

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:

мочевая кислота
крови

> 360 мкмоль/л

(6 мг/дл)

Гиперурикозурия:

экскреция мочевой
кислоты

> 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 (Garrd) – 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 обращении - 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	150/90
Мочевая к-та				
кровь, мг/дл	6,2	8,7	7,0	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

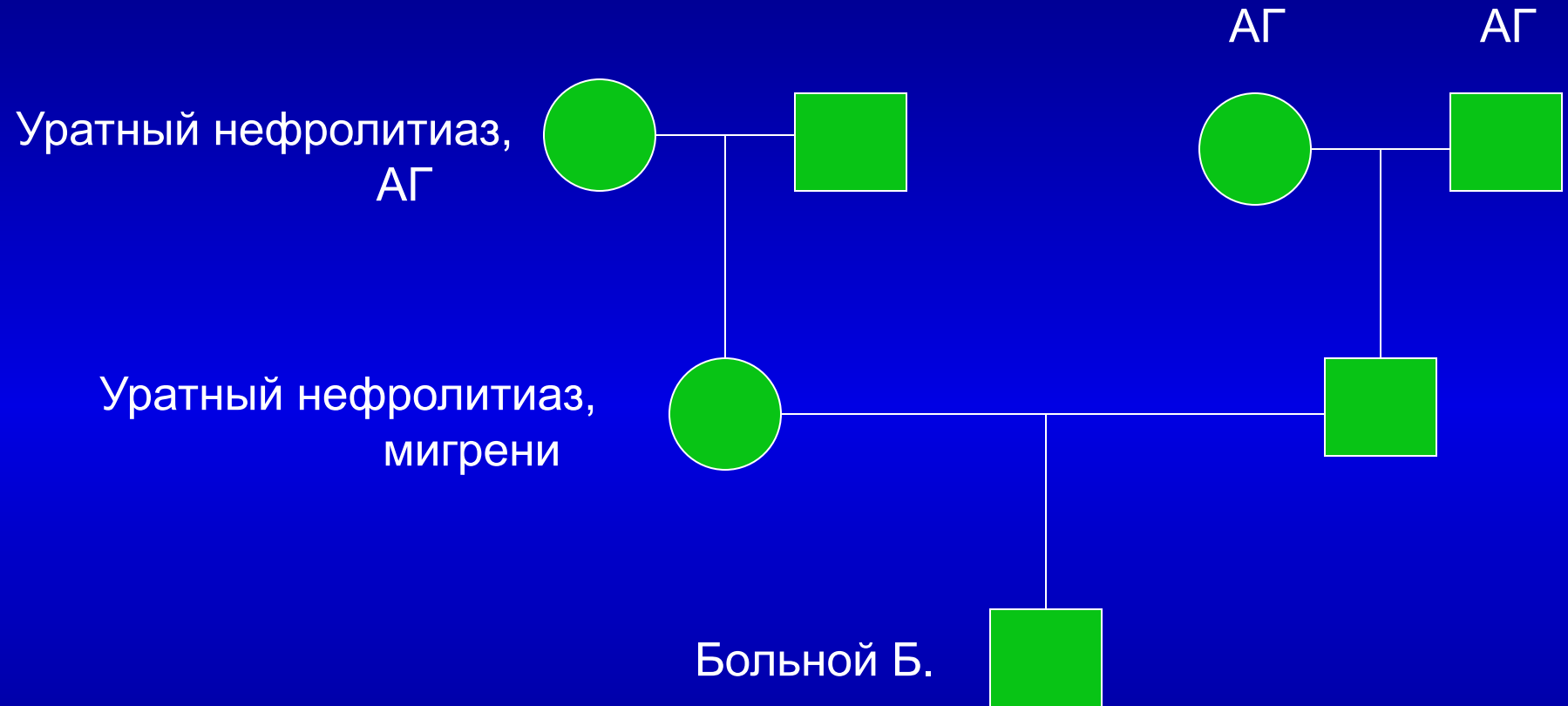
Диагнозы

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

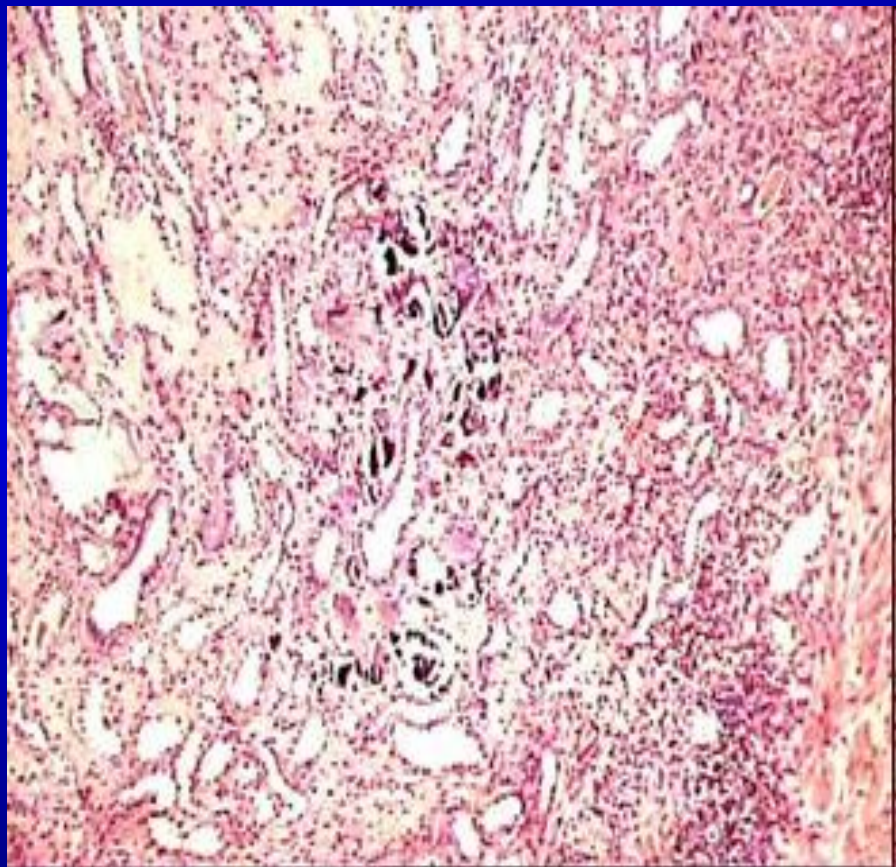
Уровень мочевой кислоты в сыворотке	↑	↑	N	N
Суточная экскреция мочевой кислоты	↑	↑	↑	↑
pH мочи	5,5 – 7,0	Постоянно кислая (<6,0)	Постоянно кислая (<6,0)	5,5 – 7,0
Лечение	Аллопуринол	Аллопуринол + ощелачивание мочи	Диета + ощелачивание мочи	Диета

- Соли мочевой кислоты растворяются при рН 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 ↑АД)
- Общий анализ мочи (обнаруживают кристаллы уратов, преходящую эритроцитурию, возможно ПУ, снижение относительной плотности мочи)
- б/х крови (как правило, обнаруживают ↑ мочевой кислоты, возможно ↑ 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)
<p>Мед, кофе, шоколад</p> <p>Виноград и все продукты из него (изюм, вина, коньяк и др.)</p> <p>Бульоны (мясные, куриные, рыбные)</p> <p>Сырокопченые продукты</p> <p>Субпродукты из внутренних органов (сердце, почки, печень)</p> <p>Бобовые (горох, фасоль, баклажаны, орехи, семечки, соя)</p> <p>Кремовые торты, пирожные</p> <p>Молоко цельное,</p> <p>Свинина, жареная рыба</p> <p>Продукты, содержащие консервант</p> <p>Брюссельская капуста, щавель, салат, редиска, редька</p>	<p>Картофель (чищенный)</p> <p>Крупы, макаронные изделия</p> <p>Отварные: мясо, рыба</p> <p>Курица, индейка, кролик</p> <p>Яблоки зеленого цвета</p> <p>Морковь, свекла</p> <p>Огурцы, тыква</p> <p>Сметана, творог, кефир</p> <p>Арбузы, лимоны</p> <p>Капуста белокочанная</p> <p>Лук, чеснок (ежедневно)</p> <p>Хлеб белый, черный (круглый)</p> <p>Яйца (до 3 шт/нед)</p> <p>Зеленый чай</p> <p>Сосиски, колбаса вареная</p> <p>Укроп</p> <p>Масло оливковое и др. растительное</p>

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 на сывороточный 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.Ур. 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	Нафтуся
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,

«3e-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 аллопуринолом

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

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 \geq 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 лейкемией, 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** (дислипотеинемия, **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.V. 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 мочево́й 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