

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА ПРИ ПОДАГРЕ

Т.К. Логинова, Н.А. Шостак, А.А. Копелев

*Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова РГМУ, Москва**Контакты:* Александр Александрович Копелев akopelev@mail.ru

В статье рассмотрена взаимосвязь пуринового, липидного и углеводного обменов, которая позволяет рассматривать гиперурикемию как один из триггерных факторов, приводящих к возникновению артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета и др. Представлено клиническое наблюдение, показывающее, что при подагре перечисленные синдромы встречаются чаще, чем в популяции

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, метаболический синдром

HEART LESIONS IN PATIENTS WITH GOUT

Т.К. Loginova, N.A. Shostak, A.A. Kopelev

*Academician A.I. Nesterov Department of facultative therapy of Russian State Medical University, Moscow**Contacts:* Aleksandr Aleksandrovich Kopelev akopelev@mail.ru

The relationship between purine, lipid and carbohydrate metabolisms is reviewed in the article. According to authors, hyperuricemia is one of the triggering factors for development of arterial hypertension, obesity, diabetes etc through impairment of metabolism of purines, lipids and carbohydrates. Clinical case demonstrating the role of above-mentioned syndromes in patients with gout is presented.

Key words: gout, hyperuricemia, metabolic syndrome**Введение**

В настоящее время отмечается трансформация представлений о подагре как о заболевании, обязательным признаком которого являются только типичные поражения суставов [1–6]. Такое определение значительно сужает спектр клинических проявлений, возникающих в результате повреждающего действия гиперурикемии (ГУК).

Взаимосвязь пуринового, липидного и углеводного обменов позволяет рассматривать ГУК как один из триггерных факторов, усугубляющих имеющиеся дефекты липидного и углеводного обменов. Это в конечном итоге приводит к развитию соответствующих клинических синдромов: артериальной гипертензии (АГ), ожирения, сахарного диабета (СД), раннего атеросклероза, хронической почечной недостаточности (ХПН) и др. Клинические наблюдения показывают, что при подагре перечисленные синдромы встречаются чаще, чем в популяции, и нередко являются причиной смерти больных.

История вопроса

Гипотеза о связи уровня мочевой кислоты с сердечно-сосудистыми заболеваниями впервые была опубликована в British Medical Journal в 1886 г. [2, 5, 6]. В 1923 г. Е. Kylin впервые описал синдром, получивший название «гипертензия-гипергликемия-гиперурикемия». В 1966 г. J. Samus называл сочетание у одних

и тех же больных СД, подагры, гиперлипидемии «трех-синдромным метаболизмом». Немецкие исследователи (А. Mehnert, 1968) назвали подобное сочетание «синдромом избытия». В 1988 г. в знаменитой Бантинговской лекции американский ученый G. Reaven, обобщая результаты эпидемиологических и экспериментальных исследований, представил под термином «синдром Х» симптомокомплекс, включавший гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), гипертриглицеридемию, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и АГ, объяснив взаимосвязь указанных нарушений общим патогенетическим механизмом — снижением чувствительности тканей организма к действию инсулина (инсулинорезистентность) и компенсаторной гиперинсулинемией [4, 6]. В 1989 г. N. Kaplan в качестве существенной составляющей синдрома добавил абдоминальное ожирение. С этого момента зазвучал термин «смертельный квартет», объединивший НТГ, ожирение, АГ и гипертриглицеридемию. ГУК фигурирует среди компонентов метаболического синдрома (МС) с 1992 г. (K. Nuth, P. Zimmet, T. Goedel) [5–9]. Сегодня МС рассматривается как совокупность ожирения, инсулинорезистентности, НТГ (вплоть до развития СД), гиперлипидемии, АГ, ГУК, поликистозных яичников, изменений в системе гемостаза, микроальбуминурии, симптома «ночного апноэ». В зависимо-

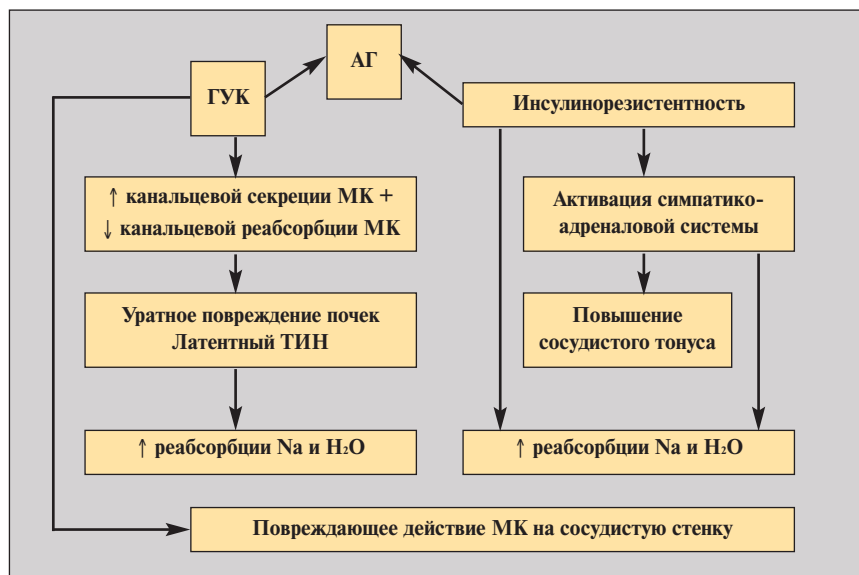
сти от числа составляющих выделяют полную и неполную формы МС: 2–3 компонента свидетельствуют о неполной форме, более 4 вышеуказанных нарушений – о полной форме МС. Однако МС является открытой системой и его возможные новые компоненты до конца не изучены. Установлено, что практически все составляющие МС считаются факторами риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. К наиболее ранним проявлениям МС относят АГ и дислипидемию [1, 4, 6, 8].

По разным данным, АГ и абдоминальное висцеральное ожирение предшествуют развитию острого подагрического артрита (ПА) у преобладающего числа пациентов [1, 6, 9, 10].

Причины развития АГ, ишемической болезни сердца при подагре и ГУК

Вследствие избыточной продукции мочевой кислоты (МК) почки компенсаторно увеличивают выведение уратов с мочой, что может приводить к развитию различных нефропатий, в частности уратного тубулоинтерстициального нефрита (ТИН), который редко диагностируется по причине минимальных его проявлений [3, 4].

Считается, что кристаллы МК, повреждая интерстиций и другие структуры почки, вызывают макрофагальную реакцию. Активированные макрофаги экспрессируют молекулы адгезии и провоспалительных цитокинов (интерлейкины – ИЛ: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли – ФНО- α , трансформирующий фактор роста – ТФР- β и др.), которые в дальнейшем способствуют фибробластному перерождению интерстициальных клеток почек с потерей их синтетической функции. Это проявляется повышением реабсорбции натрия в восходящем отделе петли Генле и ростом чувствительности рецепторов к антидиуретическому гормону. Происходит задержка натрия и воды, увеличение объема циркулирующей крови, общего периферического сопротивления сосудов, активация симпатической нервной системы и, как следствие этих процессов, – развитие АГ. Предполагается также, что уровень ГУК ассоциируется с почечной сосудистой резистентностью и обратно пропорционален почечному кровотоку. Известно, что при подагре и ГУК экскреция альбуминов с мочой служит предвестником нефросклероза. Следовательно, ГУК приводит к прогрессированию АГ, которая, в свою очередь, усугубляет нарушение почечной гемодинамики. Кроме того, развитие АГ у пациентов с ГУК/подагрой может быть обусловлено хро-



Патогенез АГ при МС

нической гиперинсулинемией или инсулинорезистентностью. В результате прямого влияния инсулина на почки также происходит задержка натрия и воды. Помимо этого, стимулируется пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что вызывает изменение артериол, увеличение сосудистого сопротивления и дополнительную активацию симпатической нервной системы [2, 4–6]. Таким образом, ГУК при подагре способствует развитию АГ через механизм повреждения почек, а при МС это влияние усиливается в результате эффектов инсулинорезистентности и гиперинсулинемии (см. рисунок).

Следовательно, ГУК может рассматриваться как один из факторов прогрессирования АГ в отношении МС при подагре.

Выявлена прямая корреляционная связь ГУК с показателями индекса массы тела (ИМТ), уровнями триглицеридов и глюкозы, что в сочетании с АГ повышает риск неблагоприятного прогноза по развитию сердечно-сосудистых осложнений [1, 6, 7].

Отмечается влияние ГУК на прогрессирование атеросклероза. ГУК усиливает оксигенацию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и увеличивает продукцию свободных кислородных радикалов (оксидантный стресс), что может усиливать атеросклеротический процесс. Обсуждается также влияние МК на процессы адгезии и агрегации тромбоцитов, что наряду с другими факторами способствует повышению риска атеротромбоза и, в частности, тромбоза коронарных артерий [11].

Было обнаружено, что в атеросклеротически измененных сосудах уровень МК и ксантиноксида, являющегося генератором свободных радикалов, гораздо выше, чем в неизмененных сосудах. В связи с повреждающим действием ксантиноксида ГУК может быть маркером прогрессирования атеросклероза

и ишемической болезни сердца (ИБС). Выделяют следующие механизмы влияния ГУК на риск развития атеросклероза:

- увеличение перекисного окисления липидов и ЛПНП;
- повышение адгезии и агрегации тромбоцитов;
- усиление выработки цитокинов (ФНО- α — маркер неспецифического воспаления);
- повреждающее действие МК и ксантиноксида на эндотелий;
- усиление выработки оксида азота (NO) и других активных форм кислорода, которые являются индукторами апоптоза компонентов атеросклеротической бляшки.

Установлено, что у пациентов с подагрой определяются высокие значения суммарного коронарного риска — СКР (20%), причем значения СКР коррелируют с показателями, характеризующими тяжесть ПА: длительность болезни, количество пораженных суставов [1, 5].

Клиническая картина

Уже в ранний период развития подагры (при длительности заболевания от 2 мес до 2 лет) у 42,5% обследованных выявляется полная форма МС, включающая 4 признака и более (инсулинорезистентность, АГ, дислипидемия, абдоминально-висцеральное ожирение), неполная форма МС (менее 4 признаков) — у 38,2% [1, 2, 5, 6].

В разные сроки до возникновения первого приступа острого ПА (от полугода до 7 лет) у преобладающего большинства пациентов (78%) регистрируются различные сердечно-сосудистые нарушения: АГ (73,2% пациентов), абдоминальное ожирение (52,4%), ИБС (51,2%). Чаще всего у одного и того же пациента отмечалось сочетание нескольких метаболических нарушений: АГ, абдоминальное ожирение, дислипидемия и ИБС [1, 5–9].

АГ возникает в среднем за 4,5 года (от 0,5 года до 7 лет) до начала первого приступа ПА у пациентов преимущественно 40–59 лет. Чаще отмечается II степень АГ с наличием категории риска от 1 до 4 (по классификации ВОЗ/МОАГ, 1999; ДАГ-1, 2000).

Между уровнями ГУК и артериального давления (АД) выявлена прямая корреляционная зависимость: с систолическим АД (САД) $r=0,36$; с диастолическим АД (ДАД) $r=0,32$. Однако большинство авторов отмечают, что при подагре более значительно повышаются показатели ДАД и среднего АД. У больных с ГУК чаще отмечают гипертрофию левого желудочка и изменения сосудов сетчатки, чем у пациентов с АГ и нормальным содержанием МК [1, 5–7].

Было показано, что при ГУК и АГ повышение уровня МК крови на 1 мг/дл увеличивает частоту сердечно-сосудистых заболеваний на 10%. Это равноценно повышению САД на 10 мм рт. ст. или повышению уровня холестерина на 20 мг/дл [1, 5, 9].

В развитии сердечно-сосудистых нарушений при подагре важную роль играет инсулинорезистентность, которая лежит в основе МС. Уже в ранний период развития ПА выявлены повышенные значения клинических маркеров инсулинорезистентности. Инсулинорезистентность при подагре имеет первичное, генетически обусловленное происхождение и, кроме того, усиливается на фоне ожирения. Считается, что повышение уровня МК с развитием подагры и гиперинсулинемии обусловлено способностью инсулина замедлять клиренс МК в проксимальных канальцах почек [1, 2, 6, 7].

Абдоминальное ожирение, выявленное у 52,4% пациентов, возникало в среднем за 3 года до появления подагры и в большинстве случаев сочеталось с АГ [1, 2, 7].

Была установлена довольно высокая частота развития ИБС при подагре. Причем у пациентов с более тяжелой формой подагры чаще возникали крупноочаговые инфаркты миокарда, различные виды нарушения ритма сердечной деятельности, прогрессирующая хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Дисфункция эндотелия, отражающая риск развития атеросклероза, наблюдается у 45% больных подагрой в возрасте до 55 лет, причем нарушение функции эндотелия достоверно связано с увеличением суммарного коронарного риска [1, 6–8].

По данным электрокардиографии (ЭКГ) признаки гипертрофии левого желудочка выявляются у 64,5% пациентов в ранний период подагры. Нередко регистрируются различные виды нарушений ритма сердечных сокращений, в том числе мерцательная аритмия, а также рубцовые изменения миокарда [1, 2, 6].

У большинства больных с подагрой при эхокардиографии (ЭхоКГ) обнаруживают увеличение размеров левого желудочка, левого предсердия, нередко дилатацию корня аорты, иногда с утолщением створок. Кроме того, может определяться утолщение стенки левого желудочка и межпредсердной перегородки и левого желудочка, а также снижение сократимости миокарда левого желудочка [1, 6, 7]. Приводим клиническое наблюдение.

Больной А., 58 лет, поступил в клинику с жалобами на отеки бедер, голеней, стоп, одышку при незначительной физической нагрузке, боли в правом локтевом и левом коленном суставах.

Анамнез заболевания: с 40 лет страдает гипертонической болезнью с максимальным АД 200/100 мм рт. ст., регулярной терапии не получал. В июне 1996 г. перенес острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в вертебробазилярной системе. С 2001 г. появились перебои в работе сердца, диагностировалась суправентрикулярная экстрасистолия. В 1997 г. после избыточного употребления мясных продуктов отмечались эпизоды ознобов, появления мочи бурого цвета. В 2001 г. были выявлены конкременты в почках, по

данным ультразвукового исследования. С 2003 г. стали возникать приступы острого артрита первых плюсне-фаланговых суставов стоп, диагностирована подагра, нерегулярно принимал аллопуринол в дозе 100–300 мг/сут. В 2006 г. вновь появились перебои в работе сердца, на ЭКГ был зафиксирован пароксизм фибрилляции предсердий, был назначен кордарон в дозе 400 мг/сут, дигоксин — 0,25 мг/сут. Ухудшение состояния с октября 2007 г., когда увеличились отеки нижних конечностей, одышка, нестабильность АД с периодическим его повышением до 240/120 мм рт. ст.

Состояние при поступлении — средней тяжести. Повышенного питания, ИМТ — 37,8. Гиперемия лица. Трофические изменения кожи голеней. Массивные отеки голеней, бедер, стоп. В легких дыхание ослабленное везикулярное, влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах. Частота дыхательных движений — 18 в минуту. Границы сердца расширены влево на 1,5 см. Тоны сердца приглушены, ритм неправильный. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 80 в минуту. АД — 125/70 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме, мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень выступает на 3 см из-под реберной дуги.

Местный статус: экссудативно-пролиферативные изменения в пястно-фаланговых суставах II и III пальцев правой кисти, «подагрическая стопа» справа, тофусы в области правого локтевого сустава, ушных раковин.

Данные обследования

Общий анализ крови (03.04.2008): гемоглобин — 150 г/л; эритроциты — $5,0 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель — 0,9, тромбоциты — $265 \times 10^9/л$, лейкоциты — $5,5 \times 10^9/л$, нейтрофилы: палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 64%, эозинофилы — 0, лимфоциты — 26%, моноциты — 9%, скорость оседания эритроцитов — 10 мм/ч.

Общий анализ мочи: относительная плотность — 1017, реакция — кислая, белок — 0,033 г/л, глюкоза — отсутствует, лейкоциты — 1–2, эритроциты — 40–50, соли — отсутствуют, цилиндры — отсутствуют.

Биохимический анализ крови: общий белок — 75,0 г/л, мочевины — 9,3 ммоль/л, креатинин — 0,156 ммоль/л, билирубин — 3,4–7,7–22,7 мкмоль/л, холестерин — 5,2 ммоль/л, калий — 4,1 ммоль/л, натрий — 145 ммоль/л, железо — 17,0 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза — 19 ЕД/л, аспарагинаминотрансфераза — 29 ЕД/л, щелочная фосфатаза — 236 ЕД/л, α -амилаза — 230 ЕД/л, глюкоза — 4,2 ммоль/л, МК — 0,73 моль/л.

Прочие лабораторные исследования: ВИЧ, HBsAg, RW, HCV от 03.04.08 — отрицательно.

Показатель простатспецифического антигена от 04.04.08 — 1,50, от 07.04.08 — 2,3 нг/мл.

Лучевая диагностика: при рентгенографии грудной клетки — в легких эмфизема, в нижнем отделе — пневмосклероз; выраженный застой в малом круге кровообра-

щения, большие справа; широкие инфильтрированные застойные корни, большие справа; диафрагма подвижна, синусы свободны, сердце расширено в поперечнике вправо и влево, дуги сглажены, широкая аорта.

ЭКГ от 03.04.08: QRS — 0,12", QRST — 0,40". ЧСС 110–51 в минуту, мерцание предсердий, аритмия желудочков, внутрижелудочковая блокада, одиночная и парная желудочковая экстрасистолия (ЖЭС), изменения миокарда левого желудочка; в динамике ЖЭС не регистрируются, без отрицательных изменений.

ЭхоКГ: гипокинезия базального, среднего сегментов левого желудочка, снижение сократительной способности.

Диагноз: подагра, тофусная форма, хронический ПА. Подагрическая нефропатия. ХПН II степени. ИБС, постоянная форма мерцательной аритмии. АГ III степени, риск 4. ХСН IIБ стадии (III ФК по NYHA). Ожирение III степени.

Данный клинический пример демонстрирует развитие ПА на фоне АГ, осложненной повторными нарушениями мозгового кровообращения, ИБС с изменением ритма, абдоминального ожирения, т.е. полной формы МС. При этом отмечается тяжелое течение подагры и развитие целого ряда сердечно-сосудистых осложнений: ОНМК, мерцательной аритмии, прогрессирующей ХСН, а также подагрической нефропатии и ХПН.

Установлено, что степень выраженности МС (сумма составляющих его компонентов: АГ, ИБС, ожирение и др.) и степень семейной предрасположенности к заболеваниям, входящим в состав МС, имеют сильную корреляционную связь с семейной предрасположенностью к подагре, длительностью заболевания, а также уровнем урикемии, гликемии и изменениями на ЭКГ.

Таким образом, возникновение и течение подагры даже при небольшой длительности усугубляют проявления МС. Имеется выраженное взаимное влияние метаболических нарушений и подагры.

Исходя из вышеизложенного, можно предложить следующую схему обследования пациента с подозрением на подагру:

- осмотр, включая оценку суставного статуса, измерение АД;
- антропометрические измерения (рост, масса тела, окружность талии и бедер, их соотношение);
- социальный анамнез (особенности питания и образа жизни);
- выявление семейной предрасположенности к ПА, АГ, ожирению, СД, ИБС;
- определение биохимических показателей: уровня МК крови, глюкозы крови натощак, С-пептида, исследование липидного профиля (уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПВП);
- проведение ЭКГ, ЭхоКГ.

Лечение

Цель лечения пациентов с ПА и сердечно-сосудистой патологией — максимальное снижение общего риска развития сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности [1–9].

Немедикаментозные методы

В диете необходимо ограничивать потребление продуктов, содержащих пурины, а также животные жиры и поваренную соль. Как известно, к продуктам, способствующим синтезу экзогенных пуринов, относят: мясо, бобовые, напитки, содержащие кофеин. Необходимо исключить из рациона пиво и красное вино. В то же время потребление жира должно быть уменьшено до 25–30% суточной нормы калорий (уменьшение потребления насыщенных жиров до 8–10% общего количества жира, полиненасыщенных — менее 10%, моновенасыщенных — 15% нормы потребления жира), холестерина — до 250 мг/сут. Следует ограничить потребление быстроусвояемых углеводов, в рацион необходимо включать большое количество пищевых волокон. Рекомендованы отказ от курения и увеличение физической активности [1–7].

Медикаментозная терапия

Как известно, для контроля уровня МК, являющейся фактором риска прогрессирования не только подагры, но и атеросклероза сосудов, основным препаратом является ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол. Суточная доза аллопуринола составляет от 100 до 300 мг в зависимости от

показателей уровня МК в крови и моче, а также клиренса уратов [2, 5].

Пациентам с выраженной дислипидемией, не корригирующейся диетотерапией, назначаются гиполипидемические препараты: статины (ловастатин, симвастатин, правастатин) или фибраты. Решение о медикаментозном лечении дислипидемии базируется как на показателях уровня липидов после соблюдения гиполипидемической диеты не менее 36 мес, так и на данных определения суммарной степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений в течение 10 последующих лет [1, 2, 6].

Следует с осторожностью относиться к терапии диуретиками, назначаемой обычно для лечения ХСН. Применение тиазидовых и петлевых диуретиков может привести к повышению уровня триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, а также МК. Известно также ГУК-действие низких доз ацетилсалициловой кислоты, поэтому при назначении антиагрегантов аспирин необходимо заменять другими препаратами (тиклопидин, клопидогрел) [2, 5].

Выявлено, что β -блокаторы, особенно неселективные, способствуют увеличению уровня триглицеридов, могут усугублять инсулинорезистентность, дислипидемию и вызывать снижение уровня ЛПВП. В связи с этим при сочетании подагры с сердечно-сосудистыми нарушениями, входящими в состав МС, предпочтительно применение ингибиторов АПФ, ингибиторов рецепторов к ангиотензину II и блокаторов кальциевых каналов [12].

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Логинова Т.К., Шостак Н.А., Поскребышева А.С. Порочный круг — гиперурикемия, подагра и сердечно-сосудистые заболевания. Врач 2004;(4):10–1.
2. Логинова Т.К., Шостак Н.А. Эволюция представлений о подагре. Клин геронтол 2005;(4):22–6.
3. Мухин Н.А. Многоликая подагра. Врач 1999;(5):4–11.
4. Мухин Н.А. Подагра — только ли болезнь суставов? Клин фармакол тер 1994;(1):31–3.
5. Насонова В.А., Барскова В.Г. Подагра в конце XX века. Consilium medicum 2002;8(4):4–6.
6. Шостак Н.А., Логинова Т.К., Хоменко В.В., Клименко А.А. Подагра и метаболический синдром. Лечебное дело 2005;(4):3–7.
7. Fam A.G. Gout, diet and the insulin resistance syndrome. J Rheumatol 2002(7):1350–5.
8. Johnson R.J., Kang D.H., Feig D. et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension 2003;41:1183–99.
9. Niskanen L.K., Laaksonen D.E., Nyyssönen K. et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. Arch Intern Med 2004;164(14):1546–51.
10. Janssens H., Lisdonk E., Bor H. et al. Gout, just a nasty event or a cardiovascular signal. A study from primary care. Fam Pract 2003;20(4):413–6.
11. Hink H.U., Santanam N., Dikalov S. et al. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:1402–8.
12. Шостак Н.А., Аничков Д.А. Рациональный выбор антигипертензивного препарата у больных метаболическим синдромом в сочетании с гиперурикемией или подагрой. Клинист 2006;(1):39–43.