

В.С.МОИСЕЕВ, академик РАМН, д.м.н., профессор, РУДН, Москва

Подагра и гиперурикемия

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Термином «подагра» обозначают ряд расстройств, связанных с отложением в тканях кристаллов мочевой кислоты вследствие увеличения ее содержания в крови и организме в целом. Наиболее характерно отложение мочевой кислоты в почках и суставах. Гиперурикемией считают увеличение содержания мочевой кислоты в крови до уровня более 7 мг/дл у мужчин и 6 мг/дл у женщин.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости подагрой, особенно в высокоразвитых странах. В США бессимптомная гиперурикемия выявляется у 5% людей. Распространенность подагрического артрита составляет 5–50 на 1000 мужчин и 1–9 на 1000 женщин. Соотношение мужчин и женщин составляет 2–7:1. Пик заболеваемости — 40–50 лет у мужчин, 60 лет и старше у женщин. Развитию гиперурикемии способствует длительное применение тиазидных диуретиков, особенно при снижении функции почек.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуриновых соединений, растворимость ее мононитрата уменьшается с понижением температуры тела, в т.ч. в дистальных отделах конечностей. Мочевая кислота накапливается в организме здоровых людей в количестве около 1,2 г у мужчин и 0,5 г у женщин.

Существует определенное равновесие между синтезом и поступлением мочевой кислоты и ее выделением из организма. Множество внешних и генетических факторов влияют на процессы ее образования и выделения.

Приблизительно у 20% страдающих подагрой заболевание носит семейный характер.

Усиленное образование мочевой кислоты и нарушенное ее выделение могут быть результатом как отдельного расстройства, так и комбинации нарушений. Лишь у небольшой части больных подагрой болезнь развивается исключительно в результате избыточного образования мочевой кислоты. У большинства больных одновременно имеется и нарушение выделения уратов почками, что может быть связано с уменьшением фильтрации их в результате избыточной гидратации, а также действия различных факторов: органических кислот (кетонацидоз, лактаты), лекарств (диуретики, циклоспорин, низкие дозы аспирина), экзогенных токсинов (свинец) и канальцевых нарушений.

Больные подагрой обычно имеют сопутствующую патологию, предрасполагающую к почечной не-

достаточности (включая артериальную гипертензию), при которой увеличена реабсорбция уратов. Немало больных с гиперурикемией страдают также метаболическим синдромом, при котором решающим обстоятельством является инсулинорезистентность наряду с абдоминальным ожирением, гипергликемией и гиперлипидемией, что способствует прогрессированию атеросклероза. При этом гиперинсулинемия усиливает реабсорбцию в почках ряда веществ, включая ураты.

Повышение синтеза уратов может быть связано с усилением потребления пуринов, рядом заболеваний (лимфопролиферативные, гемолиз, диабетический кетонацидоз, пернициозная анемия, саркоидоз, гиперпаратиреоз, гипотиреоз, акромегалия, псориаз) с ускоренным метаболизмом нуклеотидов, со злоупотреблением алкоголем, чрезмерным употреблением фруктозы, чрезвычайным мышечным напряжением, голоданием.

Избыток мочевой кислоты может откладываться в организме в виде тофусов (скопления уратов), особенно в области измененных межфаланговых суставов. Кристаллические ураты в области суставов обладают провоспалительным действием, индуцируя освобождение из клеток метаболитов арахидоновой кислоты, включая различные цитокины ФНО, ИЛ-1, ИЛ-8.

Выделяют несколько факторов неблагоприятного влияния мочевой кислоты на сердечно-сосудистую систему. В качестве возможных механизмов, объясняющих взаимосвязь повышенного уровня мочевой кислоты и увеличения сердечно-сосудистого риска, рассматриваются окислительный стресс, неспецифическое воспаление, эндотелиальная дисфункция и инсулинорезистентность [6]. Гиперурикемия усиливает окисление ЛПНП и способствует перекисному окислению липидов, а также увеличивает продукцию свободных радикалов. Окислительный стресс и повышение окисления ЛПНП в стенке артерий способствует прогрессированию атеросклероза [8].

■ Примерно 1/5 больных имеет генетическую предрасположенность к развитию подагры.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Подагра проявляется повторными обострениями острого артрита с отеком и краснотой пораженного сустава, что часто вызывает подозрение на гнойное воспаление. Обычно это моно- или олигоартрит с преимущественным поражением первого плюснефалангового сустава. Периодически наблюдается локтевой бурсит.

Как правило, приступ протекает на фоне лихорадки, лейкоцитоза. У пожилых больных чаще встречается полиартрит, причем с постепенной деформацией и нарушением функции суставов, что может напоминать ревматоидное поражение суставов. Однако при рентгенологическом исследовании обнаруживаются четко ограниченные эрозии с нависающими краями, что нехарактерно для ревматоидного артрита.

Подагрические тофусы образуются не только в синовии и хрящах, но также в области ушной раковины. Мочекаменная болезнь с уратными камнями — характерное проявление подагры. Нередко этому сопутствует интерстициальная нефропатия в связи с отложением мочевой кислоты в ткани мозгового вещества почек с постепенным снижением их функции. Наряду с этим при лечении лимфопролиферативных заболеваний цитостатиками возможно интенсивное выделение пуринов с образованием кристаллов уратов в почечных канальцах и развитием острой почечной недостаточности.

В молодом возрасте развитие подагры связывают с дефицитом фермента гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы, что приводит к формированию тяжелого поражения нервной системы с нарушением умственного развития.

Вторичная гиперурикемия встречается при различных патологических состояниях: хронической почечной недостаточности, артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями, саркоидозе, злоупотреблении алкоголем, микседеме, длительном приеме салицилатов [1].

Поражение сердца у больных подагрой, особенно у пожилых пациентов, страдающих ожирением, чаще всего является следствием атеросклероза коронарных артерий [2]. В лите-

ратуре имеется описание случая, когда у больного подагрой тофус локализовался на створке митрального клапана, распространился на миокард и вызвал сдавливание огибающей коронарной артерии и развитие инфаркта миокарда. При морфологическом исследовании миокарда был обнаружен типичный тофус в виде аморфной массы, содержащей мочевую кислоту, ураты и окруженной фиброзной тканью, гигантскими клетками и макрофагами [3].

В последнее время накапливается все больше данных о роли мочевой кислоты в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимой по значимости с другими метаболическими факторами риска.

У пациентов с артериальной гипертензией, ИБС, сердечной недостаточностью и нарушением почечной функции наблюдается более высокий уровень мочевой кислоты, чем в общей популяции [7]. Мы наблюдали больного тяжелой сердечной недостаточностью на фоне метаболических нарушений с выраженной гиперурикемией и подагрической артропатией. Развитие поражения сердца можно было связать с ИБС и злоупотреблением алкоголем.

У некоторых больных, особенно при хорошей экскреции уратов почками, подагра многие годы протекает благоприятно, больные длительно сохраняют трудоспособность. В более тяжелых случаях — при массивных тофусах с разрушением сустава и особенно при развитии подагрической почки, выраженного атеросклероза коронарных или церебральных сосудов — в течение нескольких лет может наступить инвалидизация.

Гиперурикемию как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений стали рассматривать

■ Типичный приступ подагрического артрита возникает в одном суставе, наиболее часто в I плюснефаланговом суставе большого пальца стопы.

■ Гиперурикемия является одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Рисунок. Причины гиперурикемии (генетические дефекты)

- ↓ активности ГГФТ (гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза)
- ↑ активности ФРПФ —синтетазы (фосфорибозилпирофосфат)
- недостаток глюкозо-6-фосфатазы
- ↑ активности глутатионредуктазы

только в последнее время [6]. В конце XX в. клиницисты отмечали повышенную частоту заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных подагрой. В середине прошлого века Samuel Levine обнаружил, что у пациентов с коронарной болезнью сердца уровень мочевой кислоты значительно выше, чем у пациентов контрольной группы, сопоставимой по возрастному и половому составу. Эти клинические наблюдения послужили основанием для эпидемиологических исследований, которые проводились во второй половине XX в. в общей популяции и в группах пациентов с различными заболеваниями.

■ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПОДАГРЫ (ВОЗ, 2000 Г.)

- I.** Наличие характерных кристаллических уратов в суставной жидкости и/или
- II.** Наличие тофусов (доказанных), содержащих кристаллические ураты, подтвержденные химически или поляризационной микроскопией и/или
- III.** Наличие 6 из 12 нижепредставленных признаков:
 - 1) более чем одна острая атака артрита в анамнезе;
 - 2) максимум воспаления сустава в первые сутки;
 - 3) моноартикулярный характер артрита;
 - 4) гиперемия кожи над пораженным суставом;
 - 5) припухание или боль в I плюснефаланговом суставе;
 - 6) одностороннее поражение суставов свода стопы;
 - 7) узелки, напоминающие тофусы;
 - 8) гиперурикемия;
 - 9) одностороннее поражение I плюснефалангового сустава;
 - 10) асимметричное припухание пораженного сустава;
 - 11) субкортикальные кисты без эрозий на рентгенограммах;
 - 12) отсутствие флоры в суставной жидкости.

■ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Необходимо дифференцировать заболевание от псевдоподагры, реактивного артрита, ревматоидного артрита, острой ревматической лихорадки, обострения остеоартроза.

Пирофосфатная артропатия (ПФА), как и подагра, относится к группе микрокристаллических артритов и характеризуется обызвествлением, главным образом, суставного хряща из-за отложения в нем кристаллов пирофосфата кальция. Наличие кристаллов может приводить к возникновению острых атак артрита, напоминающего подагрический (псевдоподагры), или к хроническому поражению суставов. Однако часто такие изменения остаются бессимптомными.

Течение болезни вариабельно. У некоторых больных наблюдаются лишь эпизодические острые суставные атаки, у других — прогрессирующие дегенеративные изменения суставов без острых атак. Наиболее важные методы диагностики — рентгенография суставов (отложения пирофосфата кальция в хрящах имеют вид пунктирной линии, параллельной субхондральной кости и расположенной отдельно от нее) и исследование синовиальной жидкости на обнаружение кристаллов.

■ ПРОГНОЗ

В целом благоприятный, однако в 20–50% случаев развивается уrolитиаз. У 18–25% больных причиной смерти является почечная недостаточность. Гиперурикемия является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность).

■ ЛЕЧЕНИЕ

Задачей лечения болезни является не только купирование острого приступа артрита, но и выведение избытка уратов и предупреждение накопления их в тканях, а также предотвращение повторных атак заболевания.

Острый подагрический артрит хорошо поддается лечению НПВС. Рекомендуется применение индометацина или напроксена в средних дозах. При противопоказаниях к назначению НПВС (обострение язвенной болезни, почечная или сердечная недостаточность) возможно кратковременное применение кортикостероидов.

Полезным дополнением НПВС может быть колхицин в дозе 0,5 мг 2 раза в день. При этом колхицин является эффективным средством профилактики обострений подагрического артрита. Колхицин особенно эффективен при внутривенном введении, однако его не следует вводить при нарушении функции почек или внепеченочной билиарной обструкции. Внутривенно вводят 2–3 мг колхицина.

Лечение артериальной гипертензии в таких случаях нецелесообразно проводить с применением мочегонных.

Для снижения количества уратов в организме целесообразно назначение урикозурических средств пробенецида, сульфинпиразона или бензпромарона.

Пробенецид назначают сначала по 250 мг дважды в день в течение 1–2 нед, а затем 500 мг также дважды в день в течение 2 нед. Далее суточная доза увеличивается на 500 мг каждые 2 нед. до максимума — 2 г.

Начальная доза сульфинпиразона — 50 мг дважды в день 3–4 дня с постепенным увеличением суточной дозы до 800 мг в сутки.

Побочные эффекты урикозурических средств выражаются в диспепсических расстройствах, обострении артрита, появлении кожной сыпи.

Для уменьшения образования мочевой кислоты в организме показано применение ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола. Последний препарат назначается на длительное время для поддерживающего лечения и особенно полезен в случае регулярного избыточного выделения уратов из организма, поскольку уменьшает их образование. Однократная суточная доза препарата составляет чаще 300 мг, но может быть увеличена до 800 мг. Препарат может вызывать кожные сыпи, лейкопению, диспепсические явления. Гиперчувствительность к аллопуринолу может проявляться лихорадкой, васкулитом, нарушением функций почек и печени. Профилактика

гиперурикемии требует ограничения приема мясной пищи, углеводов, а также таких продуктов, как томаты, шпинат, шоколад, необходимо резкое ограничение алкоголя.

Несмотря на доказанную эффективность аллопуринола в отношении снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и улучшения течения подагры, на сегодняшний день остается открытым вопрос о положительном влиянии препарата на сердечно-сосудистую систему и о риске сердечно-сосудистых осложнений.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматические болезни. /Руководство по внутренним болезням. //Под ред. Насонова В.А., Бунчук Н.В. — М.: Медицина, 1997. — С. 363—373.
2. Барскова В.Г., Насонова В.А. Дифференциальная диагностика подагрического артрита и методы его купирования. //Тер.Архив. — 2003; 5, С. 60—64.
3. Дидковский Н.А. и др. Подагра: современный взгляд на этиопатогенез и новые перспективы в лечении. //Клин. геронтология. — 2005; 4, С. 26—29.
4. Кобалава Ж.Д. Мочевая кислота-маркер и\или новый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Клиническая фармакология и терапия. — 2002; 3, с. 9—12.
5. Барскова В.Г., Якунина И.А. Противовоспалительная терапия острого и хронического подагрического артрита. Consilium medicum. — 2005; 2;(7), С. 103—106.
6. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Лебедева М.В. Подагра — старые и новые проблемы. //РМЖ. — 1998; 4, С. 18-23.
7. Terkeltaub R. Gout. //N.Engl.J.Med. — 2003; 349; 1647.
8. Hawkins D. Gout and hyperuricemia. In Di Piro et al (eds) Pharmacotherapy. //A pathophysiologic approach. McGRAW-HILL. — 2005; 1705.
9. Garsia Puig J., Ruilope L. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. //J. Hypertens. 1999; 17; 869—872.
10. Fang J., Alderman M. Serum uric acid and cardiovascular mortality. //The NHANES 1 Epidemiologic follow-up Study. 1971—1992 — JAMA. 2000; 283; 2404—2410.

Министерство здравоохранения Московской области, Региональный благотворительный общественный фонд «Качество жизни» проводят цикл образовательных научно-практических конференций по следующим темам:

«Актуальные вопросы фармакотерапии психоневрологических заболеваний»

Дата проведения: 14 ноября 2007 г.

Место проведения: Московская областная детская психоневрологическая больница (МОДПНБ)

«Инфекции в акушерстве, гинекологии и неонатологии»

Дата проведения: 29 ноября 2007 г.

Место проведения: Московский областной перинатальный центр

«Современные проблемы эндокринологии»

Дата проведения: 6 декабря 2007 г.

Место проведения: Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Основные вопросы конференций:

- Стандарты оказания медпомощи
- Высокотехнологичная медицинская помощь населению в Московской области и муниципальных образованиях
- Рациональное использование лекарственных средств
- Лечебно-диагностическая помощь в стационаре

В рамках работы каждой конференции будет организована выставка высокотехнологичной продукции медицинской и фармацевтической промышленности

В работе конференций примут участие:

представители МЗиСР РФ, Росздравнадзора, МЗ МО, авторитетные медицинские деятели, главные врачи медицинских учреждений, зам. главных врачей по лечебной работе, профильные специалисты

Организаторы:



PRAKTIKA

Спонсорство:



За дополнительной информацией обращайтесь:
Коммуникационная группа «Практика»
Тел./факс: (495) 232-01-74 (Гуськова Ольга)
E-mail: o.guskova@praktika.ru