В.Б. ЗАКИРОВА
Казанский государственный медицинский университет

577.121:616-002.78

Метаболический синдром, гиперурикемия и подагра

Закирова Венера Билаловна
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом кардиологии
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: (843) 236-20-59, 8-917-2464376

Представлен клинический обзор и возможности современной диагностики пуринового, липидного и углеводного обменов у больных, страдающих метаболическим синдромом, гиперурикемией и подагрой. В данной работе рассматриваются новые доказательства взаимосвязи между метаболическим синдромом, гиперурикемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: *метаболический синдром, инсулинорезистентность, гиперурикемия, подагра.*

V.B. ZAKIROVA
Kazan State Medical University

Metabolic syndrome, hyperuricemy and gout

A clinical review and the possibilities of modern diagnosis purine, lipid and carbohydrate metabolism in patients with metabolic syndrome, hyperuricemia and gout are presented. In this paper we consider new evidence of the relationship between the metabolic syndrome, hyperuricemia and cardiovascular disease.

Key words: *metabolic syndrome, insulin resistance, hyperuricemia, gout.*

Ассоциация между повышенными значениями мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) предполагалась в течение многих десятилетий. Однако совсем недавно подтвердилась идея истинного причинно-следственного взаимодействия благодаря полученным данным фундаментальной науки, клиническим наблюдениям и эпидемиологическим исследованиям. Метаболический синдром (МС) характеризуется рядом модифицируемых факторов риска, развивающихся у отдельной группы людей и связанных с увеличением риска развития ССЗ и сахарного диабета второго (СД 2) типа. Клиническая значимость МС основана на двух фактах: во-первых, это возможность развития СД 2-го типа, ССЗ и смертности; и, во-вторых, высокая распространенность. Частота МС зачастую зависит от тех методов, которые используются для обследования населения и критериев диагностирования. Среди пациентов с этим синдромом средний уровень МК сыворотки равен приблизительно 0.5-1.0 мг/дл, что выше по сравнению со значениями контрольной группы населения. Уровень МК сыворотки увеличивается наряду с увеличением компонентов МС, даже если сделать корректировку на несколько отягощающих факторов, таких как возраст, пол, изменения клиренса креатинина, алкоголь и применение мочегонных препаратов. По результатам популяционного исследования, средний уровень МК сыворотки увеличивался с 4.6 мг/дл среди пациентов без компонентов МС до 5.9 мг/дл среди пациентов с наличием трех компонентов. Однако уровень МК сыворотки не увеличивался у пациентов, имеющих более трех факторов МС. В другом исследовании наличие одного стандартного отклонения уровня МК сыворотки было связано с 35% и более высокой вероятностью развития МС среди обоих полов, независимого от наличия факторов риска, связанных с МС. Хотя в большинстве исследований все компоненты МС коррелировали с уровнем МК, самая жесткая корреляция была определена с окружностью талии [1, 2, 3].

Впервые гипотеза о связи уровня МК с сердечно-сосудистыми заболеваниями обсуждалась в «Британском медицинском журнале» еще в 1886 году. В настоящее время по результатам многочисленных исследований гиперурикемия (ГУ) может реально рассматриваться как независимый фактор риска кардиоваскулярных осложнений, она напрямую связана с другими метаболическими факторами риска и выступает значимой составляющей МС [4].

Почему уровень МК сыворотки увеличивается у пациентов с МС? Ранее рассматривалось два возможных **патогенетических варианта**, по которым реализуются дефекты обмена МК. Первый — нарушение биосинтеза пуринов на различных его этапах, приводящее к ГУ, а в дальнейшем к развитию подагрического артрита и висцеральных изменений. Также было предложено положить в основу развития ГУ при МС увеличение синтеза МК. Как вариант обоснования повышенного синтеза МК при МС предполагается наличие повышения потребления фруктозы. Фосфорилирование фруктозы в печени приводит

к снижению АТФ, что в конечном счете находит отражение в виде увеличения синтеза МК. Предполагается, что широко распространенная продажа кукурузного сиропа, содержащего много фруктозы (который является более устойчивым и более дешевым, чем сахар), заметно способствовала встречаемости признаков МС, отмеченных среди населения США в последние годы [2, 3, 5]. Вторая гипотеза предполагала первичное повреждающее действие ГУ на почки с развитием уратной нефропатии и, как следствие, нарушение экскреции МК, развитие подагрического артрита и усугубление висцеральных поражений.

Ассоциация ГУ с другими компонентами МС, часто встречающаяся в практике и подтвержденная многочисленными исследованиями, позволила предположить еще один механизм. **Инсулинорезистентности (ИР)**, как первичной (генетически детерминированной), так и вторичной (возникающей на фоне ожирения), сейчас отводится все более значительная роль в развитии МС, так как она напрямую вызывает появление других метаболических факторов риска. Полагают, что повышение уровня МК у пациентов с ИР и гиперинсулинемией обусловлено способностью инсулина замедлять клиренс МК в проксимальных канальцах почек. Этот механизм рассматривается как одно из возможных объяснений развития ГУ и подагры в присутствии компонентов МС[4, 5, 6]. Под ИР следует понимать нарушение биологического действия инсулина, сопровождающееся снижением потребления глюкозы тканями и приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии. Говоря о сути ИР, необходимо отметить, что «это нарушение первично (развивается не только при наличии ожирения или сахарного диабета), обладает тканевой специфичностью (главным образом касается скелетных мышц), селективно (по преимуществу определяет стимулированное инсулином потребление глюкозы), специфично по механизму (касается неокислительного пути трансформации гликогена), является частичным (не полной, а частичной потерей функции), наблюдается при нормальном или повышенном уровне глюкозы не только у больных с сахарным диабетом» (цитируется по Ю.В. Зимину, 1996 г.).

Наша российская медицинская школа (более всего это относится к Г.Ф. Лангу и его ученикам) одной из первых отметила наличие тесной ассоциации артериальной гипертензии с ожирением, нарушением углеводного обмена и подагрой. В 1947 году J. Vague описал два типа отложения жира (андроидный и гиноидный), обратив внимание на то, что андроидное ожирение чаще встречается при сахарном диабете, ишемической болезни сердца, подагре. В 60-х годах началось выделение разнообразных сочетаний метаболических нарушений и заболеваний при ожирении в единый синдром, который описывался под разными названиями (метаболический трисиндром, полиметаболический синдром, синдром Х, «смертельный квартет» и т.д.). После внедрения в практику определения иммунореактивного инсулина и гиперинсулинемического эугликемического «клэмп» теста в 1979 году, стало возможным широкое изучение этого синдрома. Основными симптомами являются: инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, абдоминально-висцеральное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, ГУ, нарушение гемостаза, микроальбуминурия, гиперандрогения. Клиническая значимость синдрома заключается в том, что сочетание нарушений в рамках синдрома значительно ускоряет развитие и прогрессирование атеросклероза [5, 6, 7].

В 1967 г. Myers A. на популяции из 6000 человек показал, что существует прямая корреляция лишнего веса с частотой выявления ГУ и развитием коронарных болезней. Неоднократно показано, что среди пациентов с подагрой частота ожирения крайне высока. Так, 10% лишнего веса отмечалось у 78% больных с подагрой, а 30% – у 57%. Engelhardt и Wagner (1950) назвали ожирение интегральной частью триады, остальными составляющими которой являются подагра и сахарный диабет. Литературные данные по сочетанию подагры и СД 2-го типа разноречивы. Нарушения толерантности к глюкозе в разных исследованиях встречалось от 7 до 74% больных с подагрой. Эпидемиологические исследования, проведенные в 60-х годах, не выявили связи между подагрой и сахарным диабетом и между концентрациями МК и глюкозы. В дальнейшем это объяснялось урикозурическим эффектом глюкозы в высокой концентрации, что, по-видимому, обусловило низкий уровень МК у больных с диабетом в этих исследованиях [5, 7, 8, 9]. В 1960-х годах появляются описания гипертриглицеридемии у 75-84% больных подагрой и до 82% ГУ у больных с гипертриглицеридемией. Причем было показано, что высокий уровень триглицеридов отмечается при подагре у пациентов с ожирением и интенсивно принимающих алкоголь, но не у больных с нормальными показателями веса.

В настоящее время считается, что, по крайней мере, два фактора привносят значительный вклад в эту ассоциацию: факторы окружающей среды (питание, ожирение) и генетический фактор. Среди генетических факторов – наличие апопротеин CIII ген S2 аллель и аполипопротеин Е фенотип ApoE4 аллель генов аполипопротеина, которые наиболее часто встречаются у больных первичной подагрой и гипертриглицеридемией [6, 7, 9].

В эти же годы неоднократно изучалась связь артериальной гипертензии с ГУ и подагрой. Также показан и нашел подтверждение и в современных исследованиях тот факт, что ГУ выявляется у трети больных с артериальной гипертензией и служит маркером поражения почек и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом — увеличением смертности таких больных. В то же время ранжирование пациентов по весу, возрасту, антропометрическим данным, терапии, почечной патологии и т.д., показало важность комбинации многих факторов. Изолированное же сочетание АГ и гиперурикемии встречалось в 1 случае из 100. Артериальная гипертензия, по различным данным, присутствует у 25-50% пациентов с подагрой, не зависит от длительности болезни. Однако частота умеренной степени артериальной гипертензии повышается с возрастом. Возникновение тяжелой гипертензии более свойственно группе с началом подагры во второй декаде жизни [4, 5, 8, 10].

В современных исследованиях было показано существование при подагре различных признаков ИР: нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия и ожирение. В зарубежных исследованиях было показано, что у пациентов с подагрой имеются признаки ИР, которые становятся более выраженными при сочетании с висцеральным ожирением, внося свою лепту в развитие атеросклероза у таких больных. Недавно было установлено, что наличие двух других кардиоваскулярных факторов риска: повреждение эндотелий-зависимой вазодилатации и снижение сывороточного уровня PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1), ассоциируются с ИР. Необъяснимое пока повышение уровня общего сывороточного гомоцистеина — дополнительного фактора коронарных болезней — также описано у больных с подагрой [5, 4, 8, 10].

Тут мы подошли к ключевому моменту: как опосредуется влияние гиперинсулинемии на МК? Обнаружено уменьшение экскреции уратов при эугликемической гиперинсулинемии за счет усиления реабсорбции не только натрия, хлоридов и гидрокарбонатов, но и органических анионов, к которым относятся и ураты. Этот механизм, по-видимому, и является главным патогенетическим моментом в формировании как хронической неконтролируемой подагры, так и артериальной гипертензии. Возникает вопрос: а так ли важен этот механизм для больных

подагрой? Справедливо можно заметить, что это становится значимым лишь при высокой частоте встречаемости гиперинсулинемии у больных подагрой. Несмотря на то, что таких исследований немного, тем не менее частота гиперинсулинемии и ИР при подагре достигает 95% и 76% соответственно. В таком случае можем ли мы говорить о дополнительном патогенетическом механизме? Не является ли ИР для больных подагрой облигатным состоянием? Представляется необычайно важным изучение этого аспекта в силу следующих причин. Показано нарастание частоты МС во всем мире. Исследование 8814 мужчин и женщин при проведении National Health and Nutrition Examination Survey показало необычно высокую распространенность МС, растущую с возрастом: от 6,7% — среди 20—29-летних до 43,5% — среди 60-69-летних. В сообщении ВОЗ от 2000 года ожирение сравнивалось с эпидемией. Подагра отмечена среди других заболеваний (наряду с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, инсультом, сахарным диабетом и т.д.), сопровождающихся ожирением [4, 8, 10, 11, 12].

В недавно проведенном нами исследовании 55 больных с подагрой (средний возраст — 50 лет) ИР, учитываемая по индексу HOMA, выявлялась почти у половины больных. Однако те или иные метаболические нарушения отмечены у подавляющего большинства больных. Полученные данные свидетельствуют о достоверной связи отдельных сывороточных липидов (триглицеридов, холестерина, липопротеинов очень низкой плотности) с наличием ИР. Закономерным представляется изменение антропометрических показателей (повышение индекса массы тела и др.) у больных подагрой, однако нарушения становились более выраженными при наличии ИР. Это и понятно, так как висцеральный тип ожирения является мощным стимулом для появления гиперинсулинемии и неслучайно такой тип ожирения с акцентом на объем талии включен в диагностические критерии ИР. Большинство больных с инфарктом миокарда в анамнезе и СД 2-го типа вошли в группу больных с ИР [7, 8, 9].

Анализ уровня МК показал наличие прямой корреляции уровня ГУ с ИР. Более того, больные с выявленной ИР демонстрировали тенденцию к затяжному течению артрита. Таким образом, развитие ИР имеет большое значение для больных подагрой, заключающееся не только в простом увеличении факторов риска, приводящих к ССЗ. Можно с большой вероятностью говорить о влиянии гиперинсулинемии и ИР на течение болезни, характеризующееся заведомо высокой ГУ, тенденцией к хроническому течению суставного синдрома. Можно предположить, что прогноз больных подагрой с ИР является менее благоприятным как в отношении развития сердечно-сосудистых расстройств и СД 2-го типа, так и в отношении течения собственно подагры [12, 13, 11].

Одной из основных задач является рационализация терапии подагры с основным акцентом на сердечно-сосудистые факторы риска и метаболическую безопасность препаратов. До сих пор в большинстве случаев мы ограничивались лишь рекомендациями по диете, основываясь на ограничении потребления пуринов и алкоголя. Избыточное потребление алкоголя издавна ассоциировалось с гиперурикемией и подагрой. Было неоднократно показано, что среди больных подагрой еженедельный прием алкоголя в два раза выше, чем в контрольной группе такого же пола, веса и возраста. Прием алкоголя, изолированно или в сочетании с высокопуриновой пищей, оказывает больший эффект на сывороточное содержание МК, чем применение высокопуриновой диеты. Считается, что недостаточная эффективность умеренных доз аллопуринола, проявляющаяся атаками артрита, является отражением того, что больной продолжает принимать алкоголь, вызывающий быстрое изменение концентрации МК. Механизм действия алкоголя заключается не только в высоком содержании пуриновых компонентов в ряде напитков, например, в пиве и вине. Острый алкогольный эксцесс приводит к гиперлактатемии, оказывающей тормозящее влияние на экскрецию МК. Такой же эффект оказывает свинец, содержащийся в портвейне и виски. Метаболизируясь в организме, этанол оказывает стимулирующее действие на образование пуринов. И, наконец, этанол ингибирует преобразование аллопуринола в его активный метаболит оксипуринол, в связи с чем экскреция почками неметаболизированного аллопуринола растет, а уратснижающий эффект падает [9, 10, 11].

Говоря о диете при подагре, необходимо подчеркнуть, что этот вопрос отнюдь не так прост, как кажется. Мы наблюдали больного, которому при появлении первого классического подагрического приступа была рекомендована низкопуриновая диета, при которой не ограничивается калораж. В связи со строгим ограничением мяса и рыбы больной расширил диету за счет каш, булок, молочных продуктов. Через год он обратился в клинику с затяжным артритом, вовлечением четырех суставов, при этом отмечал прибавку в весе на 20 кг, в течение года отметил появление артериальной гипертензии, при обследовании выявлена гиперинсулинемия. Безусловно, выяснить точный анамнез в отношении количества принимаемого алкоголя у больных с подагрой сложно в связи с тем, что многие скрывают истинное количество. Но представляется обоснованным смещать акцент в сторону сбалансированного питания, направленного не только на изолированное ограничение пуринов. Недавно было показано, что снижение веса, достигаемое умеренным ограничением углеводов и калоража пищи в сочетании с пропорциональным повышением белка и ненасыщенных жирных кислот, приводило у больных подагрой к значительному уменьшению уровня МК и дислипидемии. Эти данные свидетельствуют о необходимости пересмотра диетарных рекомендаций для больных подагрой [13, 14].

Важнейшее значение приобретает метаболическая безопасность препаратов, применяемых для лечения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности у больных подагрой. Под этим понятием желательно понимать не только влияние на липидный и углеводный обмен, но и влияние на пуриновый обмен. Препараты, обладающие метаболической нейтральностью и не вызывающие липидных нарушений и инсулинорезистентности, могут заведомо считаться как не вызывающие гиперурикемию. Механизм этого взаимодействия описан нами выше, и это более всего относится к ингибиторам АПФ, блокаторам рецепторов AT_1, антагонистам кальция и агонистам имидазолиновых рецепторов. Наибольшие трудности в плане выбора терапевтической тактики вызывает хроническая сердечная недостаточность у больных подагрой. С одной стороны, немногие больные с сердечной недостаточностью могут держать натриевый баланс без диуретиков, что закономерно приводит к обострению и хронизации подагрического артрита, с другой стороны, применение нестероидных противовоспалительных препаратов в этом случае быстро вызывает отрицательные гемодинамические эффекты. Помимо этого, доказано, что низкие дозы ацетилсалициловой кислоты вызывают гиперурикемию и снижение функции почек, особенно у пожилых больных в течение первой недели применения [13, 4].

Хроническая гиперурикемия (повышение МК > 450 ммоль/л у мужчин и > 350 ммоль/л у женщин), повторные атаки артрита, провоцируемые кристаллообразованием в суставах, образование депозитов кристаллов (тофусов) во многих органах и тканях — вот основные проявления подагры. Подагра — системное тофусное заболевание, гетерогенное по происхождению, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов

уратов в форме моноурата натрия или МК и развивающимся в связи с этим микрокристаллическим воспалением у лиц с ГУ, обусловленное внешнесредовыми и/или генетическими факторами (Бунчук Н.В., 1997). С 1859 года, после опубликования Garrod A.B. своей работы, которая включала посмертное изучение подагры, стало известно, что это единственная тофусная болезнь, а повышение уровня МК — признак обязательный и постоянный. Стойкая многолетняя ГУ является обязательным и главным условием развития подагры. У тех, кто заболевает первичной подагрой, гиперурикемия достигает максимальной выраженности уже к 25 годам, в то время как средний возраст больных подагрой составляет примерно 47 лет. Частота развития подагры у лиц с ГУ составляет в среднем 2,7-12% и зависит от уровня МК. Для развития первичной подагры необходимо сочетание ГУ с такими приобретенными во взрослой жизни факторами, как употребление в пищу большого количества продуктов, богатых пуринами, алкоголя, избыточная масса тела, которые усиливают уже имеющиеся нарушения МК. Известен афоризм: «Партнерами гиперурикемии являются друзья изобилия» [12, 13, 14].

Подагрой страдают преимущественно мужчины старше 40 лет. Женщины болеют подагрой примерно в 20 раз реже, но после 50 лет это соотношение несколько уменьшается. Более редкое развитие подагры у женщин объясняется большей экскрецией уратов с мочой вследствие эффекта эстрогенов. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в 80-х годах в Российской Федерации, частота подагры среди жителей в возрасте старше 15 лет составила 0,1%, что выше, чем в Японии (0,05%), но ниже чем в большинстве стран Европы и США (0,5-3,5%). В отдельных этнических группах жителей Полинезии, Филиппин и Новой Зеландии частота подагры достигает 10%. Изучение динамики заболеваемости в США показало нарастание частоты подагры — с 1967 по 1992 г. в 7 раз. Тенденция к росту заболеваемости отмечена и в других развитых странах [9, 12, 14]. К факторам риска при подагре относятся мужской пол, пожилой возраст, нарушение диеты, склонность к употреблению алкоголя, особенно пива и вина. В них содержится молибден, являющийся кофактором фермента ксантиноксидазы, переводящей ксантин в гипоксантин (непосредственный предшественник МК). А также колебания уровня pH крови и синовиальной жидкости. Физические перегрузки, в том числе и статические — ношение тесной обуви, а особенно частое поражение большого пальца стопы. Переохлаждение порой играет триггерную роль в дебюте заболевания. Источником МК являются пуриновые основания (аденин и гуанин) — составные части нуклеиновых кислот (как эндогенных, так и в значительно меньшей степени поступающих с пищей), а также пуриновые нуклеозиды, из которых образованы АТФ, и подобные соединения. Метаболизм пуриновых оснований регулируется несколькими ферментами. В настоящее время доказано наличие двух ферментативных дефектов, которые сопровождаются резким усилением синтеза МК и развитием подагры уже в детском возрасте: дефицит гипоксантин-гуанинфосфорибозил трансферазы (ГКГФТ) и повышенная активность 5-фосфорибозил-1-синтетазы. Эти ферменты контролируются генами, связанными с Х-хромосомой, поэтому чаще заболевают лица мужского пола [10, 11, 14].

МК — конечный продукт расщепления пуринов. Запасы МК в организме составляют в норме 1000 мг при скорости их обновления в пределах 650 мг/сутки, то есть ежесуточно из запасов убывает 650 мг кислоты и столько же пополняется. Выделяется почками, клиренс составляет 9 мл/мин. Содержание МК выше этих цифр расценивается как ГУ с высоким риском развития подагры. В случае содержания МК в крови или тканевой жидкости более 0,42 ммоль/л (при температуре 37 ^{0}C) возникает опасность кристаллизации уратов. Атака подагры ассоциируется с образованием кристаллов урата натрия (M. Cohen et al., 1994). Кристаллы покрываются белковой оболочкой, вследствие чего у них появляется способность инициировать воспалительнфые реакции. IgG, адсорбированный на кристаллах, реагирует с Fc-рецепторами клеток воспаления, активируя их, а аполипопротеин В, также входящий в белковую оболочку уратов, тормозит фагоцитоз и клеточный иммунный ответ. Таким образом, ураты стимулируют продукцию факторов хемотаксиса, цитокинов (интерлейкинов I, VI, IIX и фактора некроза опухоли), простагландинов, лейкотриенов и кислородных радикалов нейтрофилами, моноцитами и синовиальными клетками. Цитокины вызывают приток нейтрофилов в полость суставов, кроме того, активируется система комплемента и выделение лизосомальных ферментов нейтрофилами. Самого факта появления кристаллов уратов в полости сустава, видимо, недостаточно для возникновения артрита, так как и в межприступный период подагры в синовиальной жидкости нередко обнаруживают кристаллы уратов (примерно в 52-58% — в коленном и первом плюснефаланговом суставах) [14, 13, 12].

Мочекислый литиаз примерно у 40% больных подагрой предшествует суставным проявлениям. Важное патогенетическое значение в развитии мочекаменной болезни имеет ГУ, но еще большую роль играет гиперурикозурия. При выделении за сутки менее 700 мг МК уролитиаз отмечается у 21 % больных, а при выделении 1100 мг/сутки и более — у 50% больных (T.-F. Ju, A.B. Gutman, 1987). К другим предрасполагающим факторам относят нарушение растворимости МК вследствие кислой реакции мочи. Камнеобразованию также способствует стаз мочи (врожденные аномалии мочевыводящих путей, гипертрофия предстательной железы и др.) и ее инфицирование. Поражение почек при подагре может быть представлено уратной нефропатией, для которой типично отложение кристаллов мононатрия урата в интерстициальной ткани. Основное значение в ее происхождении имеет хроническая ГУ. Отложение микротофусов в интерстиции предрасполагает к артериальной гипертензии. Другой тип поражения почек характеризуется образованием и отложением кристаллов мочевой кислоты в собирательных трубочках, чашечках, лоханках или мочеточнике. Поскольку оба типа поражения почек при подагре нередко выявляются у одного больного, это разделение условно [7, 9, 10, 14].

Развитие учения о подагре в течение последнего столетия показало, что подагра является метаболическим заболеванием сродни СД 2-го типа, где нарушение одного обменного компонента ведет к возникновению каскада патогенетических реакций и в итоге приводит к изменению всех других видов обмена. Забывая о сложных метаболических процессах, происходящих при подагре, мы рискуем увеличить процент терапевтически-индуцированной подагры и вообще лечить подагру и ее «сопутствующие» состояния не адекватно, а зачастую губительно для больного. Расширяющиеся представления о подагре вносят коррективы в типичный облик пациента. Как правило, это мужчина среднего возраста с достаточно высоким темпом жизни и уровнем интеллекта (что ассоциируется с ГУ), пищевыми привычками, способствующими перееданию, страдающий артериальной гипертензией и избыточным весом. У большинства больных при обследовании регистрируются дислипидемия, признаки атеросклероза, нарушение толерантности к глюкозе. Из этого вытекает, что обследование по поводу подагры должно включать не только традиционные методы: определение уровня МК в сыворотке крови, суточного выделения МК, анализ синовиальной жидкости, поиск типичных рентгенологических признаков. У таких пациентов необходимо также оценивать индекс массы тела, отношение окружности талии к окружности бедер, данные мониторинга артериального давления, липидограмму,

гликемию натощак. Отношение окружности талии к окружности бедер позволяет выявить абдоминальное ожирение; если данное отношение у мужчины превышает 1,0, это является косвенным признаком ИР. Результаты этих антропометрических тестов, возможно, отразятся на диетических рекомендациях, которые не ограничиваются лишь соблюдением низкопуриновой диеты с обильным питьем. Для коррекции массы тела требуется уменьшение калорийности пищи за счет углеводов. Важным моментом является также достаточный уровень физической активности пациента.

Во многих исследованиях выявлены корреляции между уровнем МК, артериальной гипертензией, дислипидемией (гипертриглицеридемией), где в качестве связующего звена выступает ИР. Выявлена прямая корреляционная связь между гиперурикемией и систолическим, и диастолическим артериальным давлением. При подагре в большей степени повышаются показатели диастолического и среднего АД. В нескольких проспективных исследованиях была продемонстрирована связь уровня МК с сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов с артериальной гипертензией, которая усугублялась на фоне лечения диуретиками. Увеличение уровня МК на 1 мг/дл у пациентов с артериальной гипертензией приводит к повышению частоты сердечно-сосудистых осложнений на 10% [2, 4, 6, 8].

Врачи должны быть осведомлены о развитии МС у пациентов с ГУ или подагрой, чтобы воздействовать на ее составляющие компоненты (высокое артериальное давление, ожирение, и т.д.) и, следовательно, тем самым уменьшить риск развития ССЗ. В ряде исследований определялась взаимосвязь между уровнем уратов сыворотки и ССЗ. Во всех случаях производилось деление групп населения по наличию низкого или высокого риска возникновения ССЗ. В общей группе населения и у пациентов с относительно низким риском уровень уратов сыворотки был в лучшем случае очень слабым предиктором ССЗ и смертности, тогда как имелись параллели с известными факторами риска. Напротив, у отобранных групп пациентов с высоким риском ССЗ (пациенты с СД 2-го типа, курящие, имеющие признаки сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца) во всех исследованиях выявлена независимая ассоциация между уровнем МК сыворотки и ССЗ и смертностью [1, 4, 5, 15].

Интересно то, что в двух крупных проспективных исследованиях сообщается о независимой корреляции подагры с заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых причин. В первом исследовании, основанном на данных многофакторного исследования факторов риска (MRFIT), сообщается о том, что подагра была связана с увеличением риска возникновения острого инфаркта миокарда на 26%. Второе исследование приводит материалы длительного проспективного исследования (в наблюдение включено 51 297 человек в течение 12 лет). Это первое проспективное исследование, в котором исследовалась связь подагры со смертностью от всех причин, в том числе со смертностью от ССЗ, и фатальным течением ИБС [1, 4]. Но из этих эпидемиологических исследований не могут быть получены данные о причинно-следственной взаимосвязи между подагрой и ССЗ. Однако очевидное несоответствие между результатами среди групп с низким и высоким риском поднимает вопрос о том, что наличие ГУ может иметь разное значение в зависимости от того, в какой группе риска находится пациент. Вот почему обычно незначительное повышение уровня уратов сыворотки у пациентов с ожирением, гипертонией, дислипидемией или ИР может не отражать аномальной почечной экскреции натрия и МК, не должно вызывать тревогу и явиться поводом для применении уратпонижающей терапии у людей с бессимптомной ГУ.

Напротив, увеличение уровня МК сыворотки среди пациентов с ожирением, гипертонией или СД 2-го типа с высоким сердечно-сосудистым риском (особенно у лиц, имеющих ишемическую болезнь сердца) может рассматриваться как маркер обострения течения ССЗ, коронарной недостаточности и окислительного стресса в сердечно-сосудистой системе. Эта гипотеза выдвинута по результатам многих эпидемиологических исследований (таких, как изучение риска развития атеросклероза среди лиц с низким риском и исследование возникновения острого инсульта среди пациентов с высоким риском) с учетом общих показателей экспериментальных данных и клинических наблюдений [1, 4, 15].

Подагра с давних времен воспринимается как «болезнь изобилия». В свете современных представлений о заболевании это определение полностью отражает суть комплекса метаболических нарушений, сопровождающих нарушение обмена МК. Поэтому стратегия ведения пациента должна включать в себя скрининг и коррекцию пуринового, липидного и углеводного (в ряде случаев) обмена, предотвращение развития кардиоваскулярных осложнений. Дальнейшее изучение теоретических аспектов МС при подагре, влияния коррекции углеводного обмена, гиперлипидемий на течение болезни, изучение метаболической безопасности различных классов препаратов для лечения собственно подагры и сопутствующих состояний — все это представляется необычайно важным в практическом плане и может привнести новые подходы к терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Angelo L. Gaffo, N Lawrence Edwards and Kenneth G. Saag. Gout. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? Arthritis Research & Therapy 2009, Vol. 11, Issue 4, P. 240-9.

2. Hyon K., Choi Earl, S. Ford et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients With Gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey Arthritis & Rheumatism 2007.Vol. 57, No .1, P. 109-115.

3. Teh-Ling Liou, Ming-Wei Lin, Li-Chuan Hsiao et al. Is Hyperuricemia Another Facet of the Metabolic Syndrome? J Chin Med Assoc 2006. Vol. 69, N 3, P. 104-109.

4. Барскова В.Г., Насонова В.А. Подагра и синдром инсулинорезистентности. Русский медицинский журнал, 2003. – № 23. — С. 12-20.

5. Rho Y.H., Choi S.J., Lee Y.H. et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: a multicenter study. J Korean Med Sci, 2005. – Vol. 20, Issue 6. P. 1029-33.

6. Juan García Puig, María Angeles Martínez. Hyperurecemia, Gout and the Metabolic Syndrome. Curr Opin Rheumatol, 2008. – Vol. 20, N 2, P. 187-191.

7. Teh-Ling Liou, Ming-Wei Lin, Li-Chuan Hsiao. Is Hyperuricemia Another Facet of the Metabolic Syndrome? J Chin Med Assoc, 2006. – Vol 69, N 3, P. 104-109.

8. Dessein P.H., Stanwix A.E., Shipton E.A. et al. Dislipidemia and insulin resistance in gout: sufficiently common to be considered in the evaluation and management of every patient. III. African League Against Rheumatism (AFLAR) Conference. Sept 1999.

9. Takahashi S., Moriwaki Y., Tsutsumi Z. et al. Increased visceral fat accomulation further aggravates the risk of insulin resistance in gout. Metabolism, 2001. – Vol. 50, Issue 4, – P. 393-8.

10. Максудова А.Н. Подагра и почечная недостаточность. Возможны варианты? Журнал «Практическая медицина», 2008, Нефрология. http://mfvt.ru/podagra-i-pochechnaya-nedostatochnost-vozmozhny-varianty.

11. Насонова Е.Л., Насонова В.А. Ревматология: национальное руководство. – ГЕОТАР – МЕдиа, 2008. – С. 372-380.

12. Arromdee E., Michet C.J., Crowson C.S. et al. Epidemiology of Gout: Is the Incidence Rising? J Rheumatol, 2002. – Vol. 29, P. 2403-6.

13. Joel R. Pittman, Pharm. D. and Michael H. Bross, M.D. Diagnosis and Management of Gout The American Family Physician, 1999. – Vol. 69, N 3, P. 104-109.

14. Максудова А.Н., Салихов И.Г., Хабиров Р.А. Подагра. – МЕД-пресс информ, 2008. – С. 96.

15. By Henry Greenberg, Susan U. Raymond and Stephen R. Leeder. Cardiovascular disease and Global Health. Threat and Opportunity