

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННЫЕ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРУРИКЕМИИ ПРИ ПОДАГРЕ

Н. Ю. КИРКИНА, М. А. СЕДЕЛЬНИКОВА

Тулский государственный университет, медицинский институт

В статье изложены этиологические и патогенетические основы возникновения первичной подагры, а также на основе анализа литературных данных и исследований в этой области показано значение диетотерапии в лечении и предотвращении приступов данного заболевания.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, этиология, пуриннуклеотиды, диета.

Цель: показать значение диеты в лечении подагры путем разбора этиопатогенетических основ заболевания.

Подагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия (МУН) и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУЕ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами. [1]

По мнению многих авторов, чаще подагрой болеют мужчины, при этом пик заболеваемости приходится на 40–50 лет. Среди женщин данное заболевание распространено чаще в возрасте старше 60 лет, что связывают с наступившей менопаузой.

По этиопатогенетическому признаку выделяют первичную и вторичную подагру. Не затрагивая вторичные варианты, рассмотрим этиопатогенез первичной подагры.

Типы первичной гиперурикемии:

- метаболический тип (вследствие увеличения синтеза пуринов);
- почечный тип (вследствие нарушения выведения мочевой кислоты почками);
- смешанный тип (сочетание обеих причин).

Основой развития подагры являются нарушение пуринового обмена и повышение содержания в крови мочевой кислоты (Европейская противоревматическая лига (EULAR) рекомендует оценивать уровни мочевой кислоты в крови выше 360 мкмоль/л как гиперурикемию). Последнее может быть вызвано как гиперпродукцией мочевой кислоты, так и нарушением выделения ее почками.

Мочевая кислота (МК) входит в состав пуриновых соединений, которые поступают в организм человека с пищей, а также образуются в ходе обмена нуклеотидов.

Основным источником биосинтеза пуринов в организме человека является фосфорибозилпи-

рофосфат (ФРПФ) и глутамин. Из них образуется основной предшественник пуриновых нуклеотидов — инозиновая кислота. Обмен инозиновой кислоты может происходить путем включения ее в нуклеотиновые кислоты или последовательного расщепления на гипоксантин, ксантин и МК. В организме человека эти процессы обратимы под действием гипоксантингуанина. Превращение гипоксантина в ксантин и МК происходит под действием фермента ксантиноксидазы. [4].

Метаболический тип гиперурикемии

Существуют две специфические причины первичной ГУЕ и связанной с ней подагры — недостаточность гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы и гиперактивность 5-фосфорибозил-1-пирофосфатсинтетазы — сцепленные с X-хромосомой [5]. В связи с данным фактом подагрой чаще всего болеют мужчины.

Мутации в гене ФР-синтетазы привели к появлению полиморфных вариантов фермента, которые характеризуются аномальным ответом на обычные регуляторные факторы: концентрацию рибозо-5-фосфата и пуриннуклеотидов. Как правило, наблюдается **суперактивация фермента** [5]. В связи с этим пуриннуклеотиды начинают синтезироваться с большей скоростью, что вызывает избыточную секрецию МК.

Обнаружены полиморфные варианты гипоксантин-гуанинфосфорибозил-трансферазы со сниженной ферментативной активностью [7]. Это приводит к уменьшению повторного использования пуриновых оснований, поэтому они трансформируются в МК. Так как ФР-синтетаза накапливается в клетке из-за меньшего ее использования, это приводит к повышению синтеза пуриннуклеотидов. В конечном итоге это также приводит к избыточному образованию МК.

Почечный тип

Нарушение выделения МК почками обусловлено мутациями генов, кодирующими ко-транспортёры и уромодулин.

Транспорт МК почками представляет собой каскад 4-х процессов: клубочковую фильтрацию, почти полную реабсорбцию профильтрованной МК, секрецию и постсекреторную реабсорбцию в проксимальных канальцах [14].

Канальцевая реабсорбция уратов осуществляется транспортером органических анионов (урат-анионным обменником), идентифицированным, как URAT1 (кодируемый SLC22A12 геном). Многочисленные исследования, в том числе у лиц с семейной гипопурикемией указывают на мутацию гена SLC22A12, кодирующего транспортер URAT1 [10].

Менее изученными являются механизмы, влияющие на секрецию МК. Нарушение ее секреции связано с изменениями АТФ-зависимого насоса, мутации гена MRP4, кодирующего образование уромодулина (белка Тамма-Хорсфолла, гена ABSG2). Точный механизм, посредством которого уромодулин влияет на секрецию уратов, пока неизвестен, возможно, это связано с увеличением реабсорбции натрия в проксимальных канальцах и одновременно МК [10].

Длительное накопление в организме МК, а также воздействие внешних факторов приводит к острому приступу подагры. К основным провоцирующим факторам относится чрезмерное употребление в пищу продуктов, содержащих пуриновые основания, а также злоупотребление алкоголем.

У больного первичной подагрой употребление в пищу продуктов, богатых пуриновыми основаниями, приводит к избыточному синтезу уратов, вызывая прогрессирование заболевания. Поэтому одним из важных аспектов лечения подагры является соблюдение диеты и соответственно изменение образа жизни больного.

Согласно известным рекомендациям по лечению подагры больным необходимо избегать употребления продуктов с высоким содержанием пуринов, к которым относятся морепродукты, потроха, сардины, и ограничить употребление продуктов с относительно высоким содержанием пуринов (мясо) [3].

Поскольку подагра почти всегда сопровождается оксалиемией, в рационе пациентов следует ограничить щавель, шпинат, ревень, сельдерей, перец, брюкву, редис [9].

В отношении влияния кофеина на уровень мочевой кислоты у многих авторов возникают разногласия. Некоторые авторы [8, 9] считают, что нужно ограничить употребление кофе. Но исследование в Японии [15] показало, что кофеин

не влияет на концентрацию МК. В других японских исследованиях [11] было выявлено, что кофе может давать умеренный урикозурический эффект.

Действие алкоголя на уровень МК можно объяснить несколькими механизмами. В ходе метаболизма этанола происходит образование большого количества МК, которая в свою очередь конкурирует с уратом в почечных канальцах и, тем самым, снижает его выделение с мочой. Алкоголь также способствует образованию большого количества АТФ в организме и ее преобразования в АМФ, который является пулом мочевой кислоты в организме [12]. Следовательно, алкоголь увеличивает концентрацию МК двумя путями, вызывая тем самым прогрессирование подагры.

Также в развитии заболевания играет роль вид алкоголя. Так, пуриновые составляющие пива, включая быстро реабсорбирующийся гуанозин, вызывают гиперпродукцию уратов. Виски, портвейн и другие крепкие алкогольные напитки содержат свинец, снижающий экскрецию мочевой кислоты [3].

По результатам крупного исследования в США [12], используя данные 14809 участников старше 20 лет, которые наблюдались в течение 6 лет, было выявлено, что пиво в большей степени увеличивает концентрацию МК, чем ликер. В то время как употребление вина в умеренных количествах не вызывает существенного увеличения уровня МК.

В связи с тем, что большая часть МК выводится почками, пациенты должны соблюдать оптимальный питьевой режим (2–2,5 л/сут), что способствует должному диурезу.

Продукты, богатые животным белком, одновременно являются источниками H⁺ и, таким образом, способствуют формированию низкого pH мочи [6]. Ощелачивание мочи снижает превращение урата натрия в менее растворимую МК [5]. Это достигается увеличением употребления молочных продуктов, овощей и сокращением мясных продуктов в рационе.

По мнению Мазурова В. И. эффективными при подагре также являются методы экстракорпоральной гемокоррекции. Изучение динамики клинико-иммунологических показателей при использовании в лечении больных подагрой плазмообмена экстракорпорально модифицированной аутоплазмой (ПС)ЭМП показало, что при достижении клинического эффекта уровень иммуноглобулинов Б значительно снижается, что свидетельствует о патогенетическом механизме данного вида терапии.

Как правило, используется цикл из 3–4 процедур, при этом достигается существенный положительный клинический эффект, отмечается выраженное снижение воспалительных показателей в анализах крови.

Из физиотерапевтических процедур в межприступный период назначают парафиново-озокеритовые и грязевые аппликации, диадинамические токи, ультразвук, фонофорез с гидрокортизоном, массаж, ЛФК [4].

Санаторно-курортное лечение можно проводить на курортах сероводородными ваннами (Горячий Ключ, Пятигорск, Минеральные Воды, Сочи — Мацеста, Хоста), с радоновыми источниками (Пятигорск, Хмельник). Грязевые аппликации рекомендуют проводить в Анапе, Пятигорске, Саках, Светлогорске, Старой Руссе. Целесообразно использовать минеральные источники в Ессентуках, Горячем Ключе, Железноводске, Нальчике, Старой Руссе, Трускавце, Феодосии на протяжении 3–7 лет. [2, 4].

Диета, питьевой режим и другие немедикаментозные методы лечения, несомненно, улучшают качество жизни больного подагрой, уменьшают частоту возникновения приступов подагры. Но нужно помнить, что эти методы самостоятельно не приводят к излечению и не купируют острые приступы, они всегда должны сочетаться с базисной лекарственной терапией, индивидуально подобранной лечащим врачом.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению подагры. М. — 2016.
2. Атаханова Л. Э., Цурко В. В., Булеева И. М., Бойко И. Н., Железнов С. П., Иванова Т. Б. Подагра: от этиологии и патогенеза к диагностике и рациональной фармакотерапии // Современная ревматология № 1—2007.
3. Ильина А. Е., Барскова В. Г. Значение диеты и биологически активных добавок к пище при подагре // Современная ревматология № 4—2008.
4. Мазуров В. И., Петрова М. С. Клиническая ревматология: руководство для практических врачей // СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2001. — С. 191—206 с.
5. Максудова А. Н., Салихов И. Г., Хабиров Р. А., Халфина Т. Н. Подагра. — М.: Медпресс-информ. — 2008. — 96 с.
6. Максудова А. Н., Халфина Т. Н. Актуальная проблема: изменение образа жизни при подагре. Практическая медицина — '7(55) декабрь 2011 г.
7. Северин Е. С. Биохимия: Учебник для вузов, 2003. с. 531—532.
8. Селицкая О. В., Борисенко Н. А. Современные представления о подагре. Сибирское медицинское обозрение. 2009.
9. Сухих Ж. Л., Штонда М. В., Петров С. А., Воробьева Е. П. Подагра: современные аспекты диагностики и лечения — Медицинские новости № 9 2011 г.
10. Халфина Т. Н., Максудова А. Н., Абдракипов Р. З. Современный взгляд на патогенетические механизмы гиперурикемии // Практическая медицина. 2012. № 8(64).
11. Kiyohara C., Kono S., Honjo S. et al. Inverse association between coffee drinking and serum uric acid concentrations in middle-aged Japanese males. Br J Nutr 1999; 82: 125—30.
12. Choi H. K., Mount D. B., Reginato A. M. Pathogenesis of Gout. Ann Intern Med. 2005; 143: 499—516.
13. Pham N. M., Yoshida D., Morita M. The Relation of Coffee Consumption to Serum Uric Acid in Japanese Men and Women Aged 49—76 years. J Nutr Metab 2010: 1—7.
14. Roch-Ramel F., Guisan B. Renal transport of urate in humans // News Physiol. Scin. — 1999. — Vol. 14. — P 80—84.

The article describes the etiological and pathogenetic foundations of the origin of primary gout, and also on the basis of the analysis of literature data and studies in this field, the value of diet therapy in the treatment and prevention of seizures of this disease is shown.

Key words: gout, hyperuricemia, etiology, purinucleotides, diet.