

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-07-04>

Подагрическая нефропатия: диагностика, подходы к лечению

З. Михайлова¹, доктор медицинских наук,

Ю. Михайлова²

¹Городская клиническая больница №38 Нижегородского района
г. Нижнего Новгорода

²Приволжский исследовательский медицинский университет,
Нижний Новгород

E-mail: zinaida.mihailowa@yandex.ru

Рассматриваются варианты поражения почек у больных с подагрой, целевые значения pH мочи и уровни мочевой кислоты в крови, принципы питания и медикаментозной терапии пациентов с подагрической нефропатией.

Ключевые слова: нефрология, подагра, нефропатия.

Для цитирования: Михайлова З., Михайлова Ю. Подагрическая нефропатия: диагностика, подходы к лечению // Врач. – 2018; 29 (7): 26–29. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-07-04>

Подагра – системное тофусное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в месте отложения кристаллов моноурата натрия (МУН) у людей с гиперурикемией (≥ 360 мкмоль/л), обусловленной внешнесредовыми и (или) генетическими факторами [1–4].

Выделяют первичную и вторичную подагру, метаболический (10–25%) и почечный (75–90%) типы [5, 6].

Диагноз подагры устанавливают в соответствии с критериями ВОЗ (2002) – обнаружение кристаллов МУН в синовиальной жидкости или тофусе с помощью поляризационной микроскопии или артрит первого плюснефалангового сустава + тофусы + быстрый ответ на колхицин, или данные магнитно-резонансной томографии (МРТ)/УЗИ, а также в соответствии с национальными или международными (EULAR, ACR и др.) рекомендациями [1, 2].

Основные клинические проявления подагры: рецидивирующая артропатия (в том числе подагрический статус); подагрические тофусы; нефролитиаз; подагрическая нефропатия [1, 2, 7, 8].

Выделяют несколько форм уратной нефропатии, нередко – в комбинации: острая мочекишечная нефропатия, уратный нефролитиаз, хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит (ХТИН) [5–9].

Острая уратная нефропатия (обструкция мочевыводящих путей кристаллами мочевой кислоты – МК – характерна для синдрома лизиса опухоли) развивается остро и может проявиться острым повреждением почек

[10]. Пациенты отмечают относительно кратковременный период уменьшения диуреза с изменением цвета мочи на бурый («цвет толченого кирпича»). Олигурия может сменяться анурией. В дальнейшем наблюдают компенсаторную полиурию, после которой количество мочи нормализуется. Подобные эпизоды частичной обструкции почечных канальцев уратами, как правило, обратимы на протяжении длительного периода, могут появляться задолго до первой атаки суставной подагры [5]. Показано, что даже кратковременная, 72-часовая мочевиная обструкция приводит к резидуальному функциональному дефекту почки из-за частичной потери нефронов. При нарастающем ухудшении функции почек диагностируют повышение уровней креатинина и калия в крови. Характерен подъем АД [10].

Клиника *уратного нефролитиаза* не отличается от других вариантов данного поражения почек. Длительное, практически бессимптомное наличие уратных конкрементов в почках может сменяться эпизодами почечных коликов, нередко рецидивирующих. Он может сочетаться с ХТИН [5, 7, 8, 10].

ХТИН – самая частая форма уратной нефропатии, длительное время протекает бессимптомно, что не уменьшает его опасности – именно он нередко становится причиной хронической болезни почек (ХБП) [5]. У 18–25% больных с подагрической нефропатией причиной смерти является терминальная стадия ХБП. Развитие ХТИН может предшествовать первой атаке суставной подагры, а у части пациентов подагрический артрит не наблюдается вообще. При ХТИН протеинурия чаще бывает «следовой» или вообще отсутствует. В моче обнаруживают снижение активности канальцевого фермента N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы, что относят к ранним признакам ХТИН. Уменьшение экскреции МК с мочой, сочетающееся с выраженной гиперурикемией, указывает на выраженность поражения тубулоинтерстиция почек. К депрессии относительной плотности мочи присоединяется ноктурия, возможно повышение уровня креатинина в крови [5].

Среди механизмов повреждения ткани почек при гиперурикемии описаны кристаллизация уратов в тубулоинтерстиции и лоханках; снижение активности фибринолитических факторов (урокиназа мочи); дисфункция эндотелия; экскреция ренина юкстагломерулярными клетками, сопровождающаяся активацией локально-почечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [2, 5, 7].

Для диагностики подагрической нефропатии определяют уровень МК в крови и почечную экскрецию (у некоторых больных) МК (в норме – >800 мг/сут у мужчин и >750 мг/сут – у женщин), выполняют УЗИ почек и мочевых путей, КТ/МРТ почек [4, 5, 7]. Почечную экскрецию МК (в суточной моче) исследуют у лиц с семейным анамнезом подагры, при начале подагры в возрасте до 25 лет и наличии мочекаменной болезни [1–3, 7, 8].

Лечение. Проводится обучение больных определению pH мочи с помощью тест-полосок в амбулаторных условиях (целевой уровень – 6,1–7,1). Продолжается дискуссия по вопросу, сколько часов в сутки pH мочи должна находиться в целевом диапазоне: 1 раз в сутки (несколько часов) или более длительно. Для достижения целевых значений pH мочи рекомендуют принимать щелочные цитратные смеси в профилактических или литолитических дозах: блемарен – 6–18 г гранулята в сутки (1 шипучая таблетка = 3 г гранулята) растворить в стакане минеральной воды или чая или фруктового сока; уралит; магурлит (по 2 мг 4 раза в сутки); солюран (9–10 г/сут) или бикарбонат натрия – 1,5 г 3 раза в сутки [4, 7, 8].

Диета. Ранее больным с подагрой назначали диеты умеренной системы – №6 или №6е [6, 9], а при развитии уратной нефропатии – №7р [9]. В настоящее время, согласно Приказу Минздрава России от 05.08.03 №330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации», таким пациентам назначают основной вариант стандартной диеты, а при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – вариант диеты с пониженным количеством белка (низко-, малобелковая диета – МБД).

Рекомендуют отказ от приема алкоголя (пиво, портвейн, крепкие спиртные напитки – виски, водка, коньяк и др.) и подслащенных сахаром напитков (кока-кола и др.), снижение избыточной массы тела. Проводят коррекцию дислипидемии и гипергликемии [1–3, 5, 6, 9].

Назначают специальную антиподагрическую диету, бедную пуринами, белками и жирами. Необходимо ограничить продукты, богатые пуринами – морепродукты; потроха (почки, печень, легкие, мозги); мясные супы и экстракты, студни, холодец; раки, жирные сорта рыбы (копченая, балык, икра); жареное мясо [1, 3, 9]. Мясо или рыбу употребляют только в вареном виде 2–3 раза в неделю.

Из мясных продуктов рекомендуется курица, так как она относительно бедна пуринами. Количество белка – 1,0–1,5 г/кг/сут. Соотношение белков животного и растительного происхождения в рационе больного с гиперурикемией – 1:1,5 (75% белков растительного происхождения при развитии уратной нефропатии) [6, 9].

Избыток пищевых жиров препятствует выведению МК почками и может провоцировать приступ подагры. Необходимо исключить/ограничить продукты, богатые жирами – яйца, колбасные изделия, мясные консервы, жирные молочные продукты. Пища больного должна содержать не более 1 г жиров на 1 кг массы тела. Полезны молочные продукты с низкой жирностью, так как казеин и лактальбумин увеличивают экскрецию МК с мочой.

Необходимо исключить/ограничить соленые соусы, сметанные соусы, майонез, плавленые сыры, жир-

ные кисломолочные продукты, сдобные булки, пирожки, хлеб высшего сорта, масляные кремы, пирожные, торты [9].

Грибы, спаржа, цветная капуста, шпинат, чечевица, соя, горох, бобы, фасоль, зеленый горошек также богаты пуринами, однако по данным исследований, употребление растительных пуринов не вызывает повышения уровня МК в крови и не приводит к развитию подагры [3].

В рацион вводят продукты с высоким содержанием витамина С, который снижает уровень МК в крови вследствие увеличения ее экскреции с мочой [3, 6, 9].

У лиц, съевших одновременно ≥ 5 яблок, может повыситься уровень МК в крови на 35% за счет фруктозы. Продемонстрирована прямая зависимость между приемом фруктозы и развитием подагры у мужчин [3].

Рекомендуются в количествах, обеспечивающих выделение ≥ 2 л мочи в сутки: щелочная минеральная вода (без газов, до 0,5–1,0 л/сут), бутилированная, гидрокарбонатная или гидрокарбонатно-сульфатная – нафтуся, смирновская, славянская, боржом, березовская и др. [6]; снятое молоко; цитрусовые и ягодные соки/морсы (клюквенный, брусничный, вишневый); кисели; отвар шиповника; чай (особенно зеленый) и кофе (молотый) – ≥ 5 чашек в сутки [3, 5, 6, 9].

При снижении СКФ до уровня < 90 мл/мин назначается МБД, с учетом абсолютных или относительных противопоказаний к ней – 0,8–0,6–0,3 г/кг/сут белка с резким ограничением поваренной соли до 1,5–3,0 г/сут [11]. При СКФ < 45 мл/мин дополнительно к МБД назначают белковые препараты (кетостерил – 1 таблетка на 5 кг/сут в 3 приема; соевый изолят – 0,1–0,3 г/кг/сут; аминес, полипротэн нефро, пептопротэн нефро, нутриен нефро) [11]. При нежелании больным соблюдать МБД могут быть рекомендованы высокоселективный адсорбент кремезин (AST-120), энтеросорбенты (повидон, лигнин гидролизный, активированный уголь и др.). У больных с ХБП С5 и заместительной почечной терапией (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки) питание организуется в соответствии с действующими рекомендациями [12]: жидкость – 500–750 мл/сут свыше остаточного диуреза; калории –

30–35 кг/сут; белок – 1,2–1,5 г/кг/сут; натрия хлорид – 5–6 г/сут; кальций – до 2 г/сут; калий – до 2–3 г/сут; фосфор – 0,8–1,0 г/сут.

Фитотерапия. Урисан – растительный комплекс с антигиперурикемическим и противовоспалительным действием – назначают по 2 капсулы или 5 пилюль 2 раза в сутки на 1–3 мес, с целью профилактики – 3 раза в год по 2 мес [3, 13]. Пациентам с уролитиазом может быть рекомендован прием пролита по 2 капсулы или 5 пилюль 2 раза в сутки совместно с урисаном по 2 капсулы или 5 пилюль 2 раза в сутки в течение 2 мес, с профилактической целью – 2 раза в год по 2 мес [8].

Фармакотерапия. У больных с гиперурикемией (подагрой) при наличии коморбидной патологии анализируют проводимую фармакотерапию. Следует помнить о лекарствах (фруктоза, варфарин, никотиновая кислота, витамин В₁₂ и др.), которые повышают образование МК, а также о фармпрепаратах (ацетилсалициловая кислота, диуретики, никотиновая кислота, леводопа, циклоспорин и др.), замедляющих ее выведение [5].

При остром подагрическом артрите могут быть назначены колхицин – 0,5–1,0 мг (до 2 мг/сут) или нестероидные противовоспалительные препараты (внутрь или инъекционно); глюкокортикостероиды (внутрь, внутрисуставно, внутримышечно, внутривенно – пульс-терапия: 250–500 мг/сут) [1–4], ингибиторы интерлейкина-1 (анакинра, рилонацепт, канакинумаб) [1, 2].

Лекарственная терапия показана больным с постоянным уровнем МК в крови > 360 мкмоль/л, при экскреции МК с мочой > 1100 мг/сут, при цитолитической терапии опухолей [1, 2].

Принципы назначения антигиперурикемической терапии: не ранее чем через 2–4 нед после полного купирования приступа артрита; начинать с минимальных доз, увеличивать дозы до достижения целевых уровней МК (≤ 360 –300 мкмоль/л). Критерии эффективности терапии: отсутствие атак (частота) артрита, рассасывание/уменьшение тофусов (размеры). При проведении терапии необходимо мониторировать уровень МК и креатинина, рассчитывать СКФ, контролировать рН мочи, выявлять неблагоприятные реакции [2].

Для лечения подагры применяют различные лекарственные средства – урикоингибиторы (аллопуринол, фебуксостат, гепатокаталаза), урикоэлиминаторы (бензбромарон, пробенецид, этамид, сульфинпиразон), комбинированные препараты (алломарон) [1–5, 7, 8], уриколитики (пеглотиказа – рекомбинантная уриказаз), препараты уриказы (уратоксидаза, расбуриказаз, пегуриказаз) [2].

Препарат 1-го ряда – урикоингибитор аллопуринол (50–100 мг – 10 дней, затем +50 мг каждую неделю до достижения целевого уровня МК). Максимальная суточная доза аллопуринола определяется с учетом СКФ [2, 4, 5] (см. таблицу).

Урикоэлиминаторы не следует назначать при умеренной и тяжелой ХБП, а также у больных с МКБ [2, 3, 5].

Подбор дозы аллопуринола в зависимости от СКФ (Мухин Н.А., 2005)

СКФ, мл/мин	Доза аллопуринола, мг/сут
≥ 100	≥ 300 (до 600–900)
100–80	250
80–60	200
60–40	150
40–20	100
20–10	100; через день
< 10	100; 1 раз в 3 дня

Фебуксостат – селективный ингибитор ксантиноксидазы, препарат выбора для больных с умеренной и тяжелой ХБП (40–80 или 120 мг/сут). В отличие от аллопуринола титровать дозу не требуется [2].

Уриколитики назначают при тяжелой подагре, больным с неэффективностью других препаратов (урикоингибиторы, урикоэлиминаторы) или при наличии противопоказаний; лицам с лейкоемией, лимфомами, солидными злокачественными образованиями [2].

При наличии артериальной гипертензии (АГ) больным с подагрической нефропатией назначают гипотензивные средства (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или антагонист рецепторов ангиотензина II; антагонист кальция или β -блокатор), нередко – в комбинации. У пациентов с подагрой и АГ препаратом выбора для достижения целевого уровня АД является лозартан [1, 5]. Установлено, что лозартан блокирует 2 основные транспортные системы эпителиоцитов дистальных канальцев, участвующие в реабсорбции уратов (урат/лактат и урат/хлорид). В связи с этим структуры почечного тубулоинтерстиция оказываются защищенными от повреждающего действия уратов [3–5].

Успех лечения уратной нефропатии определяется ее своевременной диагностикой. Это – одно из немногих хронических прогрессирующих заболеваний, которое может быть предотвращено при условии ранней и адекватной первичной и вторичной профилактики уратного дисметаболизма. Нормализация уровня МК направлена на предупреждение атак суставной подагры, уратного поражения почек, а также на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации. Подагра / М., 2014; 8 с.
2. Международные рекомендации по диагностике и лечению подагры // Научно-практич. ревматол. – 2014; 52 (2): 141–6.
3. Барскова В.Г., Авдошин В.П. Подагра и уратный нефролитиаз: Институт ревматологии РАМН / М.: СК, 2013; 36 с.
4. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 372–80.
5. Клинические разборы: Внутренние болезни. Под ред. Н.А. Мухина / М.: Литтерра, 2005; с. 237–59.
6. Диетология. Руководство. 4-е изд. Под ред А.Ю. Барановского / СПб: Питер, 2013; с. 631–8.
7. Руководство Европейской урологической ассоциации по лечению уролитиаза (EAU), 2013 (сокр.) // Почки. – 2013; 4: 44–54.
8. Клинические рекомендации Российского общества урологов по диагностике и лечению мочекаменной болезни / М., 2014; 46 с.
9. Шевченко В.П. Клиническая диетология. Под ред. В.Т. Ивашкина / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; с. 198–205.
10. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш. и др. Острое повреждение почек / М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015; с. 74–6.
11. Клинические рекомендации «Питание больных на додиализных стадиях хронической болезни почек» / М., 2014; 28 с.
12. Клинические рекомендации «Оценка и коррекция статуса питания у пациентов на программном гемодиализе» / М., 2014; 14 с.
13. Авдошин В.П., Андрюхин М.И., Анненков А.В. и др. Метафилактика у больных подагрой, осложненной уролитиазом и нефропатией // Клин. нефрол. – 2013; 2: 30–3.

GOUTY NEPHROPATHY: DIAGNOSIS, APPROACHES TO TREATMENT

Z. Mikhailova¹, MD; Yu. Mikhailova²

¹City Clinical Hospital Thirty-Eight, Nizhny Novgorod District, Nizhny Novgorod

²Nizhny Novgorod State Medical Academy

The paper considers the types of kidney injury in patients with gout, target urine pH values and uric acid levels in the blood, and the basic principles of nutrition and drug therapy in patients with gouty nephropathy.

Key words: nephrology, gout, nephropathy.

For citation: Mikhailova Z., Mikhailova Yu. Gouty nephropathy: diagnosis, approaches to treatment // *Vrach.* – 2018; 29 (7): 26–29. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-07-04>