

Поражение почек при нарушении пуринового обмена (подагре)

Доцент Н.Б. Гордовская

Кафедра нефрологии и гемодиализа ИПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Распространенность нарушения обмена мочевой кислоты в популяции

- **Гиперурикемия** регистрируется у 6 -12% населения (во Франции -17%)
- **Гиперурикозурия** - у 19%
(Мухин Н.А., Балкаров И.М., 1992)
- **Частота подагры** четко не определена - 0,06 – 1,0% (не менее 1 – 4% взрослых мужчин)
Частота подагрического артрита колеблется от 5 до 50 на 1000 мужчин

Гиперурикемия ассоциирована с

- артериальной гипертензией
- дислипидемией
- сахарным диабетом
- инсулинорезистентностью
- ожирением
- сердечно-сосудистыми заболеваниями
- поражением почек

Барскова В.Г. и др., 2006, Fang J., Alderman M., 2000,
Krishnan E. et al., 2006, Jiunn-Horng Chen et al., 2009

МОЧЕВАЯ КИСЛОТА —

конечный продукт пуринового обмена

(находится в крови в виде мононатриевого урата)

Смешанный уратный пул в организме ≈ 1000 мг

(синтез de novo ≈ 600 мг, поступление с пищей ≈ 400 мг)

Уриколизис в кишечнике — $1/3$ (200 мг/сут)

Экскреция с мочой (урикозурия) — $2/3$

(400-600 мг/сут)

ОБРАБОТКА В ПОЧКАХ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В НОРМЕ



J. Freitag, K. Hruska, 1987

Транспортеры уратов

Белки –переносчики мочевой кислоты:

- **URATI** – органический анионный транспортер (SLC22A семьи). Находится в апикальной мембране проксимальных канальцев.

У японцев с **идиопатической гипоурикемией** (в плазме Ас. Ur. < 1 мг/дл) найдены мутации данного транспортера

- **OATI**(SLC22A6) и **OAT3** (SLC22A8)- способствуют выведению уратов с мочой
- **OAT4** (SLC22A11) – участвует в процессах реабсорбции уратов; его активность зависит от мочегонных препаратов (в частности от

В нормальном состоянии процессы образования и выведения мочевой кислоты уравновешены между собой

НОРМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

2,5 – 6,5 мг/дл (в среднем 4,0 мг/дл)

- У мужчин: < 420 мкмоль/л (< 7 мг/дл)
- У женщин: < 360 мкмоль/л (< 6 мг/дл)

1 мг/дл = 59,48 мкмоль/л

Cameron J.,Moro F.,Simmonds H. Uric acid and kidney:
Oxford Medical;1998, 1157-1173

Согласно рекомендации Европейской антиревматической лиги по диагностике подагры (2006 г.) предполагается считать **гиперурикемией** уровень мочевой кислоты **> 360 мкмоль (6 мг/дл)** – концентрация, при которой ураты **не растворяются** в жидкостных структурах человеческого организма

Барскова В.Г. Совр. Ревмат 2007;1:10-12

Лабораторные критерии нарушения обмена мочевой кислоты

Гиперурикемия:	Гиперурикозурия:
мочевая кислота крови	экскреция мочевой кислоты
> 360 мкмоль/л (6 мг/дл)	> 800 мг/сут (4.8 ммоль/сут)

Новые российские и международные рекомендации по диагностике и лечению подагры. МС Елисеев Научн -практ. ревматология 2014; 52(2): 141-6 и Ann Rheum Dis 2014; 73 (2): 328-35

Если **причины**, лежащие в основе нарушения обмена мочевой кислоты **не ликвидируются**, то происходит дальнейшее избыточное её накопление в организме до **5 000 - 10 000 мг**, затем и до **30 000 мг и более** вместо нормального ориентировочно равного **1000 мг**

Причины гиперурикемии

- Увеличенный биосинтез мочевой кислоты
- Почечные механизмы:
 - увеличение реабсорбции
 - снижение секреции
 - потеря почечной массы

Генетические ферментативные дефекты, приводящие к гиперпродукции пуринов

- Дефицит гипоксантин – гуанин - фосфорибозилтрансферазы (синдром Леша-Нихена)
- Повышение активности фосфорибозилпирофосфат- синтетазы
- Дефицит глюкозо-6-фосфатазы (гликогеноз 1-го типа) (синдром Гирке)
- Нарушение обмена аминокислот (цистинурия, синдром Менкеса — болезнь кленового сиропа) и др.

Частота нарушения пуринового обмена у лиц **с отягощенным семейным** анамнезом (119 молодых пробандов из 41 семьи) составляет **39,5%**.

Высокий риск развития уратной нефропатии (**55,3%**) имеют лица (чаще мужчины 5:1) с наследственным нарушением пуринового обмена , особенно по материнской и отцовской линиям **одновременно**

Лебедева М.В., 1998

Ситуации, при которых возникают гиперурикемия или гиперурикозурия

- Социально-экономические факторы
- Отягощенный наследственный анамнез
- Воздействующие профессиональные факторы (свинец, кадмий)
- Прием лекарственных препаратов
- Заболевания, сопровождающиеся нарушением обмена мочевой кислоты

Факторы риска хронической свинцовой интоксикации

- - горнодобывающей промышленности
- - металлообрабатывающей
- - типографическом производстве
- - гончарных, малярных работах
- - выплавке руды
- - паяльных работах и др.
- по МКБ свинцовая подагра M10. 1

Особенности образа жизни

- Религиозные, семейные традиции питания
- Изменение массы тела (в первую очередь – ожирение)
- Уровень физической активности
- Злоупотребление алкоголем (вино, пиво)
- Регулярное употребление сладких безалкогольных напитков (за счет фруктозы)
- Посещение сауны или бани
- Частый неоправданный прием симптоматических лекарственных средств (мочегонные, анальгетики)

Гиперурикемия при заболеваниях почек

- ХПН (резко нарушена почечная элиминация мочевой кислоты)
- Поликистоз
- Анальгетическая нефропатия
- Рак почки
- Гидронефроз
- МКБ и др.

Причины гиперурикемии

Онкологические и гематологические заболевания:

- полицитемия (болезнь Вакеза), в т.ч. вторичная (адаптационная, при легочной недостаточности, плетора)
- парапротеинемические гемобластозы (ММ, макроглобулинемия Вальденштрема; лимфомы и др.)
- злокачественные опухоли
- хронические гемолитические анемии
- пернициозная анемия и др.

Смешанная группа болезней

- Псориаз (быстрое обновление эпидермальных клеток)
- Саркоидоз
- Гипотиреоз
- Артериальная гипертензия
- Метаболический синдром
- Ожирение (абдоминальном и ягодично-бедренном типах)
- Алкогольная болезнь

Лекарственно-индуцированная гиперурикемия

- Тиазидовые и петлевые диуретики
- Аспирин в низких дозах
- НПВС (большие дозы могут вызвать анальгетическое поражение почек)
- Цитостатики в т.ч. циклоспорин
- Бета-блокаторы
- Витамин В12
- Этамбутол, рифампицин
- Антикоагулянты
- Кофеин

Диуретики в развитии гиперурикемии у лиц с АГ (n = 280) (клиника им. Е.М. Тареева)

	Прием диуретиков n= 142	Без диуретиков n = 138
Гиперурикемия > 7 мг/дл	98 (69%)	32 (23%)
Отягощенная наследственность по подагре или нарушению обмена мочевой кислоты	в 87%	

В **группы риска** развития суставной подагры при назначении тиазидовых диуретиков входят лица:

- с абдоминальным ожирением
- метаболическим синдромом
- со стойким снижением СКФ (ХБП)
- женщины в мено- и постменопаузе

Потребность в противовоспалительной терапии снижается (примерно в 2 раза) при дозе гидрохлортиазида < 25 мг/сут

Повышенное образование мочевой кислоты:

- наследственные ферментные дефекты
- болезни, ведущие к гиперпродукции пуринов
- повышение катаболизма (алкоголизм, гипоксия, чрезмерные физические нагрузки)
- лекарства

Снижение почечного клиренса уратов:

- Врожденные дефекты канальцевых функций
- Болезни, ведущие к снижению клиренса уратов (ПН, гиперпаратиреоз, синдром Барттера, эклампсия, дегидратация, ацидоз и т.д.)
- Связанные с лекарствами и диетой

Механизмы повреждающего действия мочевой кислоты

- Кристалл-индуцируемый воспалительный ответ
- Внутриклеточный оксидативный стресс
- Нарушение биодоступности NO
- Активация РААС
- Дезадаптация иммунно-воспалительного ответа
- Инсулинорезистентность

Choo J., Terkeltaub Curr Rheumatol. Rep 2009; 11: 135-140

Проявления патологии при выявлении повышенного пула мочевой кислоты

- Суставной синдром (**подагра**)
- Синдром артериальной гипертензии
- Метаболический синдром
- **Поражение почек**
- Кристаллизация уратов в тканях (тофусы)
- Атопия («артритизм»)

ПОДАГРА — хроническое заболевание, для которого характерны:

- **атаки острого артрита** с кристаллами моноурата натрия в синовиальной жидкости
- развитие преимущественно в области суставов подагрических узелков (**тофусов**)
- **повышение уровня мочевой кислоты** в сыворотке крови
- **поражение почек**

Wyngarden J.B., Kelley W.N. «Gout and hyperuricemia» 1987

Эпидемиологические закономерности

- Страдают преимущественно мужчины 40 - 50 лет (соотношение м/ж 7:1; 9:1)
- Женщины заболевают чаще в постменопаузальный период в связи с прекращением урикозурического действия эстрогенов.
- Отмечается значительное увеличение случаев подагры (в том числе у женщин) в связи с:
 - увеличением продолжительности жизни
 - **алкоголизацией и перееданием**, гиподинамией
 - широким применением диуретиков (для лечения АГ, у женщин для снижения веса)
- Крайне редко у подростков и молодых людей

В.А. Насонова, 2003

Гиперурикемия и суставная подагра
– четкий маркер злоупотребления
алкоголем у женщин

Bhole V. et al., 2010

...подагрой часто заболевают и
женщины, соперничающие с
мужчинами в приверженности
излишествам...женщины и
полунощничают, и пьют столько же...

Л.А. Сенека «Овине и пьянстве» 4 г.до н.э.

При превышении уровня мочевой кислоты в сыворотке крови

> 360 мкмоль/л отмечают рост развития подагры:

- **4-х** кратный - у мужчин
- **17** – кратный - у женщин

Патогномоничными для подагры являются два симптома:

- Острый подагрический приступ
(рецидивирующие атаки острого артрита)
- Образование тофусов — (депозиты кристаллов моноурата натрия) — в тканях (подкожных, внутрикостных, почечных)

Тофусы – («пористый ломкий камень»), образуются как правило через 5 и > лет от начала подагры при высоком неконтролируемом уровне гиперурикемии

Локализация: ушные раковины, локти, пальцы кистей рук, разгибательные поверхности предплечий, бедра, голени, стопы, лоб, область хрящевой перегородки носа.

Возможно истончение кожи над тофусом с образованием свищей и спонтанным выделением содержимого в виде пастообразной белой массы



- 1776 г. – Карлом Шелле – открыта мочева́я кислота в составе мочи
- 1658 г.- Сиденгем (Sidenham) – описал клиническую картину подагры
- 1859 г. – Гарро (Garrod) – обнаружил связь между мочево́й кислотой в крови и клиникой подагры

Со времени открытия Гарро во всех теориях подагры мочева́я кислота занимает центральное место

"...Жертва отправляется в постель и ложиться спать в полном здравии... Но около 2 часов ночи просыпается **от боли в большом пальце ноги**...Вскоре появляется чувство холода, озноба... Спустя некоторое время **боль достигает предела... Она как-будто скручивает и разрывает связки, то кусает и грызет кости точно собака**... Пытка продолжается всю ночь... Облегчение наконец наступает, но лишь к следующему утру»

Томас Сиденгем «Трактат о подагре и водянке» 1683 г.

Острый приступ

Острый подагрический приступ характеризуется:

- внезапностью возникновения
- жестокой болью
- отечной припухлостью мягких тканей в окружности больного сустава
- багровой окраской покровов и набуханием близлежащих вен с последующим шелушением кожи

Острый подагрический артрит



Провокационные факторы атаки острого подагрического артрита

- Прием алкоголя и переедание
- Обострение сопутствующих заболеваний
- Травма, переохлаждение
- Хирургические процедуры
- Лекарственные препараты (чаще всего диуретики)

«классический островоспалительный артрит sub contu galli (dolor, rubor, tumor, functio laese) – хороший пример асептического воспаления, которое хирурги – и современные, как правило, диагностируют как рожу или флегмону»

Е.М. Тареев

(текст конспекта лекции о подагре)

Сроки установления диагноза подагры у 184 пациентов

При первом обраще- нии .	< 1 года	1-3 года	3-5 лет	5-10 лет	> 10 лет
6 (3,2%)	18 (9,7%)	26 (14,1%)	68 (36,9%)	54 (29,3%)	12 (6,5%)

Клинический диагноз подагры при типичных проявлениях подагры (интермиттирующее воспаление 1-го плюснефалангового сустава и гиперурикемия) **достаточно вероятен**, но не является определенным

Определенный диагноз подагры – при выявлении кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или в содержимом тофуса (общепризнанный «золотой стандарт» диагностики подагры)

У каждого больного подагрой в среднем диагностируется **до 5 различных сопутствующих заболеваний**, прежде всего метаболических нарушений:

- артериальная гипертония
- сахарный диабет
- абдоминальное ожирение
- дислипидемия
- атеросклероз

Характерен общий вид подагрика
(так называемый **habitus apoplecticus**):

тучное дородное тело, широкая грудная клетка,
короткая толстая шея, румяное лицо с налитыми,
блестящими глазами, **сопящее дыхание**.

Страдает одышкой, иногда припадками астмы и
грудной жабы, эмфиземой, приливами к голове,
мигренями, невралгиями, диспептическими
расстройствами, геморроем, гиперемией и **ожирением
печени**, брюшным полнокровием, **почечными камнями**,
экземой, аспе, крапивницей...иногда сахар в моче,
сахарное мочеизнурение...

Проф. К.А. Буйневич , «Внутренние болезни», 1916 г.

Частота АГ у больных подагрой колеблется от 36 до 41%, а в сочетании с метаболическим синдромом увеличивается до 72%

... закупорка уратами мочевых путей, в том числе проксимальных канальцев, петли Генле, дает как местные явления стаза мочи и атрофию канальцевого эпителия, так и общие - артериальную гипертензию.

Е.М. Тареев, 1958

Экспериментальные и клинические исследования показали, что гиперурикемия связана с артериальной гипертонией, системным воспалением и сердечно-сосудистой болезнью посредством эндотелиальной дисфункции и сосудистым ремоделированием

R

Johnson, 2005

АГ возникает в среднем за 4,5 года
(от 0,5 до 7 лет) до начала первого
приступа подагры у пациентов
преимущественно 40 – 59 лет

Т.К. Логинова и соавт., 2008

Установлено, что **риск развития подагры**, независимо от пола прямо коррелирует с **ожирением**

Снижение массы тела более чем на **4,5 кг** приводит к уменьшению риска развития подагры на **30%**

(Данные проспективного исследования Health Professionals Follow-up Study, полученные в результате 12-летнего наблюдения)

F.B. Hu et al., 1999

Современное определение подагры

Подагра - системное тофусное заболевание, развивающееся **в связи с воспалением в месте отложения кристаллов моноурата натрия** у лиц с гиперурикемией, обусловленное внешнесредовыми и/или генетическими факторами

Насонова В.А., 2004

«скрытая, химическая подагра
(у 9/10 больных) – гиперурикемия,
предболезнь, но хорошо в
индивидуальной медицинской
карточке (диспансерно) отметить...»

Е.М. Тареев, 1958 г.

У больного подагрой
« внутренние органы так повреждены от
присутствия болезненного фактора в них,
что органы выделения более не
выполняют своей функции, и смерть
избавляет больного от его страданий»

Томас Сиденгем «Трактат о подагре
и водянке» 1683 г.

Уратная нефропатия –

форма хронического почечного поражения, вызванная отложением солей кристаллов урата натрия в медуллярном интерстиции с развитием тубулоинтерстициального воспаления, ведущего к интерстициальному фиброзу и хронической почечной недостаточности

При посмертном исследовании 200 лиц, страдавших подагрой, почти во всех случаях были выявлены в интерстиции почек кристаллы моноурата натрия

«Почки при подагре» J.H. Talbott, K.H. Terplan, 1960

Комплекс нарушений при уратной нефропатии

- Выраженный артериолосклероз
- Гломерулосклероз
- Интерстициальный фиброз
- Присутствие кристаллов уратов в наружной части мозгового вещества почек

Soltani Z. Et al. Curr hypertens Rep
2013; 15: 175-181

Варианты уратной нефропатии

- Острая мочекислая нефропатия (ОМН)
- Уратный нефролитиаз
- Хронический тубулоинтерстициальный нефрит
- Нефросклероз

Стадии уратной нефропатии

- Гиперурикозурическая
- Гиперурикозурическая + гиперурикемия
- Гиперурикемическая

Клинические проявления на стадии гиперурикозурии

- Бессимптомная гиперурикозурия
 - Гиперурикозурическая нефропатия латентного течения:
 - Непостоянная уратная кристаллурия
 - Персистирующая микрогематурия
 - Редкие эпизоды ОМН в виде кратковременных дизурических проявлений – «бурая моча», АГ, ОПН
 - Повышение активности канальцевого фермента НАГ (N-ацетил - β -D- глюкозаминидаза) > 5 ЕД/л
 - Микроальбуминурия > 30 мг/сут
- Нефролитиз - «немые» камни

Острая мочекислая блокада

Остро возникшее повышение мочево́й кислоты приводящее к выделению мочево́й кислоты в нерастворенной форме — **кетоформе**, что может вызвать **окклюзию мочево́х путей** и проявиться **острым ухудшением функции почек** с олиго- или анурией, резким и труднокупируемым подъемом АД.

При разрешении ОПН наблюдают полиурию, повышение экскреции мочево́й кислоты с мочой

ОМН при синдроме лизиса опухоли (СЛО)

При СЛО происходит разрушение быстро пролиферирующих опухолевых клеток с выходом в кровотоки большого количества нуклеиновых кислот, что резко увеличивает образование мочевой кислоты (МК)

При сопутствующем лактатацидозе (рН мочи $<5,0-5,4$) МК полностью переходит в нерастворимую форму (кетоформу)

Данный обструктивный механизм является ведущим в развитии ОМН с ОПН

Нередко диагностика острой мочекислрой нефропатии (ОМН) осуществляется лишь на основании целенаправленного изучения анамнеза заболевания или в процессе диспансерного наблюдения за пациентом

Б-ой П.И.В., 20 лет

	1991		1994		1995		1996
Дизурия	«бурая»		«бурая»		«бурая»		
Олигурия	моча		моча		моча		
АД, мм рт. ст.	140/90	120/80	160/100	130/85	160/100	150/90	
Мочевая к-та							
кровь, мг/дл	6,2	8,7	7,0	8,5	7,3	8,7	8,0
моча, мг/сут	1750	Кристаллы уратов	1100	Кристаллы уратов	900	Кристаллы уратов	600
Диагноз	Острая уратная тубулярная обструкция		Хронический уратный тубуло-интерстициальный нефрит			АГ	

Больной Б., 16 лет, учащийся

	XII 1994	III 1995	IV 1996
Острые боли в животе			
Олигурия, бурая моча			
Креатинин крови, мг/дл	1,8	0,7	0,8
Урикемия, мг/дл	8,0	6,0	6,6
Урикозурия, мг/сут		1660	1330
АД	160/90	130/80	140/90
МАУ, мг/сут		35,9	28,7
НАГ, ед/л		2N	1,5N

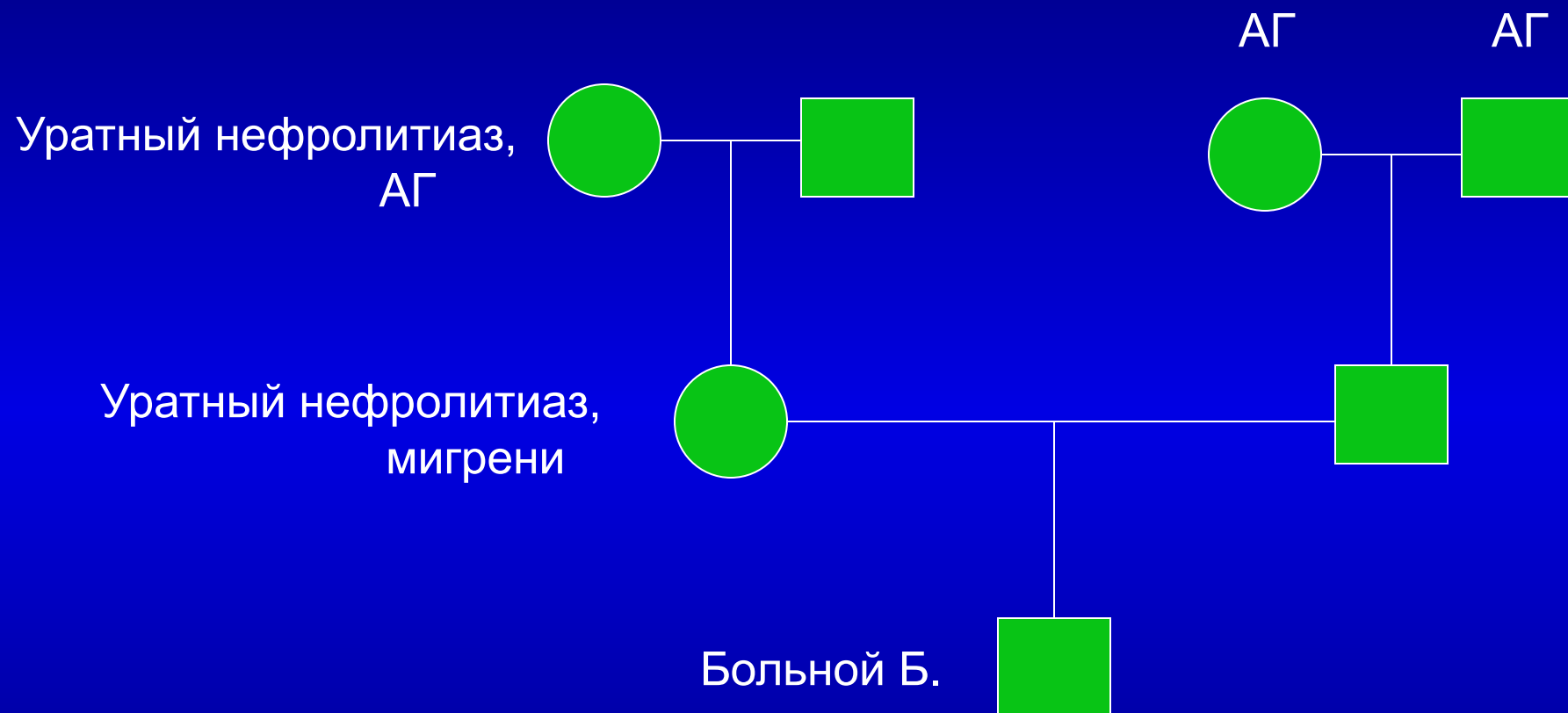
Диагнозы

аппендицит?

Урикозурическая
нефропатия ?

ОМН

Схема родословной больного Б., 16 лет



Уратный нефролитиаз

Уратный нефролитиаз встречается с частотой:

- от 5 -10% в европейской популяции и США
- в 40% и более – в странах с жарким климатом

Риск развития нефролитиаза достигает 50% при экскреции МК до уровня >1100 мг/сут

Shekarriz B., Stoller M.L. J.Urol.-2002; 168:1307

Для формирования кристаллов мочевой кислоты и последующего образования камня необходимо **сочетание 3-х КОМПОНЕНТОВ:**

- кислой реакции мочи
- небольшого объема мочи
- высокой концентрации мочевой кислоты в моче

Моча с «**кирпичным отстоем**» (Г.А. Захарьин) – прямая связь с нефролитиазом:

экскреция Ас.Ur. 800 мг/сут – 15%
1000 мг/сут – 40%

На гиперурикозурической стадии плотность мочи может достигать 1030 и более

Факторы, способствующие кристаллизации

- Употребление алкоголя
- Питание, богатое пуринами и жирами
- Голодание (или быстрая потеря веса)
- Эмоциональный стресс; травма
- **Начало терапии** (аллопуринол, урикозурические средства), повышающее уровень мочевой кислоты в крови ввиду мобилизации ее из депо
- Острые инфекции
- Хирургические вмешательства (особенно в первые несколько суток)
- Острая кровопотеря или переливание крови и др.

В педиатрической практике, даже у новорожденных, регистрируется возможность кристаллизации мочевой кислоты в мочевыводящих путях, так называемый «уратный инфаркт почек», который проявляется бурой мочой и кристаллами мочевой кислоты на пеленках

Матвеев М.П., Коровина Н.А., 1972

Уратный нефролитиаз (10-20%)

- Двустороннее поражение (как правило)
- Частые рецидивы камнеобразования (иногда коралловидным нефролитиазом)
- Чаще (чем при других видах МКБ) почечная колика, самостоятельное отхождение конкрементов
- Макрогематурия (в т.ч. безболевая)
- Бактериурия крайне редко
- Рентгенонегативность конкрементов
- Визуализируются УЗИ –исследованием

Пытель Ю.А., Уратный нефролитиаз, 1995

Принципы диагностики уратного нефролитиаза

- УЗИ почек
- Отсутствие тени камня на обзорном снимке
- Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови
- Величина суточной экскреции мочевой кислоты с мочой
- pH мочи (постоянно кислая)

Принципы лечения уратного нефролитиаза

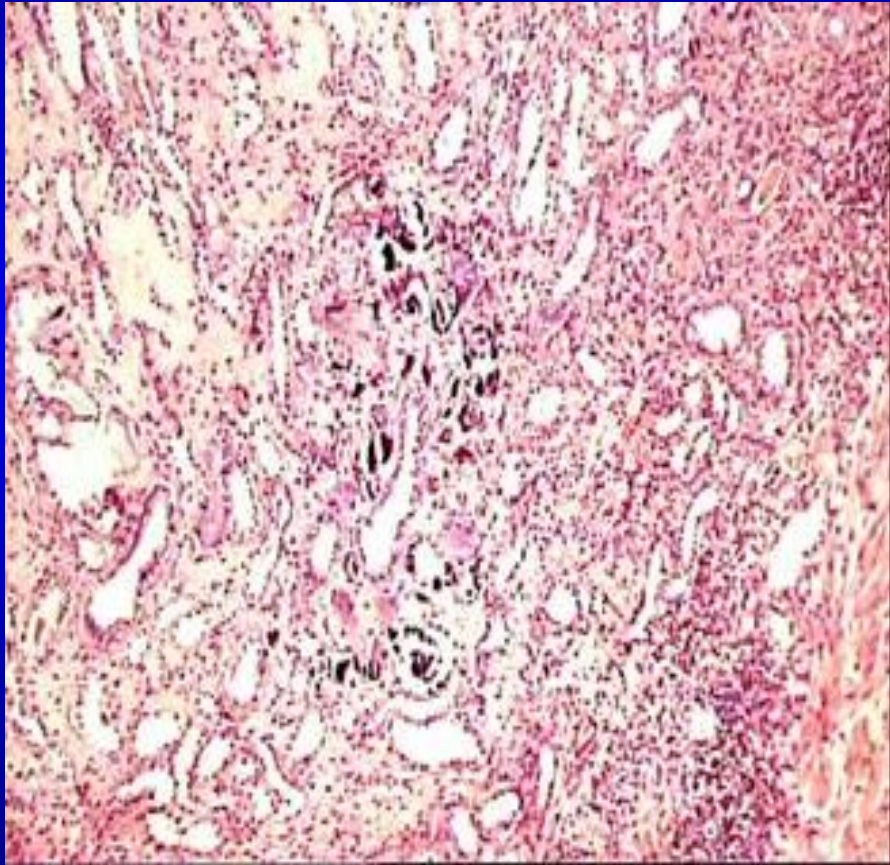
Уровень мочевой кислоты в сыворотке	↑	↑	N	N
Суточная экскреция мочевой кислоты	↑	↑	↑	↑
pH мочи	5,5 – 7,0	Постоянно кислая (<6,0)	Постоянно кислая (<6,0)	5,5 – 7,0
Лечение	Аллопуринол	Аллопуринол + ощелачивание мочи	Диета + ощелачивание мочи	Диета

- Соли мочевой кислоты растворяются при pH мочи 6,2 и выше
- Соли мочевой кислоты часто встречаются в лоханках почек в комбинации с солями щавелевой кислоты (оксалатами Ca), но никогда с фосфатами и карбонатами, которые накапливаются при щелочной реакции мочи

Хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) –

форма поражения почек, вызываемая
преципитацией кристаллов мочевой
кислоты в просвете почечных канальцев и
интерстициальной ткани почек с развитием
воспаления.

Тубулоинтерстициальное поражение



- Появление кристаллических и аморфных отложений мочевой кислоты и уратов в области собирательных трубок мозгового слоя и повреждение в этих местах паренхимы почек.
- Обнаруживаются также расширения собирательных трубок, в основном из-за обструкции, скопление в интерстиции лимфоцитов, моноцитов, гигантских клеток, фибробластов, с которыми связывают прогрессирование склеротических изменений.
- Вокруг кристаллов могут образовываться подагрические узелки (своеобразные

Ранние клинические проявления хронического уратного ТИН

- Изменения мочевого осадка (непостоянная микрогематурия, уратная кристаллурия, при присоединении инфекции -лейкоцитурия).
- Протеинурия (< 1 г/сут, чаще микроальбуминурия)
- Артериальная гипертензия (обычно контролируемая)
- Никтурия
- Снижение относительной плотности мочи
- Урикемия $> 6,5$ мг/дл
- Урикозурия > 700 мг/сут
- Эпизоды ОМН в анамнезе
- Двусторонние медулярные кисты (0,5-3 см) у 1/3

Факторы риска развития ХПН при уратной нефропатии

- Стойкая артериальная гипертензия
- Протеинурия более 1 г/л
- Присоединение хронического пиелонефрита
- Старческий возраст больного подагрой

От клинической манифестации подагрической нефропатии до развития ХПН проходит в среднем 12 лет

Больной Л., 50 лет



Лица, подлежащие обследованию на предмет уратной нефропатии

- Больные суставной подагрой
- Лица с наследственным анамнезом нарушений обмена мочевой кислоты, других метаболических расстройств (ожирение, СД II типа)
- Больные эссенциальной АГ и ее осложнений
- Пациенты с ожирением, особенно абдоминальным
- Больные ХСН, особенно получающие тиазидовые и/или петлевые диуретики

Диагностика уратной нефропатии (1)

Анамнез - подразумевает выявление:

- особенностей образа жизни – пищевые предпочтения, злоупотребление алкоголем, двигательную активность
- эпизодов олигурии или анурии, отхождения бурой мочи после употребления большого количества мясной пищи, алкоголя, посещения сауны и т.д.
- дебют АГ в молодом возрасте
- наблюдавшихся ранее атак подагрического артрита
- семейного анамнеза (суставная подагра, АГ, СД II типа, ожирение, МКБ)

Диагностика уратной нефропатии (2)

Физическое обследование — можно обнаружить:

- деформацию суставов, тофусы в области ушных раковин, кистей рук, расположенных параартикулярно
- увеличение окружности талии (> 92 см у мужчин и > 80 см у женщин), указывающее на абдоминальное ожирение
- увеличение индекса массы тела (> 25 кг/м²)

Скрининг признаков уратной нефропатии включает:

- Измерение АД (как правило $\uparrow$ АД)
- Общий анализ мочи (обнаруживают кристаллы уратов, преходящую эритроцитурию, возможно ПУ, снижение относительной плотности мочи)
- б/х крови (как правило, обнаруживают $\uparrow$ мочевой кислоты, возможно $\uparrow$ креатинина)
- Расчет СКФ
- УЗИ почек (их уменьшение, снижение толщины коркового слоя, обнаружение камней, кист и т.д.)

Клинические рекомендации при выявлении нарушения пуринового обмена

- 1. Немедикаментозные методы:
 - обучение правильному образу жизни
 - симптоматическая терапия
- 2. Медикаментозные методы

Клинические рекомендации (немедикаментозные методы)

- Соблюдение низкопуриновой диеты
- Отказ (или по крайней мере минимизация) от потребления алкоголя, особенно пива и вина
- Достаточная физическая активность, направленная на поддержание нормальной массы тела
- Потребление жидкости $\geq 1,5 - 2$ л/сут, предпочтительно щелочное питье

- Оптимальная скорость потока мочи для выделения урата в растворенном виде – приблизительно 1 мл за 1 мин или 1440 мл за 24 часа
- Увеличение диуреза с достижением скорости потока мочи более 1 мл/мин увеличивает выделение урата почкой, что приводит к уменьшению урикемии и предупреждает кристаллизацию уратов в почке

ПРИГОТОВЛЕНИЕ ЦИТРОСОДЫ

Рецепт 1

2 кг лимонов желтого цвета залить кипятком на 5 минут, разрезать пополам, пропустить через мясорубку, смешать с 2 кг сахара и поместить в стеклянные банки. На 1 стакан воды – 1 чайная ложка смеси и на кончике чайной ложки соды пищевой

Рецепт 2

На 800 мл воды сок половины лимона и 2 г пищевой соды (1/3 чайной ложки)

СОДЕРЖАНИЕ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В 100 Г. ПРОДУКТА

Категорически нельзя (150-850 мг мочевой кислоты)	Необходимо (0-15 мг мочевой кислоты)
Мед, кофе, шоколад Виноград и все продукты из него (изюм, вина, коньяк и др.) Бульоны (мясные, куриные, рыбные) Сырокопченые продукты Субпродукты из внутренних органов (сердце, почки, печень) Бобовые (горох, фасоль, баклажаны, орехи, семечки, соя) Кремовые торты, пирожные Молоко цельное, Свинина, жареная рыба Продукты, содержащие консервант Брюссельская капуста, щавель, салат, редиска, редька	Картофель (чищенный) Крупы, макаронные изделия Отварные: мясо, рыба Курица, индейка, кролик Яблоки зеленого цвета Морковь, свекла Огурцы, тыква Сметана, творог, кефир Арбузы, лимоны Капуста белокочанная Лук, чеснок (ежедневно) Хлеб белый, черный (круглый) Яйца (до 3 шт/нед) Зеленый чай Сосиски, колбаса вареная Укроп Масло оливковое и др. растительное

Содержание мочевой кислоты в некоторых продуктах

Продукт	Среднее содержание (мг/100 г продукта)
Куриная кожа	300
Печень	260 - 360
Почки	210 - 255
Сардины, селедка (с кожей), анчоусы, шпроты	260 - 500

Влияние насыщенный уровень мочевой кислоты
различных молочных белков в трех группах
пациентов

D.R.Garrel et al. // Am.J.Clin. Nutr. 1991, 53, 3, 665-669

Однократно по 80 г	Уровень Ас. Ur. через 3 часа	
Лактальбумин	↓ на 11 %	↑ Урикозурический эффект
Казеин	↓ на 10%	↑ Урикозурический эффект
Соевой белок	↑ на 36 мкмоль/л	Высокое содержание в них аденина и гуанина

Санаторно - курортное лечение при мочекишлом составе конкрементов

Географическое расположение	Страна	Название источника и/или минеральной воды
Трускавец	Украина	Нафтуса
Железноводск	Россия	Славяновский, Смирновский №1, Лермонтовский
Ессентуки		Ессентуки «новая», №4, 17 (уратурия, без камня), № 20
Кисловодск		Доломитный нарзан
Фьюджи	Италия	Фьюджи

Обучение пациента правильному образу жизни (уменьшение веса тела при ожирении, диета, уменьшение приема алкоголя, особенно пива) – **ключевой аспект лечения подагры**

Уровень доказательности IIb

EULAR 2006, APP 2010,

«3е-инициатива» - 5 (2014 г.)

- Цель **антигиперурикемической терапии** – предупреждение образования и растворение имеющихся кристаллов моноурата натрия
- Это достигается поддержанием уровня мочевой кислоты ниже точки супернасыщения сыворотки уратами (< 360 мкмоль/л или 6 мг/дл)

Клинические рекомендации (медикаментозное лечение)

- Патогенетическая:
- Аллопуринол -препарат первой линии уратснижающей терапии «золотой стандарт»
В качестве альтернативы -
- Фебуксостат (Febuxostat), торговое название в США, Европе - аденурик (Adenuric) — пациентам с аллергией на аллопуринол, ХПН
- Рекомбинантная уриказа (расбуриказа) в/в

ЭНДОГЕННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ



Терапия аллопурином

Доза, мг	СКФ, мл/мин	Побочные эффекты
300	≥ 90	Кожный зуд, сыпь, субфебрилитет, лихорадка, $\uparrow$трансаминаз, алопеция, диспепсические явления, эозинофилия, лейкопения, васкулит. Редко – тяжелый синдром гиперчувствительности с мультиорганным вовлечением ($\approx 20\%$ смертность) Маркер лекарственной гиперчувствительности – HLA B58 наличие его указывает на риск НЯ аллопуринола Burns C.M., Robert L.W . Ther.Adv. Chronic Dis.-2012; 3(6):271-86
200	60 – 80	
100	≥ 30	
50-100	< 30	

Аллопуринол по 50 - 300 мг внутрь, после еды, один раз в день, утром

- Аллопуринол должен быть назначен в **исходно низкой дозе** (50 -100 мг ежедневно) с последующим увеличением (при необходимости) на 100 мг каждые 2-4 недели до достижения целевого уровня МК в сыворотке крови (при тщательном мониторинге уровня МК, почечной функции и неблагоприятных реакций)
- **Не рекомендуется назначение во время обострения!**

При лечении аллопуринолом необходимо поддерживать **диурез** на уровне **не менее 2 л/сут**; желательно, чтобы реакция мочи была нейтральной

При **прекращении приема** аллопуринола **урикемия и урикозурия возвращаются на 3-4 день**. Пропуски в приеме препарата свыше 2-3 дней нежелательны

Показания к применению аллопуринола

- **Суставная подагра** - больным с персистирующей гиперурикемией и острыми атаками, артропатией, тофусами или рентгенологическими изменениями
- **Урикемия** > 9,0 мг/дл (или 540 мкмоль/л)
- **Уратный нефролитиаз** (постоянный прием аллопуринола при формировании уратных конкрементов, несмотря на ощелачивание мочи и гидратацию)
- **Профилактика ОМН у онкологических больных и её лечение**
-

Новые препараты

Фебуксостат (аденурик)— более селективный ингибитор ксантиноксидазы, чем аллопуринол, метаболизируется в печени. Дозы препарата **80 -120 мг/сут.** (независимо от приема пищи, в любое время суток, титрование дозы не требуется)

Схема: 80 мг 1 р/с per os, если ч/з 2 недели

Ас. Ur. > 360 мкмоль/л, то доза ↑до 120 мг 1 р/с

Как и аллопуринол не применяют одновременно с азатиоприном, 6-меркаптопурином

Показания для назначения лекарственной уратснижающей терапии при «бессимптомной» гиперурикемии/гиперурикозурии.

- Персистирующая гиперурикемия у лиц с уровнем урикемии выше 13 мг\дл (773 мкмоль\л) для мужчин и 10 мг\дл (595 мкмоль\л) для женщин.
- Бессимптомная гиперурикемия в сочетании с гиперурикозурией более 1000мг/сут (5,4 ммоль/сут) при отягощенной наследственности
- Уровень урикозурии 1100 мг\сут и выше с 50% риском уратного нефролитиаза (аллопуринол назначают только при неэффективности гипопуриновой диеты).

Целевой уровень урикозурии должен составлять менее 800 мг\сут

Asymptomatic hyperuricemia

Michael A Becker, MD. Literature review current through: Dec 2012. Uptodate.

- Антигипертензивная терапия:
иАПФ и БРА (лозартан); антагонисты Са;
бета-адреноблокаторы (при ИБС); агонисты-1-
имидазолиновых рецепторов
- Гиполипидемическая терапия:
диета, статины, фенофибрат
Лозартан (Ib) и фенофибрат (Ib) имеют
умеренный урикозурический эффект, что
позволяет их применять у больных при
наличии АГ или МС

Лечение подагрического воспаления

- **НПВП** (ингибиторы ЦОГ-2)(с гастропротекцией по показаниям)
- **Колхицин перорально** (0,5-6,0мг/сут) для купирования острого приступа, (0,5 -1,5 мг/сут) - профилактический прием низких доз на 3 - 6 мес от начала терапии аллопуринолом
- **Системные ГКС**
- **Внутрисуставные КС** (для 1 или 2-х суставов)

Колхицин и/или НПВП – препараты первой линии для лечения острого подагрического артрита

Терапия колхицином, в том числе купирование приступов подагры

КОЛХИЦИН: 0,5-1,0 мг каждый час в течение 3-х часов
(не более 6 мг в сутки)

После острой атаки продолжить прием колхицина в низкой дозе до начала терапии аллопуринолом и/или далее для профилактики острой подагры около 6 месяцев

- 0,5 мг внутрь 2 р/сут при СКФ ≥ 50 мл/мин
- 0,5 мг внутрь 1 р/сут при СКФ 35-49 мл/мин
- 0,5 мг внутрь 1 раз в 2-3 дня при СКФ 10-34 мл/мин
- В возрасте 70 лет и старше – назначать $\frac{1}{2}$ дозы

Риск токсического действия препарата усиливается при сочетании с эритромицином, симвастатином,

Подагрический криз при СЛО

Расбуриказа – рекомбинантная уратоксидаза, катаболизирует окисление МК в растворимый и неактивный метаболит -аллантиин

Разбуриказа вводится в дозе 0,15 -0,2 мг/кг

1-й день – дважды в/в, далее однократно в сутки на протяжении 5 дней

Используют преимущественно у детей с лейкоемией, лимфомой, солидными злокачественными опухолями при ГУ, вызванной лизисом быстропролиферирующих клеток.

Нежелательные явления – гемолиз, диспептические явления, головная боль, нередко – выработка АТ к ней

Применение растительных препаратов при подагре

Канефрон Н (по 2 др. х 3 р/сут)

Урисан (имбирь, куркума длинная, альпиния лекарственная, хвощ полевой, ортосифон тычинковый)

Действие компонентов:

- способствует ощелачиванию мочи
- увеличивает почечную фильтрацию
- обладает выраженным спазмолитическим эффектом

Способ назначения (по 2 капс. х 2 р/сут)

Показания к назначению урисана

- Во время стихающего подагрического воспаления в качестве «моста» к назначению аллопуринола
- При сезонном повышении концентрации мочевой кислоты (тяжелой физической и спортивной нагрузке), избыточном потреблении мяса, алкоголя
- Пациентам с невысоким уровнем мочевой кислоты в крови

Барскова В.Г. , 2009

Контроль гиперурикемии (1)

- Обычно необходимо привести концентрацию мочевой кислоты в крови к 360 мкмоль/л (6 мг/дл) или менее
- Для лечения **тофусной подагры** необходимо достижение более низкого уровня урикемии - 300 мкмоль/л (5 мг/дл), при которых тофусы будут рассасываться

Контроль гиперурикемии (2)

- Контроль необходимо осуществлять постоянно, пока остаются причины
- Контролировать урикемию по крайней мере каждые 3 месяца, пока не достигнут **устойчивый** режим лечения, который различен у каждого больного
- Отсутствие острой подагры – не гарантия, что урикемия на необходимом уровне

Лечение хронических форм уратной нефропатии

- Коррекция нарушений пуринового обмена
- Коррекция метаболического ацидоза и pH мочи
- Нормализация АД
- Коррекция гиперлипидемии
- Лечение осложнений (в первую очередь — хронического пиелонефрита)

Первичная профилактика нарушений обмена мочевой кислоты

- У лиц с наследственным анамнезом (подагра и др.)
- При нарушениях обмена (ожирение, СД2 типа, метаболический синдром)
- При эссенциальной гипертонии, её осложнениях (хроническая сердечная недостаточность, церебральный инсульт, ИБС)

Первичная профилактика включает:(1)

- **Минимизацию** потребления алкоголя (в первую очередь пива и вина)
- **Достаточный** питьевой режим (не менее 1,5 - 2 л/с)
- **Предупреждение** резкой дегидратации (при интенсивном потоотделении, обусловленным физическими нагрузками, посещением бани или сауны, инсоляцией или длительном пребывании в условиях повышенной температуры)
- **Аэробные** физические нагрузки (бег трусцой)

Первичная профилактика включает:(2)

- **Оптимальный режим** приема пищи
- **Избегать голодания** (в том числе и в целях борьбы с ожирением)
- **Резкого снижения массы тела** ($>10\%$ от исходной величины в течение 2-3 мес), поскольку при этом нередко наблюдают дальнейший рост урикемии
- **Отказ от необоснованного приема НПВП и ненаркотических анальгетиков**

Большинство больных **уратной нефропатией** погибают от **сердечно-сосудистых осложнений**, к развитию которых предрасполагают АГ, ассоциированные факторы риска (дислиппротеинемия, СД II типа, ожирение) и собственно **гиперурикемия**

Наличие гиперурикемии влияет не только на сердечно-сосудистый прогноз, но также является предиктором прогрессирования хронической болезни почек (ХБП)

Новые препараты в лечении клинических проявлений уратного дисметаболизма.

I. Лечение острых приступов подагры:

- Ингибиторы ИЛ-1: Rilonacept (Araclyst), Canakinumab (Ilaris[©])

II. Снижение уровня МК путем уменьшения ее продукции:

- Фебуксостат (Аденурик) - селективный ингибитор ксантиноксидазы

III. Снижение урикемии путем увеличения клиренса МК:

- Lesinurad – ингибитор URAT-1 транспортной системы
- Arhalofenate - ингибитор URAT-1 транспортной системы + увеличивает чувствительность рецепторов к инсулину.

Преимущества: использование в лечение СД 2 типа и гиперурикемии, хорошая переносимость. Использование у пациентов с средней степенью снижения СКФ.

Перенесшие подагрический приступ,
определяют боль и как:

- «сжатие сустава в тиски с последующим закручиванием»
- « словно расплавленный свинец льют на сустав»
- «даже колебания окружающего воздуха вызывают усиление болей» и т.д.

Частота подагрического артрита в различных популяциях колеблется:

5 - 50 на 1000 мужчин и

1 – 9 на 1000 женщин

Число новых случаев в год -

1- 3 на 1000 мужчин и

0 - 2 на 1000 женщин

Среди пациентов с **нелеченой АГ** повышенный уровень Ас. Ur отмечается в **25-40%** случаев.

У лиц со злокачественной АГ этот показатель возрастает до **75%**

Tykarski A. Nephron 1991; 59:364-368

Гиперурикемия и АГ у детей

Гиперурикемия повышает вероятность развития диастолической АГ у детей в 2,1 раза.

У детей, обследуемых в связи с предполагаемой АГ, уровень мочевой кислоты в сыворотке достоверно коррелирует со средними величинами амбулаторного систолического и диастолического АД

Alper A.B. et al., 2005

Jones D.P. et al., 2008

Мочевая кислота и риск сердечно-сосудистых заболеваний

Повышение уровня мочевой кислоты на **0,086 ммоль/л** приводит к повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний на **22%**

(по данным проспективного эпидемиологического исследования (NHANES, 1995)

Michael H. Alderman, 2000)

Гиперурикемия - один из факторов риска мозгового инсульта и смерти

Систематизированный обзор с мета-анализом (16 исследований, 238 449 обследованных) показал, что гиперурикемия сопряжена с увеличением риска мозгового инсульта в 1,47 и смерти от него в 1,26 раза

Kim S.Y.

et al., 2009

Гиперурикемия - компонент метаболического синдрома (МС)

- У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе наблюдается сочетание гиперлипидемии, АГ, гиперурикемии в 95,2%
- У пациентов с гиперурикемией инсулинрезистентность (инициальное звено развития МС) встречается у 62,8% больных

Bonora E. et al., 1998.

С патогенетической позиции полагают-
гиперурикемия может отражать
инсулинорезистентность во многом потому,
что мочева́я кислота оказывает
ингибирующее влияние на секрецию
инсулина β - клетками островков Лангерганса
поджелудочной железы

Rocic B et al 2005

Частота развития МС в зависимости от уровня мочевой кислоты

	1 группа	2 группа
ИМТ	норма	норма
Мочевая кислота сыв.крови (мг/дл)	> 10	<6,0
Метаболический синдром	59%	5,9%

Ассоциация урикемии с массой тела настолько сильна, что наличие **ожирения** достаточно точно предсказывает и наличие повышенного уровня мочевой кислоты (**гиперурикемии**)

Уратная нефропатия (подагрическая почка) – это кристаллическое поражение почек, развивающееся при нарушении пуринового обмена

ЧАСТОТА ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Концентрация мочевой кислоты в сыворотке, мг/дл	Частота артрита, %
9,0 (535 мкмоль/л)	4,9
7,0 – 8,9	0,5
ниже 7,0	0,1

Campion E.W. et al., 1987

Диагноз подагры достоверен при обнаружении кристаллов урата в суставной жидкости и при исключении инфекции