

Подагра и метаболический синдром



Н.А. Шостак, Т.К. Логинова,
В.В. Хоменко, А.А. Клименко

*Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
Лечебного факультета РГМУ*

Подагра относится к заболеваниям, известным с глубокой древности: у одной из египетских мумий в области большого пальца стопы обнаружены кристаллы урата натрия. Первое классическое описание подагрического артрита (“Трактат о подагре и водянке”, 1683 г.) принадлежит английскому клиницисту Th. Sydenham. В 1883 г. A. Garrod с помощью нитки, опущенной в кровь больного подагрой, открыл факт повышения в крови уровня **мочевой кислоты (МК)** — **гиперурикемию**. В 1889 г. кристаллы уратов были обнаружены в суставной жидкости больного во время острого подагрического артрита. A. Gatman (1950 г.) на основании “эссенциальной гиперурикемии” охарактеризовал заболевание как врожденное нарушение метаболизма пуринов. Лишь в 1961 г. MacCarty и Hollander окончательно установили роль кристаллов уратов в развитии острого подагрического артрита.

Возможности современной диагностики и клинической фармакологии делают абсолютно доступным для врача глобальное восприятие патологического состояния как взаимосвязанного комплекса нарушений с цепными реакциями и обратимостью процессов в большом проценте случаев. Это выглядит оптимистично как для пациента, так и для врача, увеличивая желаемый комплайнс.

Проблема гиперурикемии и подагры стала классической моделью этой тенденции, выйдя за рамки лишь суставного синдрома. Существующее ныне представление о подагре соединяет в себе всё разнообразие клинических проявлений нарушения обмена МК: от прямого повреждающего действия на суставы и почечную ткань до опосредованного — через усугубление де-

фектов липидного и углеводного обмена (с реализацией их в клинические синдромы). Связь подагры с такими состояниями, как ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет II типа, в настоящее время объединяется термином “**метаболический синдром**” (МС), который наряду с вышеуказанными состояниями включает в себя дислипидемию, ранний атеросклероз, ишемическую болезнь сердца (ИБС), нарушения гемостаза, микроальбуминурию.

Впервые гипотеза о связи уровня МК с **сердечно-сосудистыми заболеваниями** обсуждалась в “Британском медицинском журнале” еще в 1886 г. В настоящее время по результатам многочисленных исследований гиперурикемия может реально рассматриваться как независимый фактор риска кардиоваскулярных осложнений, она напрямую связана с другими метаболическими факторами риска и выступает значимой составляющей МС.

Ранее рассматривалось два возможных **патогенетических варианта**, по которым реализуются дефекты обмена МК. Первый — нарушение биосинтеза пуринов на различных его этапах, приводящее к гиперурикемии, а в дальнейшем к развитию подагрического артрита и висцеральных изменений. Вторая гипотеза предполагала первичное повреждающее действие гиперурикемии на почки с развитием уратной нефропатии и как следствие нарушения экскреции МК, развитие подагрического артрита и усугубление висцеральных поражений.

Ассоциация гиперурикемии с другими компонентами МС, часто встречающаяся в практике и подтвержденная многочисленными исследованиями, позволила предположить еще один механизм. **Инсулинорезис-**

тентности, как первичной (генетически детерминированной), так и вторичной (возникающей на фоне ожирения), сейчас отводится всё более значительная роль в развитии МС, так как она напрямую вызывает появление других метаболических факторов риска. Полагают, что повышение уровня МК у пациентов с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией обусловлено способностью инсулина замедлять клиренс МК в проксимальных канальцах почек. Этот механизм рассматривается как одно из возможных объяснений развития гиперурикемии и подагры в присутствии компонентов МС.

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 гиперурикемией), пищевыми привычками, способствующими переизбытку, страдающий артериальной гипертензией и избыточным весом. У большинства больных при обследовании регистрируются дислипидемия, признаки ИБС, нарушение толерантности к глюкозе.

Из этого вытекает, что обследование по поводу подагры должно включать не только **традиционные методы**:

- определение уровня МК в сыворотке крови;
- определение суточного выделения МК;
- анализ синовиальной жидкости;
- поиск типичных рентгенологических признаков.

У таких пациентов **необходимо также оценивать**:

- индекс массы тела (ИМТ);
- отношение окружности талии к окружности бедер;
- данные мониторинга артериального давления (АД);
- липидограмму;
- гликемию натощак.

ИМТ рассчитывается как отношение массы тела (кг) к квадрату роста (м). Отношение окружности талии к окружности бе-

дер позволяет выявить абдоминальное ожирение (если это отношение у мужчины превышает 1,0), которое является косвенным признаком инсулинорезистентности. 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 инсулинорезистентность.

Выявлена прямая корреляционная связь между гиперурикемией и систолическим и диастолическим АД. 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%.

Выбор метода медикаментозного лечения — нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин, глюкокортикостероиды или собственно противоподагрическая терапия (аллопуринол и урикозурические средства) — зависит от варианта (стадии) подагры. В настоящее время по клинической картине **выделяют четыре варианта подагры**:

- острый подагрический артрит;
- межприступная (“интервальная”) подагра;
- хронический рецидивирующий артрит;
- хроническая тофусная подагра.

Как правило, острому подагрическому артриту предшествует **бессимптомная гиперурикемия**. Нет однозначных рекомендаций

о назначении специфической терапии в этот период. Ряд авторов, ссылаясь на данные о низкой частоте (2,7%) подагрических приступов у пациентов с гиперурикемией в течение 5 лет, говорят о нецелесообразности лечения бессимптомной гиперурикемии. Однако отмеченная прямая корреляция уровня МК в крови с обнаружением кристаллов уратов в суставах у больных подагрой в межприступный период может свидетельствовать в пользу более раннего и активного специфического лечения. Возможно, стойкая гиперурикемия, рефрактерная к немедикаментозным мероприятиям (диета, снижение веса), уже служит показанием к терапии, чтобы предупредить поражение почек и кардиоваскулярные осложнения.

Изменения представлений о подагре касаются и таких классических моментов, как **локализация суставного синдрома**. В типичных случаях (50–65%) – это I плюснефаланговый сустав; этот факт, по-видимому, объясняется ранним развитием в этих суставах дегенеративно-дистрофических изменений хряща, что благоприятствует отложению уратов. В 15–20% случаев (а это немало) подагрический артрит дебютирует в других суставах: голеностопном, коленном, II–IV плюснефаланговых. В 5% случаев наблюдается олигоартрит.

Описаны случаи необычной локализации подагрического артрита. Приводим описание Gardner H., McQueen F.: женщина 73 лет обратилась с жалобами на сильнейшую боль в паховой области, в правом бедре, в нижней части спины, значительно ограничивающую движения. В анамнезе хроническая тофусная подагра в течение 10 лет с ежедневной терапией колхицином. Контроль болезни неудовлетворительный. Указание на хронический лимфостаз правой нижней конечности позволяет предположить вторичную подагру. Имелись также артериальная гипертензия, ожирение (масса тела 120 кг), хроническая почечная недостаточность с клиренсом креатинина 30 мл/мин. Принимаемые лекарства: квинаприл, фуросемид, препараты кальция, парацетамол. Уровень



Рис. 1. Компьютерная томография: деструкция лобкового симфиза с отложением тофусов.



Рис. 2. Острый подагрический артрит.

МК в плазме – 0,8 ммоль/л. Проводился дифференциальный диагноз между глубокой инфекцией мягких тканей, лимфосаркомой, дегенеративными изменениями в симфизе. При компьютерной томографии (рис. 1) подтвержден подагрический артрит с тофусами в области лобкового симфиза.

Существуют два классических подхода к лечению **острого подагрического артрита** (рис. 2). Наиболее часто практикуется раннее назначение терапевтических доз **нестероидных противовоспалительных препаратов**, а в случаях непереносимости НПВП сохраняет актуальность применение колхицина.

В патогенезе острого подагрического артрита инициаторами каскада воспалитель-

ных реакций выступают синовиоциты макрофагального типа, которые фагоцитируют кристаллы уратов и активируют цитокины (интерлейкины 1, 6, 8) и фактор α некроза опухолей (TNF- α). Цитокины вызывают приток в полость сустава нейтрофилов, играющих центральную роль в патогенезе острого артрита, и системные воспалительные явления (лихорадку, лейкоцитоз). Фагоцитированные нейтрофилами кристаллы уратов, включаясь в лизосомы, вызывают бурное высвобождение протеолитических ферментов, синтез простагландинов, лейкотриенов и других медиаторов воспаления. Сами кристаллы уратов являются сильными активаторами компонентов комплемента (фракции C₃ и C₄) и фактора Хагемана, приводя через этот механизм к каскаду реакций калликреин-кининовой системы.

Обезболивающая и противовоспалительная активность, связанная с подавлением синтеза простагландинов посредством ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ), делает НПВП препаратами выбора в лечении острого приступа подагры. Наряду с ингибированием ЦОГ актуальны и другие механизмы действия НПВП: подавление функций нейтрофилов и взаимодействия лейкоцитов с эндотелием сосудов, а также угнетение активации фактора транскрипции, регулирующего синтез провоспалительных медиаторов (интерлейкинов 1, 6, 8 и TNF- α).

Особенности подагры (сочетание повреждающего воздействия на почечную ткань гиперурикемии и артериальной гипертензии) предполагают некоторые нарушения функции почек, и поэтому предпочтение отдается НПВП с коротким периодом полувыведения — менее 6 ч (диклофенак по 50 мг 4 раза в сутки). Прием НПВП с коротким периодом полувыведения сопровождается меньшей частотой осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, поскольку позволяет восстанавливаться протекторному уровню простагландинов.

Значительное количество нежелательных эффектов и необходимость предварительного мониторинга функции почек часто не

позволяют назначать **колхицин** в первые сутки после развития артрита. Распространенная схема назначения препарата по 0,5 мг каждый час (не более 6 мг за 12 ч) до наступления эффекта или развития нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (диареи, рвоты) применима только у пациентов без патологии почек. Частота нежелательных эффектов возрастает при нарушенной почечной функции, именно у таких больных чаще развиваются угнетение кроветворения, проксимальная миопатия, повышение концентрации креатинфосфокиназы.

При невозможности назначения НПВП и колхицина из-за индивидуальной непереносимости препаратов, почечной недостаточности или признаков гастропатии быстрый и стойкий эффект достигается внутрисуставным или внутримышечным введением **глюкокортикостероидов**. Однако их применение ограничено у пациентов с рядом сопутствующих заболеваний (артериальной гипертензией, сахарным диабетом и нарушением толерантности к глюкозе).

Межприступная (“интервальная”) подагра — стадия, требующая постоянного мониторинга и адекватной терапии для предотвращения прогрессирования болезни. Для этого периода характерно чередование острых атак и ремиссий, причем последние создают иллюзию выздоровления. В отсутствие противопоподагрической терапии повторный приступ обычно развивается в течение первого года у 60% пациентов, 2 лет — у 78%.

При пониженной экскреции уратов, сохранной функции почек и отсутствии мочевых камней применяют как урикозурические, так и урикостатические средства. Определение суточной экскреции МК позволяет сделать выбор между назначением этих групп препаратов, выделив ту небольшую субпопуляцию больных, у которых выведение уратов повышено. Считается, что у больных с гиперэкскрецией МК (более 800 мг в сутки без соблюдения диеты и более 600 мг в сутки на фоне малопуриновой диеты) должен использоваться только



Рис. 3. Хроническая тофусная подагра.

аллопуринол — препарат, уменьшающий образование уратов, а урикозурические препараты небезопасны из-за повышенного риска развития нефропатии. Рекомендуются назначать терапию аллопуринолом только в межприступный период с небольшой дозы (50–100 мг в сутки), не допуская очень резкого снижения урикемии. Максимальный эффект достигается не позже чем через 14 дней. Следует учитывать, что резкая отмена аллопуринола приводит к повышению уровня МК в крови через 3–4 дня, что может спровоцировать рецидив артрита.

У пациентов с сахарным диабетом II типа и мягкой артериальной гипертензией аллопуринол, помимо блокирования ксантиноксидазы, улучшает эндотелий-зависимую сосудистую релаксацию, уменьшая степень эндотелиальной дисфункции.

Для **хронического рецидивирующего артрита** характерно сокращение “светлых промежутков” между атаками артрита и вовлечение в процесс новых суставов. Утяжеляется само течение приступа, усугубляются висцеральные проявления болезни, возможно появление единичных тофусов.

Хроническая тофусная подагра — полиартикулярное поражение с формированием множественных тофусов, чаще в области пораженных суставов (рис. 3). Некоторые авторы рекомендуют относить к ним, помимо подкожных узелков, мочекаменную болезнь и уратную нефропатию.

Подагра с давних времен воспринимается как “болезнь изобилия”. В свете современ-

ных представлений о заболевании это определение полностью отражает суть комплекса метаболических нарушений, сопровождающих нарушение обмена мочевой кислоты. Поэтому стратегия ведения пациента должна включать в себя скрининг и коррекцию пуринового, липидного и углеводного (в ряде случаев) обмена, предотвращение развития кардиоваскулярных осложнений.

Рекомендуемая литература

- Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота — маркер и/или новый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений? // Рус. мед. журн. 2002. Т. 10. № 10. С. 431–436.
- Мухин Н.А. Подагра — только ли болезнь суставов? // Клин. фармакология и терапия. 1994. № 1. С. 31–33.
- Мухин Н.А., Балкаров И.М., Шоничев Д.Т. и др. Нормирование артериальной гипертензии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек // Тер. архив. 1999. № 6. С. 23–27.
- Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М., 1996.
- Насонова В.А., Барскова В.Г. Подагра в конце XX века // Consilium Medicum. 2002. Т. 4. № 8. http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/02_08/400.shtml
- Alderman M., Cohen H., Madhavan S. et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients // Hypertension. 1999. V. 34. P. 144–150.
- Butler R., Morris A., Belch J. et al. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension // Hypertension. 2000. V. 35. P. 746–751.
- Gardner H., McQueen F. Tophaceous gout of the pubic symphysis: an unusual cause of groin pain // Ann. Rheum. Dis. 2004. V. 63. P. 767–768.
- Johnson R.J., Kivlighn S.D., Kim Y.G. et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease // Amer. J. Kidney Dis. 1999. V. 33. P. 225–348.
- Wannamethee G.S. Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease // Curr. Hypertension Reports. 2001. V. 3. P. 190–196.