

Л.В. Журавлёва, В.А. Фёдоров

Харьковский национальный
медицинский университет

ПОДАГРА: ВЗГЛЯД НА БОЛЕЗНЬ КАК НА ОБЩЕМЕТАБОЛИЧЕСКУЮ ПРОБЛЕМУ

Резюме

У статті наведено результати розгляду порушень обміну сечової кислоти, які призводять до розвитку не лише подагри, але й системних уражень, які підвищують кардіоваскулярний ризик. Проаналізовано дані літератури, що вказують на загальні механізми розвитку гранулем неімунного характеру при подагрі та атеросклерозі, формування яких призводить до структурних змін і пошкодження тканин, порушення функцій органів. Зазначені факти свідчать про те, що ці захворювання слід розглядати як загальнометаболическі проблеми з розвитком системності уражень, які необхідно враховувати під час призначення профілактичних заходів, а також вибору тактики лікування.

Ключові слова

Подагра, сечова кислота, метаболічний синдром, атеросклероз, кардіоваскулярний ризик.

Реформирование системы здравоохранения в Украине требует от врача обширных знаний, особенно в отношении тех заболеваний, которые протекают с изменениями общего метаболизма. Диагностика метаболического синдрома, когда он уже развился, не представляет больших трудностей. Существуют стандартные составные признаки данного синдрома: артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность и дислипидемия. Однако сейчас назрела необходимость выделить отдельные патологические состояния или болезни, которые тоже можно рассматривать как неотъемлемую часть общих проявлений нарушений метаболизма. В последнее время в этом плане внимание клиницистов привлечено к подагре, так как находящиеся в основе патогенеза данного заболевания нарушения обмена мочевой кислоты (МК) вносят существенный вклад в изменение метаболического статуса. Данные изменения могут приводить к развитию не только подагры, но и к системным поражениям, повышению кардиоваскулярного риска.

Какие же механизмы играют важную роль в формировании данных нарушений? Рассмотрим основные звенья патогенеза подагры. Общеизвестно, что главными компонентами нуклеиновых кислот являются пуриновые нуклеотиды, которые принимают участие в энергетиче-

ческом балансе и процессе фосфорилирования. Пуриновым основаниям свойственно не только синтезироваться, но они могут и распадаться. Процесс выведения МК из организма происходит через почки (2/3) и органы желудочно-кишечного тракта. Ураты фильтруются в клубочках и затем практически полностью абсорбируются в проксимальных извитых канальцах. В дистальных отделах последних происходит секреция и реабсорбция. У здоровых людей при увеличении объема фильтрации уратов увеличивается и их экскреция [1]. Часть МК, которая выделяется в кишечник, подвергается воздействию бактерий и метаболизируется с образованием аммиака и диоксида углерода. Под влиянием различных факторов происходит нарушение метаболизма МК, в связи с чем она может накапливаться в организме. Учитывая тот факт, что метаболизм пуринов происходит с образованием МК, то концентрация уратов зависит от соотношения скорости образования уратов и скорости их экскреции (уриколиз). Гиперурикемия прямо пропорциональна избыточному употреблению в пищу продуктов, содержащих пурины: бобовые, кофе, печень, красное мясо, язык. У здоровых людей уровень МК может изменяться в зависимости от характера питания. Пурины, поступающие с пищей, составляют до 30% выводимых уратов. Диета с исключением пуринов может уменьшить концентрацию уратов в плазме до 20%. Синтез de novo приводит

© Л.В. Журавлёва, В.А. Фёдоров

к образованию инозинмонофосфата, который потенциально может конвертироваться в аденозинмонофосфат и гуанозинмонофосфат [2, 3]. Распад нуклеотидов ведет к образованию соответствующих нуклеозидов (аденозин, инозин и гуанозин), которые превращаются в пурины. Из инозинмонофосфата происходит формирование гипоксантина, который под влиянием фермента ксантиноксидазы конвертируется сначала в ксантин, а затем в МК. Нужно отметить, что аденин не может непосредственно метаболизироваться в ксантин, а затем и в МК. При избыточном накоплении гуанозинмонофосфата и аденозинмонофосфата они могут превращаться в МК и выводиться из организма. При этом следует учитывать, что экскреция МК влечет за собой метаболические потери, так как для синтеза пуринов требуются затраты значительного количества энергии. Нужно отметить, что имеются также и другие пути метаболизма, в которых пурины подвергаются обратному превращению в соответствующие нуклеотиды. Эти процессы происходят с участием ферментов гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы и аденин-фосфорибозилтрансферазы [4, 5].

Как уже отмечалось ранее, при воздействии определенных факторов концентрация МК в крови может повышаться (гиперурикемия). Чаще всего к этому могут приводить заболевания почек, патология печени и желчевыводящих путей, лейкоз, лимфома, пневмония, туберкулез, псориаз, хроническая экзема, сахарный диабет, анемии, злоупотребление спиртными напитками, чрезмерные физические нагрузки [6].

В литературе описаны генетические факторы, которые способствуют нарушению метаболизма МК. Например, врожденное отсутствие активности гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы, фермента, отвечающего за реутилизацию пуринов, приводит к развитию болезни Леша — Нихана. При данной патологии дети рождаются клинически нормальными, однако к 4-6-му месяцу отмечаются различные отклонения в развитии, такие как отставание физического развития, периодическое повышение температуры, повышенная возбудимость, диспепсические расстройства. Симптомы постепенно прогрессируют, в последующем может развиваться корковый паралич, спазм мышц ног, нарушение координации движений. На 2-3-м году жизни появляется наиболее характерный признак заболевания — аутоагрессия. У детей возникает неодолимое стремление кусать себе язык, губы, пальцы на руках и ногах [10]. Генетические мутации метаболизма МК, связанные с X-хромосомой, являются еще одним из важных факторов, который участвует в патогенезе

подагры. Они выявляются у 10% пациентов мужского пола [1]. По данным литературы, уровень МК чаще всего у мужчин выше, чем у женщин репродуктивного возраста, но к 60 годам этот показатель уравнивается [7, 8].

Избыток уратов в физиологических жидкостях ведет к перенасыщению и образованию кристаллов. У больных подагрой в 2 раза увеличивается синтез уратов, при этом их концентрация во внеклеточной жидкости может достигать до 31 000 мг. У человека отсутствует фермент уриказы, который способствует окислению МК.

Одним из важных факторов в патогенезе подагры является растворимость уратов в суставной жидкости, на что оказывают влияние pH, температура, наличие или отсутствие синовиальной жидкости с определенным уровнем содержания коллагена и протеогликанов. Значительная реабсорбция уратов в почках ведет к повышению уровня МК в плазме крови с последующей кристаллизацией в тканях. При подагре гиперурикемия приводит к развитию деструктивно-склеротических и воспалительных изменений в различных органах и системах, в первую очередь в костно-суставной. Подагра часто сочетается с остеоартритом, так как при этом в суставах происходит накопление продуктов деградации, которые потенциально являются центрами кристаллизации.

Как уже отмечалось ранее, на развитие подагры влияют два фактора, а именно избыточное образование уратов в организме и недостаточное их выведение. К избытку уратов приводит частое употребление мяса, генетические ферментопатии, ожирение, инсулинорезистентность, прием цитостатиков и злоупотребление алкоголем. К факторам, предрасполагающим к снижению выведения уратов, следует отнести наличие метаболического синдрома, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, различных нефропатий, поликистоза почек, бериллиоза, нарушения гормонального гомеостаза, хронической интоксикации, в частности свинцом, а также частое применение лекарственных препаратов (пиразинамид, этамбутол, диуретики салицилаты, никотиновая кислота, β -гидроксипропионат). Частое употребление этилового спирта приводит к увеличению выработки МК за счет деградации АТФ до АМФ. Поэтому между потреблением алкоголя и концентрацией МК в крови существует прямая корреляционная связь [11, 12].

В клинической эволюции подагра проходит три стадии: бессимптомной гиперурикемии, острую интермиттирующую и хроническую (тофусную). Типичными симптомами являются приступы острого артрита, частое поражение позвоночника, также отмечается накопление

кристаллов МК в мягких тканях. Следует отметить, что из внесуставных проявлений отмечается образование гранул (тофусов). Последние представляют собой накопление кристаллов под кожей, в эндотелии сосудов, почечных канальцах с образованием камней, развитием гастропатии и гепатопатии.

В период острой фазы выраженность воспаления определяется количеством уратов в синовиальной жидкости, а классическое поражение первого плюснефалангового сустава связано с более низкой температурой данного сустава. Начало заболевания носит, как правило, моноартикулярный характер. Позже в патологический процесс вовлекаются и другие суставы: голеностопные, пяточные, коленные, межзапястные, межфаланговые, локтевые. Развивается локальный воспалительный процесс с выделением провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухолей (ФНО)- α), которые вызывают хемотаксис нейтрофилов в полость сустава. В синовиальную ткань нейтрофилы привлекаются такими веществами, как лейкотриен В₄, активирующий фактор тромбоцитов, ИЛ-1 и ИЛ-8. При этом ведущую роль среди них отводят ИЛ-8, который считают мишенью для лечения при подагре. В миграции нейтрофилов, вызванной кристаллами уратов, участвуют и другие факторы, в частности члены семейства кальгранулина S100A8 и S100A9 [12].

При повышении содержания уратов в синовиальной жидкости в ней происходит дестабилизация микрогранул, кристаллы попадают в эту среду, что вызывает приступ подагры. При этом в синовию ураты не могут нормально раствориться, что приводит к диффузной поверхностной и периваскулярной инфильтрации синовиальной оболочки полиморфно-ядерными лейкоцитами с накоплением экссудата, содержащего преимущественно нейтрофилы.

К образованию тофусов при хроническом течении подагры предрасполагают длительное течение заболевания, отсутствие адекватной терапии, высокий уровень МК в крови. Тофусы представляют собой скопления кристаллов МК, а также макрофагов, лимфоцитов и гигантских многоядерных клеток. Образование тофусов (гранул) происходит в соединительной ткани. Гранулемы повреждают субхондральную костную ткань, капсулу суставов, синовиальные сумки, сухожилия и связки. Все это приводит к дегенеративным процессам в хряще, развитию вторичного остеоартрита. В дальнейшем наблюдается деформация суставов, развитие эрозии костной ткани и остеолит. Как следствие, развивается фагоцитоз кристаллов уратов, происходит индукция ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, циклоок-

сигеназы-2. Дальнейшее развитие гранулемы приводит к образованию фиброзной ткани, содержащей фибробластин, единичные многоядерные клетки. Образование соединительной ткани происходит между отложениями кристаллов, что ведет к формированию многодольковой гранулемы, переплетенной фиброзными тяжами и окруженной фиброзной капсулой [12].

Образование таких гранул, вероятнее всего, возможно и при первых приступах подагры. В случае близкого их расположения к суставной поверхности и тонкой капсуле, в результате даже небольшой травматизации, кристаллы могут высвободиться, что приводит к развитию приступа. Промоторами кристаллизации могут служить белки, такие как коллаген I типа и подфракции гамма-глобулина [11].

Гранулемы могут образовываться у большинства больных и часто локализируются внутрикожно, подкожно, в области проекции различных суставов: коленных, локтевых, запястных, на локтевой поверхности предплечья, ушных раковинах, ахилловом сухожилии [12, 13]. Впоследствии гранулемы подвергаются внутреннему некрозу с выделением белой массы и изъязвлениями на коже. Гранулемы, которые развиваются на поверхности хрящей, вызывают хондролит, в результате чего происходит разрушение хряща с повреждением околосуставной кости. Медиаторы воспаления (цитокины, протеазы) поддерживают воспалительный процесс, что часто приводит к хронизации с развитием синовиита. В дальнейшем это может закончиться разрушением хряща и развитием эрозий кости.

Следует отметить, что МК может также накапливаться и в других органах: в сердце, суставах, печени, головном мозге. В плазме крови она содержится в виде солей натрия (натриевых уратов). При этом отмечено, что при повышении уровня натрия в крови повышается и содержание МК. В случае отложения кристаллов МК в почечных канальцах развиваются нефропатии с образованием почечных камней. Камни, содержащие кальций, образуются в 10 раз чаще, чем в популяции [12]. Кроме того, ураты могут откладываться в спинном мозге, межпозвоночных суставах. При этом развивается воспаление с радикулярными поражениями — люмбаго. Образование гранул происходит и в желудочно-кишечном тракте, что приводит к развитию гастропатий и гепатопатий.

В литературе указывается прямая связь между гиперурикемией и артериальной гипертензией, причиной чего может быть снижение почечного кровотока, а также наличие ожирения. При этом развитие последнего как результат метаболического синдрома может наблюдаться у 70-80% пациентов. Также отмечена корреля-

ция между гиперурикемией и гипертриглицеридемией (около 80% больных) [12]. Инсулинорезистентность отмечают у 60% пациентов с подагрой, сахарный диабет 2-го типа — у 20%, ишемическую болезнь сердца — у 30%. При этом повышенный уровень в крови МК является независимым предиктором повышенного риска развития кардиоваскулярных событий и общей смертности [13]. О системности поражений при подагре свидетельствуют частая артериальная гипертензия, нейропатия, поражение глаз. Все вышеизложенные факты указывают на то, что подагра не просто является следствием нарушения обмена МК, а имеет системные поражения и в первую очередь приводит к высокому риску кардиоваскулярных нарушений, а также способствует развитию и прогрессированию атеросклероза [14, 15].

Если проанализировать изменения в суставах, которые наблюдаются при атеросклерозе, то можно отметить, что они аналогичны таковым при подагре. В основе их лежит синовит, который индуцирован выходом в суставную полость кристаллов холестерина. Последние приводят к развитию воспаления в полости суставов. Частым проявлением может быть моноартрит, который напоминает острый приступ подагры с явлениями синовита, развитием припухлости, гиперемии и гипертермии кожи. В результате рецидивов артрита наблюдается развитие деформации суставов, формируются сгибательные контрактуры, могут поражаться ахилловы сухожилия и разгибатели кистей.

В настоящее время в литературе есть мнение, что подагра и атеросклероз относятся к гранулематозным болезням, которые вызваны эндогенными инородными телами. При этом в случае подагры развитие гранулем вы-

зывают кристаллы МК, а при атеросклерозе — очаги липидов, которые содержат внеклеточный холестерин [14]. Нужно отметить, что оба заболевания являются следствием дистрофии — патологического процесса, связанного с нарушением тканевого метаболизма, который приводит к структурным изменениям и повреждению тканей. Гранулемы в данном случае несут неиммунный характер. Развитие дистрофических процессов является следствием инфильтрации, представляющей собой накопление продуктов обмена в клетках или внеклеточном пространстве, что связывают с недостаточностью ферментных систем, метаболизирующих эти продукты. Подагра развивается как результат смешанной дистрофии с нарушением обмена нуклеопротеидов при отсутствии фермента уриказы. Атеросклероз следует рассматривать как следствие стромально-сосудистой жировой дистрофии при отсутствии в лизосомах макрофагов ферментов, которые разрушают углеродную структуру молекулы холестерина. В связи с отсутствием указанных ферментов при данных заболеваниях развиваются процессы кристаллизации с последующим развитием гранулематозного воспаления вокруг этих эндогенных инородных тел [9].

С учетом вышеизложенного подагру и атеросклероз следует рассматривать как общеметаболические проблемы с развитием системности поражений. В перспективе, по-видимому, при разработке новых рекомендаций и стандартов диагностики обследования и лечения необходимо учитывать имеющиеся нарушения при назначении профилактических мероприятий, а также при выборе тактики лечения. Данное направление требует дальнейшего всестороннего развития и изучения.

Список использованной литературы

1. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2. Біологічна хімія / Ю.І. Губський, І.В. Ніженковська, М.М. Корда та ін., за ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. — К.: ВСВ «Медицина», 2016. — 544 с.
2. Макаренко Е.В. Подагра: современные принципы диагностики и лечения // Вестник ВГМУ. — 2017. — Т. 16, № 6. — С. 7-22.
3. МакКарти Д. Кристаллы дигидрата пирофосфата кальция, гидроксипатита и других соединений. В кн.: Ревматические заболевания. В 3 т. Том 2. Заболевания костей и суставов: Руководство / Под ред. Д.Х. Клипела, Д.Х. Стоуна, Л.Д. Кроффорд, П.Х. Уайт. Пер. с англ. под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюшина. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2012. — С. 265.
4. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors / C.F. Kuo [et al.] // Nat. Rev. Rheumatol. — 2015, Nov. — Vol. 11, № 11. — P. 649-662.
5. Imaging in gout and other crystalrelated arthropathies / P. Omoumi [et al.] // Rheum. Dis. Clin. North. Am. — 2016, Nov. — Vol. 42, № 4. — P. 621-644.
6. Martillo M.A. The crystallization of monosodium urate / M.A. Martillo, L. Nazzal, D.B. Crittenden // Curr. Rheumatol. Rep. — 2014, Feb. — Vol. 16, № 2. — P. 400.
7. Choi H.K. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study / H.K. Choi, G. Curhan // Am. J. Clin. Nutr. — 2010, Oct. — Vol. 92, № 4. — P. 922-927.

8. *Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study* / S. Bruderer [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2014, Jan. — Vol. 66, № 1. — P. 185-196.
9. Казимирко В.К. Подагра и атеросклероз как гранулематозные болезни // *Укр. Ревматол. Журн.* — 2017. — Т. 68, № 2. — С. 17-24.
10. *Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout* / A.E. Hak [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010, Jul. — Vol. 69, № 7. — P. 1305-1309.
11. *Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study* / H.K. Choi [et al.] // *V.M.J.* — 2012, Jan. — Vol. 344. — P. d8190.
12. Эдварс Н.Л. Подагра. Клинические признаки. В кн.: *Ревматические заболевания. В 3 т. Том 2. Заболевания костей и суставов: Руководство* / Под ред. Д.Х. Клипела, Д.Х. Стоуна, Л.Д. Крофффорд, П.Х. Уайт. Пер. с англ. под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюлина. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2012. — P. 229.
13. Lottmann K., Chen X., Schädlich P.K. *Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review* // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2012. — 14 (2). — P. 195-203.
14. Спиера Р.Ф. Гиперлиппротеинемия и артрит. В кн.: *Ревматические заболевания. В 3 т. Том 2. Заболевания костей и суставов: Руководство* / Под ред. Д.Х. Клипела, Д.Х. Стоуна, Л.Д. Крофффорд, П.Х. Уайт. Пер. с англ. под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюлина. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2012. — С. 363.
15. *Anemia and the onset of gout in a population-based cohort of adults: Atherosclerosis Risk in Communities study* / M.A. McAdams-DeMarco [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2012. — Vol. 14, № 4. — P. R193.

Надійшла до редакції 25.01.2019 р.

GOUT: A VIEW ON THE DISEASE AS A GENERAL METABOLIC PROBLEM

L.V. Zhuravlova, V.A. Fedorov

Abstract

The article discusses a disorders of uric acid metabolism, that lead to the development of not only gout, but also systemic lesions, which, in turn, increase the cardiovascular risk. According to the studied literature, asimilar general mechanisms of the development of non-immune granulomas exist in goutas well as in atherosclerosis. The formation of granulomas leads to structural changes, tissue damage, and inner organ dysfunction. Thes efacts indicate that them entionedabove diseases should be considered as general metabolic problems, associated with the development of systemic lesions. The systemic nature of goutas should be takenin to consideration when prescribing preventive measures, as well as when choosing treatment strategy.

Keywords: gout, uric acid, metabolic syndrome, atherosclerosis, cardiovascular risk.