

**А.Н. Беловол**, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор, **И.И. Князькова**, д.м.н., доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології, Харківський національний медичний університет

## Подагра і артеріальна гіпертензія

**Подагра – одно из наиболее распространенных ревматических заболеваний среди взрослого населения [1]. По данным популяционных исследований, проведенных в Великобритании и Германии, подагра – наиболее частая причина воспалительного артрита у мужчин старше 30 лет, на долю которой приходится 1,4% общей заболеваемости [6, 7].**

Harris С.М. и соавт. [2] показали, что распространенность подагры в Великобритании составляет в среднем 1,64% в мужской популяции и 0,29% – в женской; заболеваемость подагрой увеличивается с возрастом, и наиболее высокий уровень этого показателя наблюдается в когорте лиц старше 75 лет. Распространенность подагры в США составляет 3,9% взрослого населения (8,3 млн человек) [4]. Однако современные эпидемиологические исследования свидетельствуют об увеличении распространенности подагры не только в странах с высоким экономическим уровнем жизни [3, 4], но и в регионах, в которых ранее это заболевание считалось достаточно редким [5]. Тенденцией нынешнего времени является более агрессивное клиническое течение подагры, что проявляется большим числом вовлеченных суставов, наличием нефролитиаза и частым переходом в хронический артрит. Увеличивается распространенность этого заболевания в женской популяции, а также частота случаев семейной подагры [8, 9]. Накоплены многочисленные данные о высокой распространенности коморбидной патологии среди больных подагрическим артритом, в частности показана высокая заболеваемость артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), инсультом, атеросклеротическим поражением сонных артерий, сосудистой деменцией [8, 9]. Так, частота выявления АГ у больных подагрой составляет 36–41%, а в сочетании с метаболическим синдромом (МС) может достигать 80% [10]. По данным US National Health and Nutrition Examination Survey [11], в США 74% пациентов с подагрой страдают АГ. В многоцентровом исследовании [12], проведенном в Российской Федерации с участием 2277 больных подагрой, АГ встречалась у 3/4 пациентов, общая частота МС составила 57% (от 15 до 77%).

Подагра рассматривается как системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных

тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [13]. В основе прогрессирования подагры лежит неконтролируемая ГУ, которая представляется единственным независимым фактором риска развития этого заболевания, при этом риск увеличивается по мере прогрессирования ГУ [14]. Однако диагностическая значимость ГУ в выявлении подагры отнюдь не равна таковой кристаллов моноурата натрия – частота выявления ГУ в популяции значительно превышает частоту подагры. Считается, что более 60% лиц с повышенным уровнем мочевой кислоты (МК) не имеют подагры. Следует отметить, что чувствительность и специфичность данного признака для диагностики подагры невысокая: чувствительность уровня МК выше 360 мкмоль/л составляет 0,67 (от 0,47 до 0,87), а специфичность – 0,78 (от 0,51 до 1,05) [16]. Таким образом, высока вероятность неправильных диагнозов преимущественно за счет гипердиагностики. К сожалению, в настоящее время среди врачей (не ревматологов) имеется тенденция ставить диагноз подагры любому пациенту с ГУ и тут же начинать необоснованную терапию аллопуринолом [15]. Необходимо подчеркнуть, что во время атаки подагры уровень МК в сыворотке крови может снижаться [14], поэтому данное исследование следует проводить через некоторое время после разрешения артрита. Однако ожидать у больного подагрой нормального уровня МК без антигиперурикемической терапии даже во время обострения артрита не приходится, т.е. при нормальных значениях этого показателя наличие подагры сомнительно [15].

### Роль гиперурикемии в развитии АГ

Проблема сочетания АГ с метаболическими нарушениями имеет огромную значимость. Связь между уровнем МК и сердечно-сосудистыми заболеваниями изучалась как минимум

в 20 эпидемиологических и клинических исследованиях, включивших свыше 100 тыс. пациентов с АГ. Результаты исследований позволяют предположить, что ГУ повышает риск возникновения и прогрессирования АГ [17]. Grayson P.C. и соавт. [18] провели метаанализ, включивший 18 когортных исследований, с участием 55 607 лиц без АГ в начале исследований. Период наблюдения составил 3–21 год. Установлено, что ГУ (повышение уровня МК в сыворотке крови более 6,8 мг/дл) ассоциируется с увеличенным риском АГ, причем увеличение уровня МК на 1 мг/дл сопровождалось ростом риска развития АГ на 13%. Отмечено также значительное увеличение риска у более молодых людей ( $p=0,02$ ) и у женщин ( $p=0,059$ ). Установлено, что у больных АГ повышение уровня МК является независимым предиктором повышения риска возникновения сердечно-сосудистых событий (в том числе фатальных) и общей смертности [19]. Доказано, что основной причиной смерти пациентов с подагрой являются сердечно-сосудистые заболевания [20]. Так, в исследовании, включившем 61 527 человек, продемонстрирована взаимосвязь подагры с высоким риском общей и сердечно-сосудистой смертности [21]. В работе Елисеєва М.С. и соавт. [22] отмечено, что до 66% больных подагрой погибают вследствие тех или иных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты исследований свидетельствуют о повышенном риске развития инфаркта миокарда у пациентов с подагрой [21, 23].

Учитывая рост заболеваемости подагрой среди лиц молодого и среднего возраста, проблема диагностики и лечения сердечно-сосудистых нарушений у данной категории больных является предметом интенсивного изучения [22]. В настоящее время предложено несколько механизмов, с помощью которых МК может участвовать в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что вследствие избыточной продукции МК почки компенсаторно увеличивают выведение уратов с мочой, что может приводить к развитию различных нефропатий, в частности уратного тубулоинтерстициального нефрита, который редко диагностируется по причине минимальных проявлений [24]. Продемонстрировано, что развитие ГУ ассоциируется с состоянием почечной гемодинамики, причем считают, что ее ухудшение предшествует развитию нарушения метаболизма МК и нефропатии [32]. Наиболее важные механизмы повреждающего действия МК на почки представлены в таблице [62]. Показано, что ГУ ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, замедлением окислительного метаболизма, адгезией тромбоцитов, нарушением



А.Н. Беловол



И.И. Князькова

реологии крови и агрегации. В ряде исследований показана тесная взаимосвязь инсулинорезистентности и ГУ, описаны механизмы, посредством которых гиперинсулинемия и инсулинорезистентность могут увеличивать концентрацию уратов в сыворотке крови.

Экспериментально установлено [25], что умеренное повышение МК может вызывать едва заметные гломеруло-тубулярные повреждения, способствующие активации ренин-ангиотензиновой системы и повышению артериального давления (АД), при этом все изменения претерпевают обратное развитие после устранения ГУ.

Далее отмечают повышение реабсорбции натрия в восходящем отделе петли Генле и рост чувствительности рецепторов антидиуретического гормона. Происходит задержка натрия и воды, увеличение объема циркулирующей крови, общего периферического сопротивления сосудов, активация симпатической нервной системы, и, как следствие этих процессов, развивается АГ. Итак, ГУ приводит к прогрессированию АГ, которая, в свою очередь, усугубляет нарушение почечной гемодинамики [27]. Кроме того, развитие АГ у пациентов с ГУ/подагрой может быть обусловлено хронической гиперинсулинемией или инсулинорезистентностью. В результате прямого влияния инсулина на почки также происходит задержка натрия и воды. Помимо этого, стимулируется пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что вызывает изменение артериол, увеличение сосудистого сопротивления и дополнительную активацию симпатической нервной системы [28].

Таким образом, при подагре ГУ способствует развитию АГ посредством повреждения почек, а у пациентов с сопутствующим МС значительный вклад в развитие АГ вносят инсулинорезистентность и гиперинсулинемия (рис.).

В то же время описаны механизмы, через которые ГУ как при наличии подагры, так и без нее может потенцировать АГ, а именно: повышение уровня триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности [29, 30]. Сложные воспалительно-метаболические нарушения, частое развитие

Продолжение на стр. 46.

Почечная ткань	Механизм
Тубулоинтерстиций	Увеличение экспрессии провоспалительных хемокинов (MCP-1) с активацией резидентных макрофагов и привлечением моноцитов Повышение уровня эндотелина-1 и стойкая тканевая гипоксия Угнетение урокиназы и локального почечного фибринолиза
Клубочковый эндотелий	Снижение продукции оксида азота (NO) и вазодилатации Гиперпродукция ангиотензина II с развитием внутриклубочковой гипертензии и профибриногенным эффектом
Мезангиальные клетки	Активация пролиферации и трансформации в клетку с признаками макрофага и фибробласта
Гладкомышечные клетки внутрипочечных сосудов	Усиление пролиферации

А.Н. Беловол, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор, **И.И. Князькова**, д.м.н., доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології, Харківський національний медичний університет

## Подагра і артеріальна гіпертензія

Продолжение. Начало на стр. 45.

АГ у пацієнтів з подагрой уже на ранніх стадіях захворювання можуть приводити до розвитку атеросклерозу і ІБС у даної категорії хворих [31-33].

В ряді клінічних досліджень показано, що у пацієнтів з подагрой і АГ спостерігаються порушення циркадного ритму АД і для них характерна низька приверженість до гіпотензивної терапії. Так, в дослідженні Маркеловой Е.И., включившем 286 чоловіків, хворих подагрой (середній вік 51,2 роки), АГ виявлена у 244 (85%) осіб, з них 71% пацієнтів знали про підвищення АД і тільки 107 (44%) чоловік приймали антигіпертензивні препарати. Слідуети відзначити, що на фоні антигіпертензивної терапії цільовий рівень АД не був досягнутий ні у одного хворого. Встановлено, що у 52,9% пацієнтів АГ передувала початку подагри, а у 47,1% хворих подагра була діагностована раніше АГ. При цьому частота ІБС, в тому числі інфаркту міокарда і хронічної серцевої недостатності, була достовірно вище у хворих з АГ, ніж без такої. Відзначено, що тяжеле течење подагри з більшим кількістю уражених сугавів, тофусів різних локалізацій, високим рівнем С-реактивного білка переважає у хворих з АГ 3 ступеня (64%). У більшості хворих подагрой (82,2%) виявлено сполучення двох і більше компонентів МС. Достовірний МС діагностовано у половини пацієнтів. Вираженість метаболічних порушень була вище при сполученні подагри з АГ.

### Антигіпертензивна терапія і подагра

Актуальною проблемою є застосування у пацієнтів з подагрой і високим ризиком її розвитку патогенетично обґрунтованої, безпечної

гіпотензивної терапії, забезпечуючої адекватний контроль АД в теченні сутки. У хворих з сполученням МС і АГ необхідно враховувати взаємозв'язок складних метаболічних процесів, щоб не збільшити ризик лікарсько-індукованої подагри [34]. Відомо, що деякі антигіпертензивні препарати можуть сприяти зростанню рівня МК в сировотці крові і відповідно підвищати ризик розвитку подагри.

### Диуретики

Зростання вмісту МК в сировотці крові з розвитком сугавної подагри – добре відоме небажане явище, виникає при застосуванні як тiazидних, так і петлевих диуретиків [35]. Крім того, відзначено, що всі тiazидоподібні диуретики і спіронолактон також демонструють подібні ефекти [36].

В епідеміологічному дослідженні [37] показано, що прийом петлевих диуретиків обумовлює зростання ризику рецидивуючого подагричного артриту більш ніж в 3,5 рази. Виникнення ГУ, пов'язаної з прийомом петлевих диуретиків, обумовлено тим, що ці препарати в значительній ступені зменшують нирковий кліренс МК і її солей за рахунок порушення функції відповідних транспортних систем ниркових канальців [38]. Разом з тим показано, що торасемід в значительній ступені, ніж фуросемід і тiazидні диуретики, згортає функцію транспортера MRP-4, локалізованого на епітеліоцитах проксимальних канальців і беручого участь в активній ескреції МК [39]. Таким чином, торасемід, на відміну від інших петлевих диуретиків і тiazидів в меншій ступені згортає ескрецію МК і, відповідно, не столь суттєво сприяє зростанню урикемії.

В дослідженні [40], включившем аналіз 150 історій хвороби пацієнтів з АГ, вивчено вплив різних доз диуретиків і їх сполучень з іншими групами антигіпертензивних препаратів на рівень МК. Розпространеність бессимптомної ГУ у пацієнтів з АГ склала 21,6%. Терапія в середньому продовжалася від 1,5 до 3 міс. Встановлено, що стійке підвищення рівня МК у пацієнтів, беручих комбіновану антигіпертензивну терапію, включаючу гідрохлортиазид (ГХТЗ) в дозах 12,5 або 25 мг, спостерігається в 17,2% випадків. У 13,3% пацієнтів це підвищення обумовлено головним чином несоблюденням гіпопуринової дієти і вживанням алкоголю. У 3,9% хворих не вдалося виявити додаткові фактори підвищення рівня МК, крім початку антигіпертензивної терапії, включаючої ГХТЗ в дозах 12,5 або 25 мг. Слідуети відзначити, що у 62,4% пацієнтів спостерігалася транзиторне підвищення рівня МК через 2 нед після початку комбінованої антигіпертензивної терапії, включаючої ГХТЗ, більш виражене в групі жінок, з поверненням показників к исходному к 3 міс терапії, не потребовавши її зупинки або корекції доз препаратів. При цьому не виявлено дозозалежне вплив ГХТЗ (12,5 або 25 мг), беручого участь в сполученні комбінованої терапії, на рівень МК. Відчутливий вплив на рівень МК інших груп препаратів, застосовуваних для корекції АД (інгібіторів АПФ, β-адреноблокаторів, антагоністів кальція) в сполученні комбінованої антигіпертензивної терапії, включаючої ГХТЗ в дозі 12,5 або 25 мг, не відзначено.

В дослідженні SHEP [41] у 4327 хворих старше 60 років з ізольованою систолічною гіпертензією, лічених в теченні 5 років тiazидними диуретиками з додаванням атенолола або резерпіну при необхідності, через рік лічення рівень МК збільшився мінімум на 1 мг/дл в 50% випадків. В цьому дослідженні було відзначено позитивний вплив антигіпертензивної терапії на ризик розвитку інфаркту міокарда, однак цей ефект спостерігалася тільки при відсутності підвищення вмісту МК на 1 мг/дл і більше. У пацієнтів з збільшенням концентрації МК частота серцево-судинних ускладнень не відрізнялася від такої в групі плацебо (ОР 0,96; 95% ДІ 0,67-1,39). В той же час у хворих з незмінним рівнем МК (або з підвищенням менше ніж на 1 мг/дл) ризик серцево-судинних подій був достовірно нижче, ніж в групі плацебо (ОР 0,56; 95% ДІ 0,37-0,85).

### β-Блокатори

Крім відомих побічних ефектів деяких диуретиків [42, 43, 44], в короткотривалих дослідженнях був показаний гіперурикемічний ефект

деяких β-блокаторів [44, 45]. Так, пропранолол, атенолол і метопролол збільшують сировоточну концентрацію МК у хворих АГ [44]. Механізм підвищення рівня МК залишається незрозумілим, так як β-блокатори практично не впливають на нирковий кліренс МК [46].

### Блокатори кальцевих каналів

Продемонстровано, що блокатори кальцевих каналів (БКК) [47, 48] і лосартан [49, 50] зменшують рівень МК, що може знизити ризик розвитку подагри. Такі властивості БКК можуть бути результатом їх впливу на функцію нирок. БКК впливають на швидкість клубочкової фільтрації і, відповідно, швидкість виведення МК і креатиніну. Продемонстровано, що амлодипін збільшує вихід жидкості з проксимальних канальців за рахунок суттєвого зменшення проксимальної канальцевої реабсорбції натрію [48]. В дослідженні ACTION (A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) [51] (n=7665) встановлено, що нифедипін, для якого характерно виражене судорасширяюче діє на судини нирок [52], спричиняє зменшення вмісту МК в сировотці крові і, відповідно, зменшує ризик подагри. Відзначено властивості амлодипіну і нифедипіну можуть зменшувати ризик подагри на 21 і 13% відповідно [33]. Предполагається, що аналогічні протекторні ефекти можна очікувати і від дилтіазема. Однак в дослідженні антигіпертензивної ефективності дилтіазема у хворих АГ не виявлено статистично значимого зменшення рівня МК [53]. Встановлено, що у пацієнтів со стенокардією, але без АГ прийом БКК також зменшує ризик подагри на 16% порівняно з людьми, беручими інші антиангінальні засоби [33]. Таким чином, терапія БКК привела до сполучуваного зменшення ризику подагри у пацієнтів з АГ і у осіб без підвищеного АД.

### Ингибиторы АПФ

Ингибиторы АПФ обладают способностью увеличивать почечную экскрецию МК за счет снижения реабсорбции в проксимальных канальцах [36]. Клинически установлено, что ингибиторы АПФ каптоприл [54], эналаприл [55], рамиприл [56] и лизиноприл [57] препятствуют повышению уровня МК, вызванному диуретиками. Однако такими эффектами обладают не все ингибиторы АПФ. Так, установлено повышение уровня МК в сыворотке крови на фоне терапии периндоприлом, особенно при увеличении его дозы [36], кроме того, периндоприл не препятствовал развитию ГУ, ассоциированной с приемом диуретика [58].

### Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Новые возможности в лечении ГУ сегодня в значительной мере связаны с применением блокатора рецепторов ангиотензина II лосартана. Продемонстрировано, что лосартан снижает уровень МК в сыворотке крови на 3-30% как у здоровых лиц [59], так и у пациентов с АГ [60]. Снижение уровня МК при этом происходит медленно, что предотвращает возможное

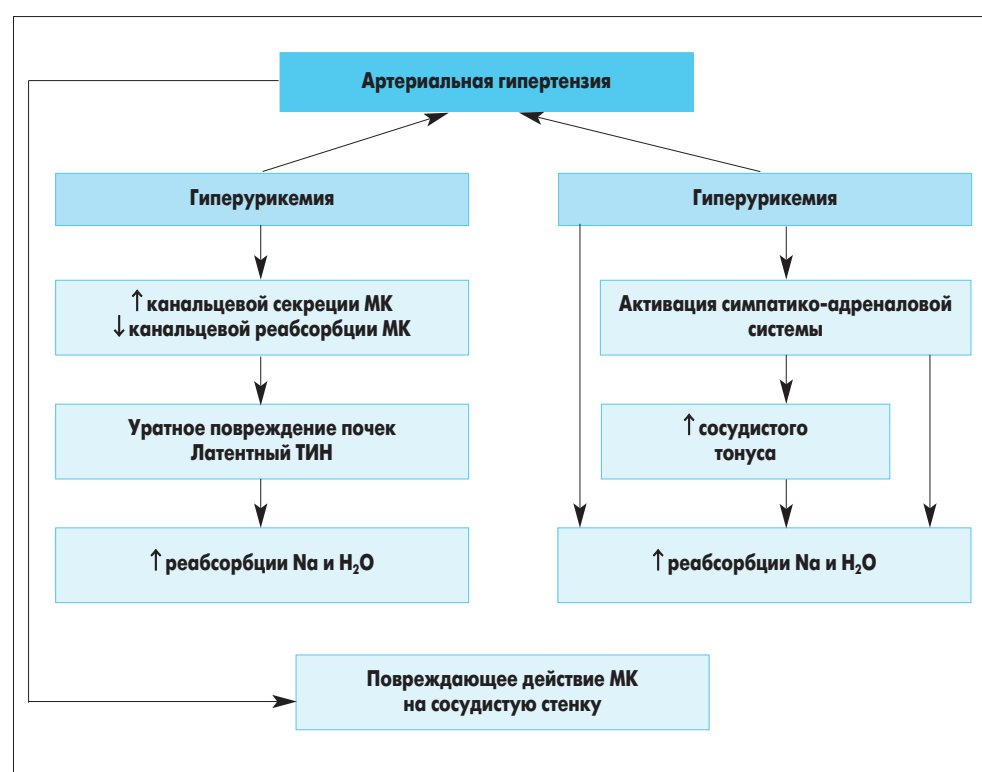


Рис. Патогенез артериальной гипертензии при метаболическом синдроме [27]. ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит; Na – ионы натрия; H<sub>2</sub>O – вода.

