться в результате приема различных лекарственных препаратов, таких как циклоспорин [25], низкие дозы аспирина [26] и некоторые диуретики.

Гиперурикемия широко распространена, особенно среди пациентов пожилого возраста, принимающих диуретики для лечения сопутствующих заболеваний [27, 28]. Считается, что диуретики вызывают гиперурикемию за счет увеличения реабсорбции уратов, но точно данный механизм еще до конца не выяснен [29, 30]. Различные диуретики оказывают разное воздействие на ураты, так пациенты, получающие более мощные петлевые диуретики, имеют более высокий риск развития подагры, чем те, которые получают более слабые тиазидные диуретики [31].

Однако Н.Ж. Janssens и соавт. [32] рассматривают причину появления подагры у наблюдаемых пациентов не как результат лечения диуретиками, а как результат заболевания, для лечения которого они были назначены. Это мнение не является неожиданным, так как в литературе уже имеются данные о наличии взаимосвязей повышенного содержания уратов в сыворотке крови при таких заболеваниях, как сердечная недостаточность или артериальная гипертензия [33–35]. Пациенты пожилого возраста, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями, которым необходимо назначение диуретиков, нуждаются в более тщательном наблюдении и находятся в группе риска развития подагры [36]. Назначение диуретиков при определенных условиях приводит к изменениям процессов метаболизма уратов. Известно о наличии прямой взаимосвя-

зи между гиперурикемией и приемом диуретиков посредством прямого действия диуретиков на почки и снижения сосудистого объема в целом.

Таким образом, в различных клинических ситуациях, особенно у пациентов пожилого возраста, представляется важным определять функцию почек путем расчета фракционной экскреции уратов. В тех случаях, когда существует наличие нескольких факторов, приводящих к снижению экскреции уратов и наличию повышенного уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, необходимо более строго оценивать показания к назначению диуретиков, а при их назначении проводить лечение под постоянным лабораторным контролем. Более глубокое изучение механизмов транспорта уратов помогает понимать причины гиперурикемии. В настоящее время началось развитие урикозурических препаратов, которые воздействуют на конкретные белки-транспортеры, и в конечном итоге это приведет к более широкому выбору эффективных методов лечения гиперурикемии. Наконец, несмотря на то, что основные исследования в настоящее время сконцентрированы на почечных механизмах транспорта уратов, появились сведения, о том, что в данных процессах могут участвовать также лейкоциты и хондроциты.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. *Biochem Pharmacol* 2005;70(3):343–354
2. Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol* 2005;25(1):39–42
3. Kang DH, Nakagawa T. Uric acid and chronic renal disease: possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease. *Semin Nephrol* 2005; 25(1):43–49
4. Pascual E, Ordóñez S. Orderly arrayed deposit of urate crystals in gout suggest epitaxial formation. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 255–259
5. Simkin P A. The pathogenesis of podagra. *Ann Intern Med* 1977; 86: 230–233
6. Watanabe S, Kang DH, Feng L et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt sensitivity. *Hypertension* 2002; 40: 355–360
7. Roch-Ramel F, Guisan B. Renal transport of urate in humans. *News Physiol Sci* 1999; 14: 80–84
8. Maesaka J K, Fishbane S. Regulation of renal urate excretion: a critical review. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 917–933
9. Takahashi T, Tsuchida S, Oyamada T, et al. Recurrent URAT1 gene mutations and prevalence of renal hypouricemia in Japanese. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(5):576–578
10. Enomoto A, Endou H. Roles of organic anion transporters (OATs) and a urate transporter (URAT1) in the pathophysiology of human disease. *Clin Exp Nephrol* 2005; 91: 95–205
11. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)* 2005; 20: 125–133
12. Simkin PA. When, why, and how should we quantify the excretion rate of urinary uric acid? *J Rheumatol* 2001; 28: 1207–1210
13. Tykarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate secretion. *Nephron* 1991; 59: 364–368
14. Ichida K, Hosoyamada M, Kamatani N et al. Age and origin of the G774A mutation in SLC22A12 causing renal hypouricemia in Japanese. *Clin Genet* 2008;74(3):243–251
15. Perez-Ruiz F, Calabozo M, García-Erauskin G. et al. Renal underexcretion of uric acid is present in patients with apparent high urinary uric acid output. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 610–613
16. WHO World health organization/international society of hypertension (WHO/ISH) hypertension guidelines. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26: 747–752
17. Hagos Y, Stein D, Ugele B, Burckhardt G, Bahn A. Human renal organic anion transporter 4 operates as an asymmetric urate transporter. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(2):430–439
18. Eraly SA et al. Multiple organic anion transporters contribute to net renal excretion of uric acid. *Physiol Genomics* 2008;33(2):180–192
19. Waller PC, Ramsay LE. Predicting acute gout in diuretic-treated hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1989; 3: 457–461
20. Steele TH, Oppenheimer S. Factors affecting urate excretion following diuretic administration in man. *Am J Med* 1969; 47: 564–574
21. Suki WN, Hull AR, Rector FC et al. Mechanism of the effect of the thiazide diuretics on calcium and uric acid. *J Clin Invest* 1967; 46(1): 121–124
22. Quarantino CP, Di Sciaccio N, Rucci C, Ciaglia P, Giacomello A. The normal range of serum urate levels and of fractional urate excretion. *Adv Exp Med Biol* 1994; 370: 91–93
23. Tinahones JF, Pérez Lindón G, Soriguer FJ et al. Dietary alterations in plasma very low density lipoprotein levels modify renal excretion of urates in hyperuricemic-hypertriglyceridemic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1188–1191
24. Lin JL, Yu CC, Lin-Tan DT, Ho HH. Lead chelation therapy and urate excretion in patients with chronic renal diseases and gout. *Kidney Int* 2001; 60: 266–271
25. Lin HY, Rocher LL, McQuilan MA et al. Cyclosporine induced hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 1989; 321: 287–292
26. Urano W, Yamanaka H, Tsutani H et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 1950–1953
27. Simkin P A, Hoover PL, Paxson CS, Wilson WF. Uric acid excretion: quantitative assessment from spot, midmorning serum and urine samples. *Ann Intern Med* 1979; 91: 44–47
28. So A. Developments in the scientific and clinical understanding of gout. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(5): 221–229
29. Scott JT, Higgins CS. Diuretic induced gout: a multifactorial condition. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 259–261
30. Ochiai ME., Barreto ACP, Oliveira MT et al. Uric acid renal excretion and renal insufficiency in decompensated severe heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 468–474
31. Garbagnati E, Boschetti M. Uric acid homeostasis in lean and obese girls during pubertal development. *Metabolism* 1994; 43: 819–821
32. Janssens HJEM, van de Lisdonk EH, Janssens M et al. Gout, not induced by diuretics? A case-control study from primary care. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1080–1083
33. Facchini F, Chen Y-D, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266: 3008–3011
34. Bairaktari ET, Kakafika AI, Pritsivelis N et al. Hypouricemia in individuals admitted to an inpatient hospital-based facility. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1225–1232
35. Hopkinson N, Doherty M. In patients with chronic cardiac failure who have diuretic induced gout, are certain diuretics less prone at causing problems? *Br J Rheumatol* 1991; 30: 225–227
36. 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

Поступила в редакцию 06.04.2012 г.

Принята в печать 28.06.2012 г.