Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра терапии ИПО

Зав. Кафедрой, ДМН, профессор Гринштейн Юрий Исаевич

Руководитель ординатуры ДМН, профессор

Грищенко Елена Георгиевна

**Реферат**

Подагра и гиперурикемия: своевременная терапия - профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

Выполнила: Здзярская Олеся Леонидовна

Ординатор 2-го года обучения специальности Терапия

Красноярск 2022

**Содержание**

1. **Введение**
2. Подагра и гиперурикемия: основные понятия
3. Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания: взаимосвязь и механизмы развития
4. **Тактика ведения больных с ГУ и ССЗ**
5. **Тактика уратснижающей терапии**
6. **Заключение**
7. **Список литературы**

**Введение**

В последние годы исследователи и врачи широко обсуждают связь подагры и гиперурикемии с риском развития кардиоваскулярной патологии. В связи с этим важно своевременно выявлять и корректировать нарушения пуринового, липидного и углеводного обмена, а также проводить мероприятия, направленные на предотвращение кардиоваскулярных осложнений, что полностью соответствует положениям действующих европейских рекомендаций по ведению пациентов с подагрой.

**Подагра и гиперурикемия: основные понятия**

Подагра – системное тофусное заболевание, включающее рецидивирующий артрит периферических суставов вследствие перенасыщения жидкостей организма мочевой кислотой (МК) у лиц с гиперурикемией (ГУ) и отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях. Болезнь обусловлена внешними средовыми и/или генетическими факторами.

Бессимптомная ГУ представляет собой повышение концентрации МК (>6,8 мг/дл или 404 мкмоль/л) без суставного синдрома и может длиться годами и выявляться случайно при обследовании. Причиной ГУ в 10% случаев служит избыточное образование МК, в 90% – нарушение ее выведения.

Кристаллы МУН первично осаждаются в тканях с более низкой температурой и слабой васкуляризацией (сухожилия, связки, отдаленные периферические участки суставов) или без васкуляризации (хрящи ушной раковины). Формирование и отложение кристаллов МУН in vivo зависят от концентрации МК, pH, температуры и регулируются концентрацией хлорида натрия и присутствием некоторых компонентов соединительной ткани, вероятно фрагментов протеогликанов.

О распространенности ГУ в российской популяции пациентов с артериальной гипертонией (АГ), протекающей на фоне метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета (СД), позволяют судить результаты наблюдательной программы, которая проводилась в 2017 г. при участии 880 врачей в 395 лечебно-профилактических учреждениях. В программу было включено 9617 пациентов в возрасте 30–80 лет (4176 мужчин (43,42%), 5441 женщина (56,58%)). В результате проведенного анализа данных ГУ была выявлена у 37% мужчин и 63% женщин. Повышенный уровень МК, ассоциированный с МС, отмечен преимущественно у пациентов пожилого возраста (60–69 лет) с АГ, СД и суставным синдромом.

**Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания: взаимосвязь и механизмы развития**

Взаимосвязь между повышением уровня МК в сыворотке крови и развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) обсуждается не один десяток лет. Впервые гипотеза об их ассоциации была опубликована в “Британском медицинском журнале” в 1886 г., но только в настоящее время идея истинного причинно-следственного взаимодействия нашла свое подтверждение благодаря данным, полученным в многочисленных клинико-эпидемиологических исследованиях. В ближайшем будущем вследствие возрастания распространенности ГУ, ожирения и нарушений метаболизма, а также в результате старения человечества ожидается еще большее увеличение частоты ГУ и ССЗ. Этот феномен связывают с быстрым экономическим развитием и изменением образа жизни общества с более высоким социально-экономическим статусом.

Гиперурикемия на фоне постоянного хронического воспаления с суставным синдромом при тофусной подагре способствует возникновению ССЗ. В крупных эпидемиологических исследованиях было продемонстрировано, что ГУ и подагра являются независимыми факторами риска развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений; тем самым, ГУ не только ухудшает качество жизни, но и серьезно сокращает ее продолжительность.

Повышение распространенности ГУ связано преимущественно с факторами образа жизни, такими как обильное потребление богатой пуринами пищи (мяса, гусиных потрохов, морепродуктов), фруктозы, злоупотребление алкоголем, прием небольших доз аспирина и мочегонных тиазидового ряда. Нарушение метаболизма является фактором риска развития ГУ более чем у 50% пациентов с подагрой. Подагра тесно связана не только с АГ и заболеваниями сосудов, но и с СД и ожирением.

Во многих исследованиях выявлены корреляционные связи между уровнем МК, АГ и дислипидемией (гипертриглицеридемией), при этом в качестве связующего звена выступает инсулинорезистентность (ИР), отмечена прямая корреляционная связь между ГУ, систолическим и диастолическим артериальным давлением (АД). При подагре в большей степени повышается диастолическое и среднее АД. В нескольких проспективных исследованиях была продемонстрирована связь между уровнем МК и развитием ССЗ у пациентов с АГ, которая усиливалась на фоне лечения диуретиками. Повышение уровня МК на 1 мг/дл у пациентов с АГ приводит к увеличению частоты ССЗ на 10%. По данным E. Borona et al., ИР у больных АГ выявлялась в 58% случаев, при гипертриглицеридемии – в 84,2%, при снижении уровня холестерина липопротеидов высокой плотности – в 88,1%, при нарушении толерантности к глюкозе – в 65,9%, при сочетании с СД 2-го типа – в 83,9%, при наличии ГУ – в 62,8%. В современных зарубежных исследованиях была выявлена прямая линейная зависимость между наличием ИР и выраженностью ГУ у больных подагрой, которая становилась более значимой при сочетании с висцеральным ожирением, внося свою лепту в развитие атеросклероза у таких больных. Предполагают, что при ожирении не только снижается почечная экскреция уратов, чем можно отчасти объяснить ГУ, но и значительно возрастает их продукция.

К числу основных механизмов развития АГ и сердечно-сосудистых нарушений при подагре относится ассоциация ИР с повышенной симпатической активностью, обусловливающей антинатрийуретический эффект, активацию ренин-ангиотензинальдостероновой системы, прессорное действие на стенки сосудов и их спазм, что увеличивает сердечный выброс и приводит к гиперволемии. Гипоталамо-гипофизарная система активируется также под действием лептина, что приводит к гиперсимпатикотонии и повышению АД. В результате развивающейся в указанных условиях тканевой ишемии происходит стимулирование клеточного распада энергоемкой субстанции аденозинтрифосфата до аденозина и ксантина и повышение выработки ксантиноксидазы. Под действием последней осуществляется расщепление ксантина, что приводит к гиперпродукции МК и свободных радикалов О2 , особенно в условиях развития реперфузии при ишемическом повреждении.

Связь ГУ c патологией сосудов была выявлена в нескольких экспериментальных моделях. У грызунов ГУ вызывали путем ингибирования уриказы, назначения диеты, богатой фруктозой, или удаления транспортера уратов GLUT-9 (кишечный транспортер глюкозы 9), что приводило к возникновению АГ и других признаков МС, а также к развитию атеросклероза сосудов почек. Данные исследований на клеточно-молекулярном уровне убедительно продемонстрировали, что высокий уровень МК вызывал активацию ренин-ангиотензиновой системы, снижение активности синтазы оксида азота, стимулировал пролиферацию гладкомышечных клеток кровеносных сосудов и способствовал развитию ИР. В проведенных исследованиях был объяснен механизм, по которому внутриклеточная растворенная МК может приводить к повышению уровня воспалительных медиаторов, повреждать эндотелий и стенки артерий, инициировать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов в противопоставление ее классическим антиоксидантным свойствам, которые, как правило, ограничены ее внеклеточным эффектом. При этом АГ и некоторые другие симптомы МС удавалось блокировать на раннем этапе путем применения уратснижающих препаратов.

В исследовании S. Ouppatham et al., включавшем более 5500 тайских военных, было установлено, что ГУ способствует повышению систолического и диастолического АД. Это исследование интересно тем, что перед оценкой распространенности АГ у обследованных лиц с ГУ из анализа были исключены пациенты, имеющие потенциальные факторы риска АГ, в том числе признаки поражения почек, не связанные с ГУ. Авторам удалось доказать, что ГУ является независимым фактором риска развития АГ. Помимо влияния ГУ на формирование коронарного атеросклероза в ряде исследований отмечена ее тесная связь с атеросклеротическим поражением сонных артерий, инсультом, пре эклампсией и сосудистой деменцией.

**Тактика ведения больных с ГУ и ССЗ**

Лечение подагры у большинства больных по-прежнему является далеко не оптимальным, особенно у лиц пожилого возраста. Только 50% пациентов, страдающих этим заболеванием, получают терапию, снижающую уровень МК в сыворотке крови, и даже в этом случае дозы препаратов недостаточны для эффективного снижения ее уровня до целевого.

Одной из основных задач в алгоритме ведения пациентов с подагрой является рационализация терапии с акцентом на сердечно-сосудистых факторах риска и метаболической безопасности препаратов. До сих пор в большинстве случаев врачи ограничивались лишь рекомендациями по диете, основываясь на ограничении потребления пуринов и алкоголя. Неоднократно отмечалось, что среди больных подагрой еженедельный прием алкоголя в 2 раза выше, чем у лиц контрольной группы такого же пола, возраста и с такой же массой тела. Прием алкоголя, изолированно или в сочетании с высокопуриновой пищей, оказывает больший эффект на сывороточное содержание МК, чем высокопуриновая диета. Считается, что недостаточная эффективность умеренных доз аллопуринола, проявляющаяся атаками артрита, является отражением того, что больной продолжает принимать алкоголь, вызывающий быстрое изменение концентрации МК.

Механизм действия алкоголя заключается не только в высоком содержании пуриновых компонентов в ряде напитков, например в пиве и вине. Острый алкогольный эксцесс приводит к гиперлактатемии, оказывающей тормозящее влияние на экскрецию МК. Такой же эффект оказывает свинец, содержащийся в портвейне и виски. Метаболизируясь в организме, этанол стимулирует образование пуринов. И наконец, этанол ингибирует преобразование аллопуринола в его активный метаболит оксипуринол, в связи с чем экскреция почками неметаболизированного аллопуринола возрастает, а уратснижающий эффект уменьшается. Недавно было отмечено, что снижение массы тела, достигаемое путем умеренного ограничения потребления углеводов и уменьшения калоража пищи в сочетании с пропорциональным повышением потребления белка и ненасыщенных жирных кислот, приводило у больных подагрой к значительному снижению уровня МК и дислипидемии. Эти данные свидетельствуют о необходимости пересмотра рекомендаций по диете для больных подагрой.

У больных подагрой важнейшее значение имеет метаболическая безопасность препаратов, применяемых для лечения АГ, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН). Под этим понятием следует подразумевать влияние не только на липидный и углеводный, но и на пуриновый обмен. Препараты, обладающие метаболической нейтральностью, не способствующие развитию липидных нарушений и ИР, могут заведомо считаться не вызывающими ГУ. В первую очередь это ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция и агонисты имидазолиновых рецепторов. Наибольшие трудности в выборе терапевтической тактики у больных подагрой возникают при наличии ХСН. С одной стороны, лишь у немногих больных с ХСН удается поддерживать натриевый баланс без приема диуретиков, что закономерно приводит к обострению и хронизации подагрического артрита, с другой стороны, применение нестероидных противовоспалительных препаратов быстро вызывает отрицательные гемодинамические эффекты. Доказано, что низкие дозы ацетилсалициловой кислоты способствуют развитию ГУ и снижению функции почек, особенно у пожилых больных в 1-ю неделю применения.

Общепринятое более 30 лет назад положение о том, что ГУ является следствием, а не самостоятельной причиной ССЗ и высокой смертности от них, может быть подвергнуто сомнению, это особенно актуально для пациентов как с подагрой, так и с бессимптомной ГУ. Поэтому стратегия ведения пациента должна включать скрининг и коррекцию пуринового (в том числе асимптоматической ГУ), липидного и углеводного обмена, профилактику развития кардиоваскулярных осложнений.

**Тактика уратснижающей терапии**

Назначение уратснижающей терапии следует обсуждать с каждым пациентом. Эта терапия показана всем лицам после первого обострения заболевания, тем более при наличии тофусов и уратной нефропатии. Уратснижающую терапию рекомендуется начинать сразу же после установления диагноза у пациентов в возрасте до 40 лет, и/или с высоким уровнем МК в сыворотке крови (более 8 мг/дл или 480 мкмоль/л), и/или с такими сопутствующими заболеваниями, как почечная недостаточность, АГ, ишемическая болезнь сердца, ХСН и др.

Целевым уровнем МК следует считать менее 6 мг/дл или 360 мкмоль/л, т.е. ниже точки супернасыщения МУН, этот уровень необходимо поддерживать на протяжении всей жизни. С целью растворения имеющихся подагрических тофусов, профилактики обострений хронической подагрической артропатии необходимо стремиться к сывороточной концентрации МК < 5 мг/дл или 300 мкмоль/л. Но при этом не рекомендуется поддерживать уровень МК ≤3 мг/дл в долгосрочной перспективе.

Уратснижающую терапию следует начинать с низких доз препаратов с последующим их титрованием. Эффективная уратснижающая терапия предупреждает повторное появление тофусов после растворения всех кристаллов. У больных с нормальной функцией почек аллопуринол рекомендуется как препарат первой линии. Стартовая доза составляет 100 мг/сут с дальнейшим ее повышением на 100 мг каждые 2–4 нед до достижения целевого уровня МК в крови, максимальная доза – 900 мг/сут. Предполагается, что каждые 100 мг аллопуринола снизят концентрацию МК на 1 мг/дл. Благоприятный терапевтический эффект может быть достигнут, если начальная доза препарата будет равняться приблизительно 100–200 мг/сут, поддерживающая доза – 300–600 мг/сут и максимальная – 700–900 мг/сут. Если не удается достичь нужного уровня МК, следует заменить аллопуринол на фебуксостат или урикозурические препараты (пробенецид или бензбромарон) или назначить комбинацию аллопуринола и урикозурического препарата. Если отмечается непереносимость аллопуринола, то начинать терапию можно с фебуксостата (аналог в России Аденурик) или урикозурических препаратов.

В отличие от аллопуринола фебуксостат связывается с обеими формами ксантиноксиредуктазы – редуцированной и оксидированной и не ингибирует другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов и пиримидинов. Фебуксостат метаболизируется в печени, при этом почки не являются основным путем выведения, что позволяет использовать препарат для лечения пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью. В ходе II фазы краткосрочного наблюдения в трех крупных рандомизированных клинических исследованиях была отмечена более высокая уратснижающая эффективность фебуксостата в суточной дозе 80 или 120 мг по сравнению с аллопуринолом в стандартной суточной дозе 300 мг.

Несмотря на сведения о редких нежелательных кожных реакциях у пациентов, принимающих фебуксостат, недавно полученные данные не подтвердили перекрестную реактивность аллопуринола и фебуксостата. Наличие аллергических реакций на аллопуринол в анамнезе не является противопоказанием для приема фебуксостата, но одновременно диктует необходимость тщательного мониторинга состояния пациентов, принимающих фебуксостат.

Фебуксостат более эффективен, чем аллопуринол, при лечении пациентов с хронической болезнью почек при приеме в дозах, подобранных в соответствии с клиренсом креатинина, поэтому для указанной группы пациентов фебуксостат не противопоказан.

Пациентам с нарушениями функции почек дозу аллопуринола подбирают под контролем клиренса креатинина. Если не удается достичь целевого уровня МК в сыворотке крови, больному назначают фебуксостат или бензбромарон в комбинации с аллопуринолом или без него, за исключением пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м2 . Рекомендуется регулярно определять расчетную скорость клубочковой фильтрации и уровень МК в крови.

В случае развития подагры у лиц, получающих терапию петлевыми или тиазидными диуретиками, при возможности нужно сменить мочегонный препарат. Больным подагрой с АГ следует назначать лозартан или блокаторы кальциевых каналов, больным с гиперлипидемией – статины или фенофибрат.

Пациентам с тяжелым микрокристаллическим артритом с наличием тофусов, приводящим к инвалидизации и низкому качеству жизни, при невозможности достичь требующегося уровня МК при приеме любых доступных препаратов или их комбинаций в максимальной дозе показана пеглотиказа.

**Заключение**

Таким образом, ведение пациента с подагрой или ГУ должно включать скрининг и коррекцию пуринового, липидного и углеводного обмена, а также мероприятия, направленные на предотвращение кардио - васкулярных осложнений. Дальнейшее изучение теоретических аспектов МС при подагре, влияния коррекции углеводного обмена, гиперлипидемии на течение болезни, изучение метаболической безопасности препаратов различных классов для лечения собственно подагры и сопутствующей патологии – всё это необычайно важно в практическом плане и полностью отражает положения действующих российских и европейских рекомендаций.

**Список литературы**

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Науч.-прак. ревматология. 2004;
2. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Денисов И.С., Елисеева М.Е., Беликов О.А., Фадиенко Г.Р., Жарская Ф.С., Полковникова О.П., Калягин А.Н., Склянова М.В., Швецова Е.А., Князева Л.А., Марусенко И.М., Мясоедова С.Е., Кожевникова Е.А., Петрова М.Н., Раскина Т.А., Королева М.В., Тыренко В.В. и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. Науч.-прак. ревматология. 2012;
3. Клинические рекомендации «Ревматология», 2-е издание. «ГЭОТАР\_Медиа», М., 2010
4. «Ревматология», Национальное руководство, М., «ГЭОТАР\_Медиа», М., 2018
5. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Владимиров С.А. Диагностика микрокристаллической патологии суставов методом поляризационной микроскопии (трактовка и методические рекомендации к исследованию). Современная ревматология. 2010;
6. Елисеев М.С. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR). Науч.- прак. ревматология. 2015;
7. Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Денисов И.С., Барскова В.Г. Факторы риска подагры: половые различия. Науч.-прак. ревматология. 2011.