

## Принципы Диагностики И Лечения Подагрической Нефропатии

*Рахматов А. М.*

*Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан*

**Аннотация:** Подагра - это системное тофусное заболевание, развивающееся вследствие воспаления в органах и системах в местах отложения кристаллов моноурата натрия у людей со стойкой гиперурикемией, вызванной экологическими и/или генетическими факторами (Насонова В.А., Барскова В.Г., 2004).

**Ключевые слова:** подагра, подагрическая нефропатия, ген, гиперурикемия.

Метаболические нарушения связаны с нарушением пуринового обмена, которое характеризуется повышением содержания мочевой кислоты в крови и отложением натриевых солей мочевой кислоты (уратов) в тканях опорно-двигательного аппарата и внутренних органах с развитием рецидивирующего острого артрита и образованием подагрических узелков (тофусов)..

Долгое время подагра считалась болезнью состоятельных семей. Из истории известно, что ею болели такие известные люди, как Александр Македонский, Дарвин, Гете, Кант, Ньютон и многие другие.

В последние годы заболеваемость подагрой растет во всех странах. Эпидемиологические исследования, проведенные в США, показали, что число случаев подагры увеличилось в 7 раз - с 0,2 до 1,5%. Такой же уровень заболеваемости населения подагрой установлен в Англии и Венгрии.

В ходе эпидемиологического обследования 5000 жителей Ташкента у 5,8% были диагностированы различные заболевания суставов, в том числе у 0,04% - подагра. Гиперурикемия выявляется у 4-18% населения России, 0,1% жителей страны страдают подагрой.

Подагра чаще встречается у мужчин (80% по данным Американской ассоциации ревматологов). Мужчины старше 40 лет чаще болеют подагрой, чем женщины (7:1). У женщин частота выявления нарушений пуринового обмена и подагры увеличивается в период менопаузы, что, по-видимому, связано со снижением уровня эстрогенов. Но, на сегодняшний день, большинство исследователей отмечают возникновение заболевания в более молодом возрасте при увеличении числа больных подагрой среди женщин.

Наблюдения показывают, что произошло "омоложение подагры", поскольку вместо прежних 50 лет пик заболеваемости приходится на 30-40-летний возраст. Более того, сократился период развития подагрических узлов в мягких тканях или костях. Если раньше они развивались в течение 10-20 лет заболевания, то теперь это происходит через 5-10 лет.

В последние десятилетия во всем мире наблюдается устойчивый рост заболеваемости подагрой, как в связи с увеличением продолжительности жизни, так и увеличением доли белковой пищи в рационе, при высоком уровне жизни, который связан не только со значительным потреблением продуктов, богатых пуриновыми основаниями (мясо, птица, мясопродукты, алкогольные напитки), но и при нарастающем снижении физической активности, в результате чего снижается реакция мочевой кислоты.

В организме человека мочевая кислота является конечным продуктом расщепления пуринов. Запасы мочевой кислоты в организме в норме составляют 1000 мг при скорости их возобновления в пределах 650 мг/сут, т.е. 650 мг мочевой кислоты ежедневно убывает из запасов и пополняется на такое же количество. Источником образования мочевой кислоты в организме являются пуриновые соединения, которые поступают с пищей, а также образуются в организме в процессе обмена нуклеотидами.

В плазме крови мочевая кислота находится в виде свободного урата натрия и составляет 0,3 ммоль/л у мужчин и 0,24 ммоль/л у женщин. Верхний предел для мужчин составляет 0,42 ммоль/л, для женщин - 0,36 ммоль/л. Содержание мочевой кислоты выше этих показателей расценивается как гиперурикемия с высоким риском развития подагры. Ранее уровень мочевой кислоты >420 ммоль/л считался гиперурикемией, это точка перенасыщения сыворотки уратами, при которой начинают образовываться кристаллы мочевой кислоты.

Сегодня, согласно рекомендации Европейской противоревматической лиги по диагностике подагры, уровень мочевой кислоты > 360 ммоль/л (6 мг/дл) предлагается рассматривать как гиперурикемию. Это положение основано на результатах ряда исследований, которые показали увеличение риска развития подагры в 4 раза у мужчин и в 17 раз у женщин, если уровень мочевой кислоты составляет > 360 ммоль/л.

Обязательным и наиболее важным фактором риска развития подагры является гиперурикемия. Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови зависит от пола и возраста, а у взрослых — от роста, веса, артериального давления, функции почек и употребления алкоголя. У большинства детей он составляет 180-240 ммоль/л (3-4 мг%). Верхняя граница нормальной концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови у женщин детородного возраста и у взрослых мужчин составляет 360 и 416 ммоль/л соответственно (6 и 7 мг%). В постменопаузе концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови женщин повышается и приближается к концентрации, характерной для мужчин. Гиперурикемия может возникнуть из-за увеличения продукции (на 10%) и/или снижения почечной экскреции МК (на 90%).

Помимо гиперурикемии, для развития подагры важны факторы и процессы, приводящие к образованию и отложению кристаллов уратов в тканях с последующим развитием воспаления. К таким факторам относятся недостаточная васкуляризация тканей (сухожилий, хрящей, связок), высокая концентрация уратов, местная температура (переохлаждение периферических суставов способствует образованию микротоков), pH (при кислых значениях pH ураты кристаллизуются, в щелочной среде растворимость МК повышается). В основе развития подагры лежит нарушение обмена уратов, которое приводит к повышению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови - гиперурикемии и отложению солей МК (уратов) в органах и тканях. Основным механизмом развития подагры является длительная гиперурикемия, в ответ на которую в организме возникает ряд адаптированных реакций, направленных на снижение содержания мочевой кислоты в крови, в виде повышенного выведения мочевой кислоты почками и отложения уратов в тканях. Основную роль в патогенезе гиперурикемии играют генетически обусловленные нарушения в ферментативной системе и, в первую очередь, недостаточность фермента, участвующего в ресинтезе нуклеидов из пуринов. Наиболее частой причиной вторичной гиперурикемии является почечная недостаточность. Некоторые заболевания крови - эссенциальная полицитемия, хронический миелолейкоз, хроническая гемолитическая анемия, злокачественная анемия, миеломная болезнь - могут сопровождаться гиперурикемией из-за разрушения клеточных ядер и повышенного катаболизма клеточных нуклеотидов. Ураты (мочевая кислота натрия) избирательно откладываются в суставах, влагалище, сумках, коже, почках, что обусловлено морфологическими изменениями в этих тканях. Особое значение имеет отложение мочевой кислоты в почках.

Патогенез острого приступа подагры. Острый приступ подагры обычно развивается после стойкой и длительной гиперурикемии. Его возникновение связано с рядом провоцирующих факторов, приводящих, главным образом, к значительному нарушению выведения мочевой кислоты почками.

Установлено, что острый приступ артрита развивается из-за отложения микрокристаллов урата натрия в полости сустава, что вызывает воспалительную реакцию синовиальной оболочки. Игольчатые двояковыпуклые кристаллы урата натрия, хорошо обнаруживаемые в поляризуемом свете, постоянно присутствуют в синовиальной жидкости (свободно или в цитоплазме лейкоцитов) у пациентов во время острого приступа подагры.

Подагрическая нефропатия - это собирательное понятие, которое включает в себя всю почечную патологию, наблюдаемую при подагре; тофусы в почечной паренхиме, уратные камни, интерстициальный нефрит, гломерулонефроз и артериосклероз с развитием нефросклероза. Трубочатые тофусы образуются у 50%, а уратные камни в малом тазу - у 10-25% пациенток. Оба процесса создают условия для инфекции мочевыводящих путей.

Отличительной особенностью подагры является поражение почек - интерстициальный нефрит (из-за широко распространенного отложения уратов в интерстициальных тканях почек). Поражение почек может произойти за много лет до суставного синдрома!

- Длительное (в течение многих лет) бессимптомное течение, часто предшествующее подагрическому артриту
- Эпизоды почечной колики
- Частое осложнение пиелонефрита
- Часто сочетается с ожирением и артериальной гипертензией
- Медленно прогрессирующая хроническая почечная недостаточность
- Хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит:
- Снижение относительной плотности мочи
- Никтурия
- "Остаточная" протеинурия
- Микрогематурия
- Артериальная гипертензия
- Медленно прогрессирующая хроническая почечная недостаточность (снижение СКФ, гиперкреатининемия...)

Лабораторные анализы. Наиболее важным для диагностики и лечения подагры является исследование обмена мочевой кислоты: содержание мочевой кислоты в сыворотке крови, в суточной моче и определение клиренса мочевой кислоты.

Во время приступа у пациентов с подагрой повышается СОЭ (обычно 25-40 мм/ч), может наблюдаться умеренный лейкоцитоз, положительная реакция на С-реактивный белок и другие показатели острой фазы воспаления. В межприступный период эти показатели находятся в норме, но при наличии уратных артропатий они могут быть слабо положительными.

По мнению экспертов Европейской противоревматической лиги, "золотым стандартом" диагностики подагры является обнаружение кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или в содержимом тофуса, что отражает патогенетическую сущность заболевания. На

УЗИ почек можно выявить камни в чашечно-лоханочной системе, но отложение мочевой кислоты в пирамидах характерно для подагрических почек, что проявляется их склерозом.

При наличии классической картины подагры с типичной локализацией процесса в I плюснефаланговом суставе, быстром нарастании симптомов острого артрита и полном его обратном развитии через несколько дней подозрение на возможность развития этого заболевания (особенно у мужчин) может возникнуть уже в раннем периоде излечивается от болезни после 1-2 приступов. Диагноз подтверждается при обнаружении гиперурикемии, быстром купировании приступа колхицином, особенно при обнаружении кристаллов урата натрия в синовиальной жидкости.

В 1963 году на Международном симпозиуме по диагностике подагры в Риме были разработаны критерии диагностики подагры:

1. Повышенное содержание мочевой кислоты в сыворотке крови (более 0,42 ммоль/л для мужчин и 0,36 ммоль/л для женщин),
2. Тофусы,
3. Кристаллы урата натрия в синовиальной жидкости или тканях, обнаруживаемые при микроскопическом или химическом исследовании
4. Острые приступы артрита возникают внезапно, с полной ремиссией в течение 1-2 недель.

А. Каждый пациент с подагрой должен быть полностью информирован о патофизиологии заболевания, наличии эффективных методов лечения, сопутствующих заболеваниях, принципах терапии острого приступа артрита и выведении кристаллов уратов путем пожизненного снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови ниже целевого уровня.

В. Каждый пациент, страдающий подагрой, должен получить рекомендации по образу жизни: при необходимости снизить вес, отказаться от употребления алкоголя (особенно пива и крепких алкогольных напитков) и подслащенных напитков, исключить переедание, чрезмерное употребление мяса и морепродуктов. Следует поощрять

употребляйте обезжиренные молочные продукты. Следует рекомендовать регулярные физические упражнения. Каждый пациент с подагрой должен систематически проходить обследование на предмет выявления сопутствующих заболеваний и сердечно-сосудистых

факторов риска, включая почечную недостаточность,

ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, инсульт, атеросклероз

периферических артерий, ожирение, гиперлипидемию, гипертонию,

сахарный диабет и курение, профилактика и терапия которых должны рассматриваться как неотъемлемая часть лечения. о лечении подагры

Лечение преследует следующие цели:

- 1) купировать приступ с помощью противовоспалительных препаратов,
- 2) предотвращать рецидивы острых приступов (если они слишком частые) при ежедневном профилактическом приеме колхицина,
- 3) предотвращать дальнейшее осложнение в виде кристаллов уратов и устранять уже существующие пробки), что даст. снижая концентрацию уратов в жидкостях организма.

Также необходимо предотвратить поражение почек и возможную инвалидизацию из-за эрозии костей и суставов, хрящей.

Специфическая терапия определяется стадией и тяжестью заболевания. Кроме того, необходимо лечить гипертонию, гиперлипидемию и ожирение, связанные с подагрой.

Препараты, снижающие уровень мочевой кислоты в крови, следует назначать только после того, как стихнет острое воспаление, на фоне ежедневного приема колхицина. Это связано с тем, что гипоурикемические средства в первые недели их применения могут привести к острым приступам подагры, эти приступы часто возникают во время снижения уровня мочевой кислоты в крови. При длительном применении колхицина возможно развитие нефропатии или миопатии. Побочные эффекты: тошнота, стойкая диарея.

Противопоказания: СН, ХПН, ЯБЖ, беременность.

При гипурикемической терапии следует периодически определять уровень мочевой кислоты, контролируя эффективность лечения. Выбор конкретного лекарственного средства и его дозировка должны обеспечивать значительное снижение концентрации мочевой кислоты в крови. На рассасывание топусов могут уйти месяцы или годы. Из урикозурических средств назначают пробенецид (табл. 0,5 г) или сульфинпиразон (табл. 100 мг). Оптимальная доза подбирается таким образом, чтобы поддерживать концентрацию уратов в крови на нормальном уровне. Начальную дозу, составляющую половину таблетки 2 раза в день, постепенно увеличивают до 4 таблеток в день. Сульфинпиразон оказывает более сильное урикозурическое действие, чем пробенецид, но более токсичен. Салицилаты нейтрализуют урикозурический эффект обоих препаратов, поэтому их следует избегать; в качестве обезболивающего средства используется ацетаминофен.

Ингибирование синтеза мочевой кислоты, вызываемое аллопуринолом в дозе 200-600 мг/сут (в несколько приемов), также обеспечивает снижение ее уровня в крови. Помимо блокирования фермента (ксантиноксидазы), ответственного за синтез мочевой кислоты, аллопуринол также подавляет избыточный синтез пуринов. Это имеет особое значение при мочекаменной болезни (вызванной отложением уратов) и при значительных нарушениях функции почек. С помощью аллопуринола можно добиться растворения уже образовавшихся мочекислых камней. Побочными эффектами могут быть незначительные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, кожная сыпь и лейкопения. В тех случаях, когда это достигается, может быть использована экстракорпоральная ультразвуковая литотрипсия. При лечении аллопуринолом необходимо придерживаться следующих основных принципов:

1. Не рекомендуется начинать терапию аллопуринолом при наличии острого суставного приступа, необходимо полностью купировать суставной синдром.
2. Следует помнить, что во время приступа артрита уровень мочевой кислоты обычно ниже, чем в межприступный период, поэтому после реализации артрита требуются повторные исследования ее уровня.
3. Начинайте терапию с небольшой дозы (чаще со 100 мг в день и до 300 мг в день). Отражением правильного подбора дозы препарата является скорость снижения уровня гиперурикемии - не более 0,6-0,8 мг% или 0,1-0,6 мг\дл или 10% от исходных показателей в течение 1 месяца терапии.
4. Общепринято корректировать дозу в соответствии с клиренсом креатинина: при уровне ниже 30 мл/мин рекомендуется снизить дозу аллопуринола до 50-100 мг в сутки.
5. Для предотвращения острого приступа в начале приема аллопуринола можно использовать низкие дозы колхицина или НПВП.
6. При отмене аллопуринола уровень мочевой кислоты быстро повышается (через 3-4 дня

#### 7. Вспомогательные методы лечения.

Дополнительный прием жидкости (3 литра в день) полезен всем пациентам с подагрой, особенно со склонностью к образованию мочекислых камней в мочевыводящих путях. В этих случаях также рекомендуется подщелачивать мочу бикарбонатом натрия или тринатрийцитратом (5 г х 3 р. в день). Гипоурикемические средства настолько эффективно снижают уровень мочевой кислоты в крови, что строгого ограничения пуринов в рационе не требуется. В межприступный период пациентам с ожирением необходимо принимать меры по снижению массы тела. Крупные тофусы могут быть удалены хирургическим путем, в то время как другие (за исключением тех, оболочка которых подверглась значительному фиброзу) обычно постепенно рассасываются на фоне адекватной профилактической терапии.

#### Идиопатическая гиперурикемия.

Вопрос о специфическом лечении бессимптомной гиперурикемии, не сопровождающейся подагрой, изучен недостаточно. Я считаю, что ежедневный прием пробенецида или сульфинпиразона показан только лицам в возрасте до 40 лет, у которых наблюдается стойкая гиперурикемия ( $> 9 \text{ мг\%}$ ), при условии, что суточная экскреция уратов с мочой в норме, если она повышена, следует назначить аллопуринол.

В последние годы в литературе описано применение антагонистов кальция при лечении подагры. Из них коринфар увеличивает выделение мочевой кислоты с мочой, и чем больше, тем ниже тонус сосудов почек.

Физиотерапевтические и санаторно-курортные факторы в лечении подагры.

Неотъемлемой частью комплексного лечения больных подагрой являются физические факторы.

Целью физиотерапевтических процедур является содействие растворению тканевых соединений мочевой кислоты и их выведению почками и потовыми железами, что приводит к улучшению кровообращения и обменных процессов в суставах и околосуставных тканях, способности устранять боль, а также увеличению объема движений в пораженных суставах..

Методы физиотерапии разнообразны:

1. Ультразвук оказывает обезболивающее, десенсибилизирующее и противовоспалительное действие.
2. Индукционная терапия, ультразвуковое и инфракрасное облучение, диадинамические (ДДТ) и синусоидально-модулированные токи (СМТ), электрофорез лекарственных препаратов, применение озокерита, парафина, лечебных грязей также оказывают противовоспалительное, обезболивающее действие, улучшают кровообращение, окислительные, регенеративные процессы стимулируют компенсаторные, приспособительные, защитные механизмы.

Санаторно-курортное лечение является мощным фактором первичной и вторичной профилактики, лечения и реабилитации ревматологических больных, в том числе больных подагрой.

В межприступный период при перемежающейся и хронической подагре пациентам назначается санаторно-курортное лечение.

#### Литература

1. Jabbarov, O. O., Maksudova, M. H., Mirzayeva, G. P., & Rakhmatov, A. M. (2023). The Relationship of Blood Group with Human Diseases. *Web of Semantic: Universal Journal on Innovative Education*, 2(3), 331-334.

2. Jabbarov, O. O., Maksudova, M. H., Mirzayeva, G. P., & Rakhmatov, A. M. (2023). The Relationship of Blood Group with Human Diseases. *Web of Semantic: Universal Journal on Innovative Education*, 2(3), 331-334.
3. Fayzullaevna, M. G., Otakhanovich, J. O., Tokhirovna, B. N., Mamatovich, R. A., & Bakhadirovich, J. S. (2022). Gout Therapy With Reduced Kidney Function. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(6), 198-203.
4. Rakhmatov, A. M., & Jabbarov, A. A. KodirovaSh. A., Jumanazarov SB (2022). CLINICAL MANIFESTATIONS OF GOUTHY NEPHROPATHY. THEORETICAL ASPECTS IN THE FORMATION OF PEDAGOGICAL SCIENCES, 1 (6), 140–141.
5. Jabbarov, O. O., Maksudova, M. H., Mirzayeva, G. P., & Rakhmatov, A. M. (2023). The Relationship of Blood Group with Human Diseases. *Web of Semantic: Universal Journal on Innovative Education*, 2(3), 331-334.
6. Sultonov, P. I., Umarova, Z. F., Jabbarov, O. O., Khodjanova, S. I., Jumanazarov, S. B., Rahmatov, A. M., & Rahimov, I. S. (2023). EFFECT OF ARTIAGREGANT THERAPY ON KIDNEY FUNCTIONAL RESOURCES IN CHRONIC DISEASE. *Theoretical aspects in the formation of pedagogical sciences*, 2(5), 137-138.
7. Рахматов, А., Жаббаров, О., Қодирова, Ш., Жуманазаров, С., Мирзаева, Г., & Тожибоев, М. С. (2022). Подаграда буйраклар зарарланишининг клиник ва генетик хусусиятлари.
8. Кодирова, Ш. А., & Ходжанова, Ш. И. (2022). *ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА* (Doctoral dissertation, THEORETICAL ASPECTS IN THE FORMATION OF PEDAGOGICAL SCIENCES).
9. Сапаева, З. А., Жаббаров, О. О., Кадирова, Ш. А., & Ходжанова, Ш. И. (2019). ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ. *Экономика и социум*, (10 (65)), 266-271.
10. Khayotjonovna, M. D., Ataxanoa, J. A., & Otabekovna, N. N. (2020). Disorders of kidney function in patients with covid-19. *ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal*, 10(11), 178-183.
11. Аvezов, Д. К., Турсунова, Л. Д., Назарова, Н. О., & Хайитов, Х. А. (2021). КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С COVID-19. *Интернаука*, (20-2), 15-16.
12. Назарова, Н. О., Жаббаров, А. А., & Мадазимова, Д. Х. (2020). ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ. In *Современная патология: опыт, проблемы, перспективы* (pp. 432-437).
13. Nazarova, N., & Jabbarov, A. (2020). STUDY OF KIDNEY DAMAGE SIGNIFICANCE OF APOL1 G1/G2 and HAS2 GENE POLYMORPHISM IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN THE UZBEK NATION. *Материали конференцій МЦНД*, 54-55.
14. Zaripov, S. I., & Abdurakhmanova, N. M. (2023). Quality of life of End-Stage Renal Disease (ESRD) patients receiving hemodialysis: influencing factors and approaches to correction. *Texas Journal of Multidisciplinary Studies*, 21, 14-17.
15. Назарова, Н., & Жаббаров, О. (2022). ЛЮПУС НЕФРИТ РИВОЖЛАНИШИДА TGFB1 ГЕНИНИНГ АҲАМИЯТИ.

16. Abdurakhmanova, N. M., Zaripov, S. S., & Turaev, I. A. (2023). THE EFFECT OF CLIMATE-GEOGRAPHICAL FACTORS ON RHEUMATOID ARTHRITIS ACTIVITY. *World Bulletin of Public Health*, 18, 67-69.
17. Istamovich, Z. S., Sadullayevich, A. K., & Mirza-Bakhtiyarkhanovna, A. N. (2023). THE SIGNIFICANCE OF AUTOANTIBODIES IN THE PATHOGENESIS OF SYSTEMIC SCLEROSIS (LITERATURE REVIEW). *JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE*, 8(2).
18. Rakhmatov, A. M., Kodirova, S. A., & Xodjanova, S. I. (2023, June). Acute Kidney Injury: Comment on “Trends in the Incidence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. In *International Conference on Multidisciplinary Research* (Vol. 1, No. 2, pp. 52-54).