

ПУРИНОЗ (НЕРВНО-АРТРИТИЧЕСКИЙ ДИАТЕЗ) И НЕКОТОРЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ (уратная нефропатия, подагра, артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа)

В предлагаемой читателям работе изложены современные представления о нарушении пуринового обмена, в том числе у детей и подростков. На основании собственных многолетних научных исследований и данных современной литературы авторы аргументированно приводят доказательства в пользу новой нозологической формы, обозначаемой ими как «Пуриноз», вместо существующей, так называемой, «Нервно-артритический диатез». Достаточно убедительно показана взаимосвязь нарушений пуринового обмена (гиперурикемии) с артериальной гипертензией, ожирением, метаболическим синдромом, нарушением толерантности к глюкозе и т.д. Представлены аргументы в пользу того, что все признаки «метаболического синдрома» (МС), а может быть и артериальной гипертензии, связаны единым происхождением, ключевую роль в котором играет первичная тканевая инсулинорезистентность и, возможно, нарушение пуринового обмена. Реабилитация этих 2-х нозологических форм на доклиническом этапе болезни и составляет сущность профилактики повышенного сосудистого тонуса и клинических проявлений МС. В этом новизна и практическая значимость предлагаемого реабилитационного алгоритма. Некоторые концепции отражают авторскую попытку «наведения мостов» между экспериментальными, биохимическими и клиническими данными.

ГЛАВА I. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Огромная роль в жизнедеятельности организма принадлежит пуринсодержащим соединениям и свободным пуринам, которые причастны к биологическому синтезу белка, обмену энергии, росту, новообразованию тканей. Пурины могут быть донаторами аминогрупп в синтезе аминокислот, стимуляторами функции кроветворения, акцепторами и переносчиками водорода, субстратами окисления. Они проявляют свойства витаминов, влияют на свертываемость крови, регулируют действие некоторых ферментов, оказывают анаболизующее влияние [3]. Пурины выступают в качестве макроэргов, входят в состав нуклеиновых кислот (РНК, ДНК), коферментов, участвуют в передаче нервных стимулов (Ca²⁺ зависимый эффект), влияют на транспорт глюкозы, опосредуемый инсулином, и, тем самым,

на липидный спектр крови и жировой обмен [10, 26, 50, 51].

К пуриновым основаниям относятся:

1. Аминопурины — аденин, гуанин и их соединения.
2. Оксипурины — гипоксантины, ксантин, мочевая кислота (МК).
3. Нуклеиновые кислоты — РНК, ДНК.

Известно, что нуклеотиды, по принципу отрицательной обратной связи через генетический аппарат, оказывают регулирующее действие на изменение активности ферментов, участвующих в сопряженных биохимических процессах (Н.А. Федоров, 1967). В общем, обмен пуринов складывается из трех основных этапов: синтеза пуринов, их взаимопревращений и катаболизма. Сложная цепь ферментных превращений заканчивается образованием инозиновой кислоты — исходной субстанции для других пуриновых нуклеотидов, свободных пуринов и моче-

вой кислоты. Фосфорибозилпирофосфат-синтетаза осуществляет синтез фосфорибозилпирофосфата, который в большей степени определяет уровень мочевой кислоты. Регуляция биосинтеза пуринов осуществляется по механизму обратной связи. Нуклеотиды (ИМФ, АМФ, ГМФ), являясь аллостерическими модуляторами фосфорибозилпирофосфатамидотрансферазы, лимитируют скорость пусковой реакции биосинтеза пуринов. Этот механизм имеет важное биологическое значение в аутоконтроле продукции мочевой кислоты [7]. Считают, что у человека мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов [48].

Источниками пуринов, помимо эндогенных (при распаде клеток), могут быть экзогенные (пищевые) нуклеопротеиды и нуклеиновые кислоты. Наиболее богаты пуринами продукты животного происхождения — зубная железа, печень, почки, мышечная ткань и др. Пурины пищи составляют примерно 30 % выводимого урата. Есть мнение, что назначение не содержащей пуринов диеты уменьшает концентрацию мочевой кислоты в плазме только на 10-20 % [18].

Существует и третий источник образования пуринов — это синтез *de novo*. Последний ведет к образованию инозинмонофосфата (ИМФ), который может превращаться в аденозинмонофосфат (АМФ) и гуанозинмонофосфат (ГМФ). В результате распада нуклеотидов образуются соответствующие нуклеозиды (инозин, аденозин и гуанозин), которые затем превращаются в пурины [18]. Из ИМФ (в том числе, инозин) образуется пурин-гипоксантин, который, при участии ферментов ксантиноксидазы и гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы, превращается сначала в ксантин, а затем в мочевую кислоту [7]. Гуанин может непосредственно метаболизироваться в ксантин (с последующей эволюцией в мочевую кислоту), а аденин не может [18]. Однако АМФ может превращаться в ИМФ при участии фермента АМФ-деаминазы, а затем, на уровне нуклеозидов, аденозин, с помощью фермента аденинфосфорибозилтрансферазы, может превращаться в инозин [18].

Поскольку пурины метаболизируются с образованием мочевой кислоты, содержание урата в организме (следовательно, и концентрация в плазме) зависит от соотношения скорости образования урата из вышеописанных источников и скорости его экскреции. Мочевая кислота выводится через почки и через желудочно-кишечный тракт. Почечная экскреция составляет примерно две трети от общей экскреции [7, 18]. Очень незначительная часть уратов выводится со слюной и потом. Мочевая кислота, выделяющаяся в кишечник, под воздействием бактерий метаболизируется с образованием диоксида углерода и аммиака (уриколиз).

При физиологических значениях РН крови, 98 % мочевой кислоты находится в ионизированном состоянии, т.е. в виде иона урата [18]. В водном растворе с РН = 7,4, при температуре 37 градусов и ионной силе, равной таковой в плазме,

растворимость урата составляет 0,57 ммоль/л. Присутствие белка в плазме несколько снижает его концентрацию [18]. Свободная мочевая кислота более растворима, чем ураты мочи. Кислая реакция мочи является одним из условий, способствующих камнеобразованию у детей с мочекислым диатезом [2, 3, 7, 9, 13].

Важным для понимания обмена мочевой кислоты (помимо ее синтеза, транспорта, распада, реутилизации) является вопрос ее почечного транспорта. В последнее время утвердилось мнение о 4-х ступенчатом механизме транспорта уратов: фильтрация — реабсорбция — секреция — постсекреторная реабсорбция [44, 49]. Причем, весь этот путь мочевая кислота осуществляет в виде моноурата натрия. Все механизмы регуляции, взаимодействия и динамики натрия в почках правомерно распространяются и на механизмы выделения мочевой кислоты [48]. В норме клиренс урата составляет примерно 10 % от объема его фильтрации. У здоровых людей экскреция урата увеличивается, если увеличивается объем его фильтрата. При хронической почечной недостаточности концентрация урата в плазме повышается только тогда, когда скорость клубочковой фильтрации падает ниже 20 мл/мин [18].

Колебания концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови зависят также от пола. По данным разных авторов, для мужчин амплитуда колебаний равна 300-400 мкмоль/л [1, 11], для женщин — 240-300 мкмоль/л [27]. У взрослых мужчин Великобритании верхней границей нормы концентрации урата в плазме считается значение 420 мкмоль/л [18]. У детей концентрация мочевой кислоты зависит от возраста. В возрасте 6-16 лет она колеблется от 120 мкмоль/л до 360 мкмоль/л [16, 21, 23].

Гиперурикемией называется избыточная концентрация мочевой кислоты в сыворотке (плазме) крови.

Авторами были обследованы 2000 детей различных возрастных категорий из детской популяции г. Кемерово и Кемеровской области. За пограничный уровень мочевой кислоты в крови были взяты следующие концентрации [23]:

- 1-7 лет — 300 мкмоль/л у мальчиков, 270 мкмоль/л у девочек;
- 8-11 лет — 305 мкмоль/л у мальчиков и девочек;
- 12-15 лет — 360 мкмоль/л у мальчиков, 330 мкмоль/л у девочек.

Наиболее высокий уровень мочевой кислоты определяется в возрасте 12-15 лет (пубертатный период) и связан не только с генетической детерминацией, но и со значительной сомато-эндокринной перестройкой организма. В зависимости от возраста, удельный вес «гиперурикемиков» в детской популяции Кузбасса колеблется в пределах 6-10 % [23].

По данным разных исследователей, гиперурикемия наблюдается у 2 % взрослого населения США, у 17 % населения Франции, у 7 % населения Испании, у 12-19,3 % населения России [цит. 5, 6, 15].

Веггу и соавт. считают, что у детей с мочой за сутки выделяется, в среднем, 3,01 ммоль/л уратов, а выведение более 5,95 ммоль/л в сутки расценивается как патологическая гиперуриатрия.

Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (в т.ч., в тканях) определяется и такими факторами, как наследственность, географическая среда обитания, национальность, социальные условия жизни, уровень урбанизации, акселерация и др. [2, 12, 19, 20, 25, 27, 32, 33, 36]. Все эти факторы прямым или косвенным образом определяют культурный уровень населения, характер питания, образ жизни, состояние здоровья населения [14].

При анализе доступной литературы выявляются прямо полярные точки зрения на роль пищевого фактора в развитии гиперурикемии [18, 19, 22, 27, 46]. Например, Тиле П. и Шредер Х.Е. (1987) считают, что в Восточной Германии, с 1968 г. по 1980 г., подъем среднего уровня МК шел параллельно увеличению потребления на душу населения мясных продуктов (на 38 %) и алкогольных напитков (на 28 %) [27]. Специальными исследованиями установлено, что у здоровых лиц пероральный прием 1 г РНК приводит к повышению уровня мочевой кислоты приблизительно на 15 % [57]. По данным Seegmiller I.E., бедная пуринами диета способствует снижению содержания мочевой кислоты в сыворотке крови лишь на 0,01-0,012 г/л и не корректирует гиперурикемию [46].

Есть мнение, что у мужчин, постоянно занятых тяжелым физическим трудом, концентрация МК значительно ниже, чем у мужчин, занятых умственным трудом [31]. Уровень МК больных с гиперурикемией значительно снижается при применении дозированной, регулярной программы тренировки, начиная с 10-го дня лечения. Необычные физические напряжения, напротив, приводят к повышению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови [31].

Пока не изучена эволюция пуриновых рецепторов, но, по-видимому, пуриnergическая система является одной из самых древних. Эта мысль возникает из-за способности пуринов модулировать функции специализированных нейромедиаторных систем (адренергических, холинергических) и, тем самым, регулировать соотношение между активностью симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [10, 24, 28, 40, 45, 51]. Нарушение этого равновесия может приводить к появлению таких заболеваний, как гипертоническая болезнь, вегето-сосудистая дистония, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, неврозы и др. [11, 21, 24].

В 70-х годах G. Burnstock с соавт. экспериментально установили существование пуриnergических нейронов, выделяющих пурины. Реализация физиологической активности пуринов опосредована рецепторами, расположенными на постсинаптических мембранах нейрональных или эффекторных клеток [29]. Метилксантины (кофеин и др.) обладают по отношению к определенным пуриновым рецепторам антагонистическими свойствами (в частности, к аде-

нозину) [24]. Установлено, что адениновые (пуриновые) рецепторы в головном мозге выполняют нейромедиаторную роль [42]. Метилксантины, взаимодействуя с различными пуриновыми рецепторами головного мозга, в одних случаях опосредуют двигательную активность, а в других, наоборот, вызывают двигательную депрессию [34, 47]. Некоторые пурины обладают способностью вытеснять бензодиазепины из связи с одноименными рецепторами, что может определять их терапевтическое действие [42].

На функцию клеток влияет состояние и соотношение циклических нуклеотидов (АМФ/ГМФ). Доказано, что в клетках, имеющих одновременно пуриновые и катехоламиновые рецепторы, быстрее потенцируется синтез циклической АМФ [50]. По современным данным, АТФ повышает мембранную проводимость для K^{+} у многих типов клеток и увеличивает скорость реполяризации потенциала действия [50]. Уменьшение пресинаптической реполяризации сопровождается снижением проникновения Ca^{++} в нервное окончание и торможением высвобождения нейромедиатора. В этом отношении метилксантины являются антагонистами аденозина; они уменьшают скорость реполяризации и увеличивают выход Ca^{++} , сопровождающийся повышением высвобождения нейромедиатора [30, 34]. Важно отметить, что фармакологические эффекты адренергических средств могут быть частично опосредованы пуриновыми рецепторами.

В последние годы появляется все больше данных о том, что поведенческие и другие фармакологические эффекты метилксантинов связаны с их способностью блокировать пуриновые рецепторы [47]. Если аденозин снижает двигательную активность, частоту сердечных сокращений, артериальное давление, липолиз и высвобождение катехоламинов, то кофеин повышает эти параметры и процессы [53].

В 1955 году Э. Оруан показал, что структурно мочевая кислота очень сходна с кофеином и теобромином, известными стимуляторами умственной активности. Если кофеин является 1,3,7-триметилксантином, то мочевая кислота является тригидроксиксантином, или 2,6,8-триоксипурином [7]. Э. Оруан в своей статье «Происхождение человека», опубликованной в журнале «Nature» (1955), указал и на то, что у всех животных доприматного уровня мочевая кислота расщепляется под действием уриказы до аллантина. У приматов же, из-за отсутствия уриказы, она сохраняется в крови. Именно с этим, предположительно, и связан новый этап эволюции, идущий под знаком повышенной активности мозга. Еще раньше, в 1898 году, Эмиль Фишер, исследуя такие соединения, как кофеин, теобромин и компоненты экскрементов животных, в частности, мочевую кислоту и гуанин, обнаружил, что они получаются из бесцветного кристаллического вещества, названного им пурином. Он первым доказал, что кофеин и мочевая кислота имеют подобную структуру и могут быть синтезированы один из другого [17].

Наверное не случайно мочевая кислота, содержащаяся в различных тканях, обнаружена и в головном мозге [35, 52, 54]. Характер распределения ее в ЦНС соответствует таковому у катехоламинов. Доказано образование мочевой кислоты при стимуляции симпатических волокон в хвостатом ядре, насыщенном окончаниями дофаминэргических волокон [39], тормозимое альфа-адреноблокаторами [43]. В стриатуме обнаружена корреляция между содержанием МК и метаболитом дофамина — гомованилиновой кислотой [41]. Имеются данные о влиянии нейромедиаторов, модулирующих процессы обучения и памяти, на содержание мочевой кислоты.

Имеются данные об увеличении образования мочевой кислоты при выбросе катехоламинов [38, 56]. Показано, что введение холиномиметиков изменяет внеклеточный уровень МК в стриатуме [40]. К подобным эффектам приводит инфузия ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) и галлоперидола в черную субстанцию мозга, причем, это коррелирует здесь и с изменением метаболизма дофамина [41].

На концентрацию МК в ЦНС оказывают влияние и катехоламины [8]. Последние воздействуют на возбудимость нервных клеток, изменяя активность таких ферментов, как NA^+ АТФ-аза и K^+ АТФ-аза, моноаминоксидаза и др., причем, эту сторону действия связывают с их влиянием на перекисное окисление липидов мембран нервных клеток [4]. Установлено, что МК, как и катехоламины, ингибирует перекисное окисление липидов [52]. Последнее утверждение наводит на мысль о некоторой самостоятельной роли МК в реализации функций нервной системы, традиционно связываемых с катехоламинами мозга [21].

Авторами экспериментально доказан возбуждающий эффект сывороток крови с повышенным содержанием мочевой кислоты на электрофизиологические эффекты нейрональных клеток полуинтактного препарата нервной системы виноградной улитки (*Helix pomatia*) [22].

По классификации Wyngaarden I.B. [55], гиперурикемию разделяют на первичную и вторичную. *Первичная*, в свою очередь, разделяется на форму, обусловленную специфическим энзимным дефектом или его дефицитом (*идиопатическая метаболическая гиперурикемия*) и форму со *сниженной элиминацией уратов*, обусловленную специфическим, по отношению к уратам, почечным дефектом.

Например, типичная первичная гиперурикемия у детей описана при наследственно обусловленном синдроме Lesh-Nyhan, характеризующемся сочетанием повреждения мозга и подагры [37].

Гиперурикемия может быть также вторичным признаком врожденных нарушений обмена, не связанных с метаболизмом пуринов. Высокий уровень мочевой кислоты имеет клиническое значение при гликогенозе I-го типа, возможно, и при других условиях, связанных с хроническим повышением лактатов в крови. *Вторичная гиперурикемия* может быть обусловлена нарушением кругооборота

нуклеиновых кислот, катаболическими процессами, и как правило, наблюдается при лимфо- и миелопролиферативных заболеваниях, миеломной болезни, вторичной полицитемии, пернициозной анемии, гемоглобинопатиях, талассемии, инфекционном мононуклеозе; при лечении цитостатиками, салицилатами, диуретиками; при голодании, синдроме длительного раздавливания, отморожениях; при накоплении в организме солей тяжелых металлов (свинца) и т.д. [цит. 6, 7]. Повышение уровня мочевой кислоты часто регистрируется при псориазе, саркоидозе, микседеме, хроническом бериллиозе и др. [цит. 6].

(Продолжение следует)

ЛИТЕРАТУРА:

1. Архипов, В.Е. Гиперурикемия, подагра и подагрическая нефропатия /В.Е. Архипов, И.А. Борисов, Е.Л. Насонов //Тер. архив. — 1980. — Т. 52, № 4. — С. 133-142.
2. Астахова, Л.Н. Семейно-генетические исследования при нервно-артритическом диатезе /Л.Н. Астахова //Педиатрия. — 1980. — № 2. — С. 47-50.
3. Астахова, Л.Н. Проявление нарушений пуринового обмена у детей и их метаболическая коррекция /Л.Н. Астахова: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1985. — 45 с.
4. Балаклеевский, А.И. Роль фосфолипидов и перекисного окисления липидов в механизме рецепции и регуляторного влияния медиаторов и нейротропных соединений на активность ферментов в мембранах мозга /А.И. Балаклеевский, Г.Н. Смелянская, И.Г. Гурло //Фундаментальные достижения нейробиологии — медицине: X Всес. конф. по биох. нервн. сист. — Горький, 1987. — С. 93-96.
5. Балкаров, И.М. Применение аллмарона при лечении гиперурикемии /И.М. Балкаров //Тер. архив. — 1994. — № 1. — С. 40-42.
6. Балкаров, И.М. Терапевтические аспекты уратной нефропатии /И.М. Балкаров //Практикующий врач: Прилож. к Медикал маркет. — 1996. — № 4 (2). — С. 14-17.
7. Баринов, Э.Ф. Почечные механизмы регуляции уровня мочевой кислоты при подагре /Э.Ф. Баринов //Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1997. — № 4. — С. 40-45.
8. Бородин, Ю.С. Механизмы памяти /Ю.С. Бородин, Ю.В. Зайцев. — Л., 1987. — С. 319-320.
9. Бунчук, Н.В. Фармакотерапия подагры /Н.В. Бунчук. — <http://www.medlinks.ru/bibl/revm/7.htm>
10. Гринус, Ф.П. Фармакология пуриноэргических систем /Ф.П. Гринус //Вест. АМН СССР. — 1982. — № 5. — С. 69-72.
11. Гуляева, В.В. Гиперурикемия, ишемическая болезнь сердца и гипертония /В.В. Гуляева //Актуал. вопр. заболеваний внутр. органов: Тез. докл. — Пермь, 1981. — С. 95-96.
12. Детские болезни /Под ред. Н.П. Шабалова. — С-Пб., 2000. — С. 106-108.
13. Кик, П.Ф., 2002. — http://www.rexi.ru/specialists/library/book/book/04_03.html
14. Клинические проявления гиперурикемии у детей /В.А. Таболин, И.И. Вельтишева, М.А. Фадеева и др. //Педиатрия. — 1981. — № 6. — С. 75-79.
15. Кобалава, Ж.Д. Мочевая кислота — маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений /Ж.Д. Кобалава, В.В. Толкачева, Ю.Л. Караулова //Рус. мед. ж. (сер. Кардиология). — 2002. — № 10. — С. 431-436.

16. Куршин, М.А. Гиперурикемия и патология органов пищеварения /М.А. Куршин, Т.В. Макаренко //Педиатрия. – 1985. – № 11. – С. 32-34.
17. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия: Пер. с англ. – М., 1992.
18. Маршалл, В.Д. Клиническая биохимия /В.Д. Маршалл. – С-Пб., 1999. – С. 301-308.
19. Насонова, В.А. Диагностика и лечение подагры /В.А. Насонова //Тер. архив. – 1987. – № 4. – С. 3-7.
20. Распространенность и некоторые факторы подагры в Грузинской ССР /В.Г. Цитланадзе, А. Уайт, Ф. Хендлер и др. //Тер. архив. – 1987. – № 4. – С. 18-20.
21. Ровда, Ю.И. Факторы риска развития артериальной гипертензии у детей /Ю.И. Ровда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Кемерово, 1988. – 26 с.
22. Ровда, Ю.И. Влияние сывороток, различающихся по концентрациям мочевой кислоты, подростков с АГ на электрические характеристики моллюска /Ю.И. Ровда, Л.Н. Игишева, Л.М. Казакова //Педиатрия. – 1993. – № 6. – С. 40-44.
23. Ровда, Ю.И. Распространенность нарушений пуринового обмена среди детей Кемеровской области /Ю.И. Ровда, И.В. Болгова, М.С. Устьянцева //Здоровый ребенок – здоровая нация: Мат. междунар. науч.-практ. конф. – Кемерово, 2002. – С. 43-45.
24. Сергеев, П.В. Рецепторы физиологически активных веществ /П.В. Сергеев, И.Л. Шимановский. – М., 1987.
25. Солиев, Т.С. Современное течение подагры /Т.С. Солиев //Тер. архив. – 1987. – № 4. – С. 11-13.
26. Ташкенбаева, Э.Н. Оценка эффективности превентивной антиоксидантной терапии в профилактике уратной нефропатии /Э.Н. Ташкенбаева, В.А. Джалалова, Н.М. Хаитова. – http://www.uada.boom.ru/2000_3/21_03_00.htm.
27. Тиле, П. Эпидемиология и патогенез нарушений пуринового обмена /П. Тиле, Х.Е. Шредер //Тер. архив. – 1987. – № 4. – С. 14-18.
28. Boulenger, Y.P. Chronic coffee consumption increases the number of brain adenosine receptors /Y.P. Boulenger, Y. Patel, R.H. Post //Life. Sci. – 1983. – Vol. 32. – P. 1135-1136.
29. Burnstock, G. A basis for distinguishing two types of purinergic receptors /G. Burnstock, R.W. Straub, L. Bolis //In.: Cell-membrane receptors for drugs and hormones. – New-York, 1978. – P. 107-118.
30. Corrodi, H. Effects of coffee on central monoamine neurons /H. Corrodi, K. Fixe, G. Jonsson //J. Pharmacol. – 1972. – Vol. 24. – P. 155-158.
31. Griebisch, A. //Z. Allgemeinmed. – 1974. – Bd. 50. – S. 65.
32. Heyden, S. The relationship of weight change to changes in blood pressure serum uric acid, cholesterol and glucose in the treatment of hypertension /S. Heyden, N. Borhani, H. Tyroler //J. Chronic. Dis. – 1985. – Vol. 38, N 4. – P. 261-268.
33. Hypertension and uric acid (editorial) //Lancet. – 1981. – Vol. 1, N 8216. – P. 365-366.
34. Kaibara, K. Postsynaptic facilitatory effect of theophylline on amphibian neuronal transmission /K. Kaibara, A.G. Karczmar //J. Pharmacol. exp. Ther. – 1978. – Vol. 226. – P. 670-676.
35. Kanemitsu, Hideaki. Changes of uric acid level in rat brain focal ischemia /Kanemitsu Hideaki, Tanura Akira, Sano Keiji //J. Neurochem. – 1986. – Vol. 46, N 3. – P. 851-853.
36. Kokot, F. Epidemiology and diagnosis of hypertension in the Upper-Silesian industrial region. IV. Serum uric acid level in normotensive and hypertensive persons in the industrialized and non-industrialized region /F. Kokot, I. Kuska, R. Baczynski //Przegl. Lek. – 1982. – Vol. 39, N 8. – P. 535-539.
37. Lesh, M. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function /M. Lesh, W. Nyhan //Amer. J. Med. – 1964. – Vol. 36. – P. 561-570.
38. Mertz, D.P. Gicht: Grundlagen, Klinik, Therapie /D.P. Mertz. – Stuttgart, 1978.
39. Mueller, K. In vivo voltammetric evidence of production of uric acid by rat caudate /K. Mueller, R. Palmour, C.D. Andrews //Brain. Res. – 1985. – Vol. 335, N 2. – P. 231-235.
40. Mueller, K. Voltammetric evidence in vivo of cholinergic modulation of extracellular ascorbic acid and uric acid in rat striatum /K. Mueller //Brain. Res. – 1987. – Vol. 408, N 1-2. – P. 313-316.
41. Neill, O.R.D. Uric acid levels and dopamine transmission in rat striatum diurnal changes and effects of drug /O.R.D. Neill //Brain. Res. – 1990. – Vol. 507, N 2. – P. 267-272.
42. Phillips, J.N. The role of adenosine and its central synaptic transmission /J.N. Phillips, P.H. Wu //Prog. Neurobiol. – 1981. – Vol. 16. – P. 187-239.
43. Puschel, G.P. Increase of urate formation by stimulation of sympathetic hepatic nerves, circulating noradrenaline and glucagon in the perfused rat liver /G.P. Puschel, A. Nath, K. Jungermann //FEBS Lett. – 1987. – Vol. 219, N 1. – P. 145-150.
44. Rieselbach, R.E. Influence of the kidney upon urate homeostasis in health and disease /R.E. Rieselbach, T.H. Steele //Am. J. Med. – 1974. – Vol. 56. – P. 665.
45. Sattin, A. Regulation of cyclic AMP levels in guinea-pig cerebral cortex by interaction of alpha-adrenergic and adenosine receptor activity /A. Sattin, T.W. Rall, Y. Yaneilla //J. Pharmacol. exp. Therap. – 1975. – Vol. 192. – P. 22-32.
46. Seegmiller, I.E. Purine metabolism /I.E. Seegmiller //Arch. Rheum. – 1975. – Vol. 18, N 6. – P. 681-686.
47. Snyder, S.H. Benzodiazepine receptor /S.H. Snyder //Psychiat. annals. – 1981. – Vol. 11, Suppl. – P. 14-23.
48. Sorenson, L.B. Origin and extrarenal elimination of uric acid in man /L.B. Sorenson, D. Levison //Nephron. – 1975. – Vol. 14. – P. 7.
49. Steele, T.H. Evidence for altered renal urate reabsorption during changes in volume of the extracellular /T.H. Steele //Clin. Med. – 1969. – Vol. 74. – P. 288.
50. Stone, T.W. Cell-membrane receptors for purines /T.W. Stone //Biosci. Rep. – 1982. – Vol. 2. – P. 77-99.
51. Taylor, D.A. Pharmacological characterization of purinergic receptors in the Rat Vas Defens /D.A. Taylor, S. Weise, E.P. Faison //Pharmacol. exp. Ther. – 1983. – Vol. 224. – P. 40-45.
52. Toshihiko, Aoki. Postmortem changes of uric acid in various rat tissues: determination of uric acid by reversed-phase high-performance liquid chromatography with electrochemical detection /Aoki Toshihiko, Yoshiura Masahiko, Iwamoto Takeo //Anal. Biochem. – 1984. – Vol. 143, N 1. – P. 113-118.
53. Van Barstel, R.W. Metabolism /Van R.W. Barstel //Food Technol. – 1982. – Vol. 37. – P. 40.
54. Walter, G.A. Determination of rat cerebrospinal fluid concentrations of adenosine, inosine, hypoxanthine, xanthine and uric acid by high performance liquid chromatography /G.A. Walter, I.W. Phillis, M.N. O'Reagan //J. Pharm. and Pharmacol. – 1988. – Vol. 40, N 2. – P. 140-142.
55. Wyngaarden, I.B. The etiology and pathogenesis of gout. – In: Arthritis and allied conditions /I.B. Wyngaarden. – Lea and Fibiger. – Philadelphia, 1972. – 1593 p.
56. Zollner N., Grobner W. //Handbuch der inneren Medizin. – Berlin, 1976. – Bd 7. – T. 3. – S. 3-661.
57. Zollner N., Griebisch A., Grobner W. //Ernahrungsumschau. – 1972. – Bd 3. – S. 79.

* * *

ПУРИНОЗ (НЕРВНО-АРТРИТИЧЕСКИЙ ДИАТЕЗ) И НЕКОТОРЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ (уратная нефропатия, подагра, артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа)

(Продолжение)

ГЛАВА II. ГИПЕРУРИКЕМИЯ И ПОДАГРА

Подагра была известна с глубокой древности, о ней писал Гиппократ, а затем это название ввел Гален. Если первым подагриком, зарегистрированным в истории, был иудейский король, мудрый Аза, потомок Соломона, то Гиерон Сиракузский в V веке до нашей эры уже знал о связи между болезнью суставов с камнями мочевого пузыря, т.е. о мочекаменной болезни у подагриков. Масса уратов была обнаружена в большом пальце ноги скелета пожилого мужчины, похороненного в Верхнем Египте. Самой древней находкой является мочекислый почечный камень у египетской мумии 7000-летней давности. Тальботт замечает по этому поводу, что наличие мочекислого камня в почках не доказывает подагру, хотя вероятность ее при этом составляет более 90 %. Египтяне уже за 1500 лет до нашей эры умели лечить подагру растениями, содержащими колхицин. Подагрой болел и от нее умер римский поэт Лукиан, описавший муки подагры в своих стихах. Стакелей считал, что многие греческие вожди, участвовавшие в Троянской войне, страдали подагрой, в том числе Приам, Ахилл, Эдип, Протесилай, Улисс, Беллерофон, Плестен, Филоктет, тогда как Тиранией Грамматики от подагры умер [цит. 26].

Еще в 1776 г. Шееле обнаружил мочевую кислоту в образующихся у подагриков почечных камнях. Столетие спустя, в трудах медико-хирургического общества, Гаррод писал по этому поводу еще определеннее: «...в крови больного подагрой постоянно содержится мочевая кислота в форме ура-

та натрия, который может быть выделен из нее в кристаллической форме...». Свои наблюдения Гаррод подтверждал эффектным экспериментом — опускал нитку в кровь больных подагрой, где она покрывалась кристаллами мочекаменных соединений. В 1899 г. было твердо установлено, что именно эти кристаллы играют ключевую роль в воспалении суставов при подагре. Надо заметить, что на отложение солей в суставах больных подагрой указывал еще в средние века знаменитый врач и натуропат Парацельс, описывая этот феномен с помощью характерной для того времени алхимической терминологии. Он утверждал, что суставы подагриков сначала пропитываются слизистым, жгучим, подобно адскому огню, вязким веществом «тартарус» (намек на подземное царство мертвых Тартар), из которого под воздействием духа соли удаляется влага, а землистые соли при этом выпадают в осадок. Оказывается, он был недалек от истины [цит. 26].

Как самостоятельное заболевание, подагра является самой частой патологией, в основе которой лежит гиперурикемия [3, 16, 34, 35]. Причину гиперурикемии в 70-75 % случаев связывают с уменьшением экскреции мочевой кислоты на фоне ее гиперпродукции [7, 14, 37]. По данным А. Hall (1967), при уровне МК, равном 0,480-0,540 ммоль/л, вероятность заболевания подагрой составляет 75 %.

Среди генетических факторов гиперурикемии (в том числе и подагры) выявлены основные ферментативные дефекты, проявляющиеся в раннем возрасте. Сюда относятся дефицит (частичный и полный) глюкозо-6-фосфатазы, гипоксантин-гуа-

нин-фосфорибозилтрансфериразы (ГФФРТ), повышение каталитической активности фосфорибозил-пирофосфат-синтетазы (ФРПФ-синтетазы) и т.д. [9]. При всех этих дефектах резко повышена продукция пуриновых оснований, что обуславливает высокий уровень 5-фосфорибозил-1-пирофосфата в клетках и ускоряет цепь реакций деградации пуринов [8].

Тяжелое проявление семейной подагры, связанное с X-хромосомой, чаще обусловлено частичным дефицитом ГФФРТ. У этих пациентов (в юношеском или раннем зрелом возрасте), страдающих мочекаменной болезнью или подагрическим артритом, примерно 25 % родственников имеют слабые неврологические расстройства. Подагра, связанная с X-хромосомой, может быть обусловлена и ферментными мутациями, приводящими к появлению суперактивной ФРПФ-амидотрансфериразы. При этом у пациентов мужского пола (в детском или раннем зрелом возрасте) развиваются мочекислый нефролитиаз или подагрический артрит, иногда глухота. В последние годы при семейной подагре выявлена дефектность репарации ДНК, что может обсуждаться в качестве одной из причин гиперурикемии [цит. 2].

Принципиально важное значение, с позиций патогенеза и клиники подагры, имеет установленное В.Т. Emmerson и Р.Г. Row в 1975 году положение о том, что развитие гиперурикемии предопределяет потерю почками (вследствие их уратного повреждения) возможности увеличивать выведение мочевой кислоты, т.е. гиперурикозурию [цит. 2].

В повышении биосинтеза уратов в организме у многих больных, кроме генетических факторов, играет роль избыточное или нерациональное питание. Установлено, что у больных подагрой азот глицина включается в молекулу уратов в 3 раза быстрее, чем у здоровых людей [9]. Потребление в течение суток богатой пуринами пищи увеличивает запасы мочевой кислоты в организме вдвое и более. Подтверждением значения фактора питания в развитии подагры являются: 1) более высокий процент заболеваемости среди лиц, в больших количествах потребляющих мясные продукты, пиво, виноградные вина; 2) лечебная эффективность малопуриновой диеты; 3) провоцирующее влияние обильной, богатой пуринами мясной, жирной пищи и алкогольных напитков на возникновение подагрического приступа.

Один американский врач провел сравнительный анализ мочи потребителей мяса и вегетарианцев и пришел к выводу, что почкам потребителей мяса приходится выполнять в три раза большую работу по выделению из организма отравляющих азотных соединений, нежели почкам вегетарианцев.

Первичное уменьшение экскреции уратов почками встречается значительно реже, чем выраженное усиление их биосинтеза. У некоторых больных этот дефект является основной причиной гиперурикемии, так как среди них не выявлено

лиц с повышенной активностью фосфорибозил-пирофосфат-синтетазы или дефицитом гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфериразы.

Предполагается, что отложение уратов может быть также результатом разрушения урат-сольбилизирующих протеогликанов в тканях, относительно плохо снабжаемых кровью, и последующего повреждения лизосом. Это усиленное разрушение приводит к локальному перенасыщению тканей мононатриевой солью мочевой кислоты и образованию кристаллов [9].

Для развития подагры имеет значение не только высокий уровень уратов в крови, но и снижение их растворимости, наблюдающееся при низких значениях pH и температуры периферических суставов (переохлаждение). Характерна аккумуляция моносодового урата на протеогликанах хряща, имеющего высокое сродство к уратам [цит. 2].

Kellermeyer R.W. приводит доказательства того, что подагрическое воспаление повторяется, в основном, механизмы, описываемые общей теорией воспаления [25]. Имеются работы, подтверждающие активацию уратами системы комплемента [25], фактора Хагемана (Grinsberg M., 1979), агрегации тромбоцитов [32], освобождения хемотаксического фактора из лизосом (Spielgelberg I., 1979) и т.д. Механизмы, обуславливающие развитие хронического интерстициального нефрита при подагре и мочекислотном диатезе, видят в длительной гиперурикозурии, ведущей к механической блокаде и воспалительным изменениям в канальцевой системе почек [9, 29], и также к накоплению уратов в интерстициальной жидкости (Emmerson V.T., 1976).

Пихлак Э.Г. (1970) сообщает, что частота выявления подагры колеблется от 0,1 % до 5,8 % от числа заболеваний опорно-двигательного аппарата [16]. Балкаров И.М. [2] приводит данные о соответствующей суставной патологии, регистрируемой при эпидемиологических исследованиях у 0,06-0,23 % обследованных, тогда как основной биохимический признак данного обменного нарушения — гиперурикемия — выявляется, по данным разных авторов, у 5-12 % пациентов [1, 4, 12, 19, 30].

В целом, по мнению большинства исследователей, заболевание встречается во всех географических зонах и среди всех рас [16].

Большинство авторов сходятся на том, что подагра обычно начинается в возрасте от 25 до 60 лет. В Германии в 1912-1927 гг. подагра обнаруживалась в 0,13-5 % секционных случаев. Среди обследованных Пихлак Э.Г. и соавт. больных, наиболее раннее возникновение подагры было отмечено в 15-летнем возрасте (один случай или 0,86 % от общего числа) [16].

Самое раннее начало заболевания описано у ребенка в возрасте 3-х месяцев, погибшего в 5 месяцев. На аутопсии выявлены отложение уратов в органах и подагрическая сморщенная почка. В этом же источнике сообщается о 66 случаях первичной подагры у детей, описанных за

период с 1957 г. по 1968 год [цит. 10] (Treadwell и Kolle).

Treadwell описал подагру 37-летней женщины, у которой заболевание началось в 8 лет, с поражения межфаланговых суставов. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови достигал у больной 0,522 ммоль/л. При биопсии почек обнаружены перигломерулярный фиброз в канальцах и интерстициальная инфильтрация. Этот же автор описал подагру у девочки 15 лет, у которой заболевание началось в 13 лет, также с поражения межфаланговых суставов. За 14 месяцев у нее было отмечено 7 приступов заболевания. Кузены больной также страдали подагрой, а у отца и сестер отмечалась гиперурикемия без клинической картины заболевания. Таболин В.А. и соавт. (1981) цитируют Ostendörp, который сообщает о подагре у 17-летнего юноши. Заболевание началось в 9 лет и протекало с поражением тазобедренных суставов [10].

Наличие семейной предрасположенности к заболеванию было отмечено Garrod. Loff выявил семейную предрасположенность у 81,3 % больных подагрой, Scudamore — у 66,4 %, Gudzent — приблизительно у 33 %, Williamson — у 12 % [16]. Значение наследственного фактора в развитии страдания оказывается иногда столь значительным, что, как указывал Lescorche, «...несмотря на режим, на профилактическое лечение, на самый строгий образ жизни, болезнь часто проявляется рано и у большинства членов семьи...» [цит. 16].

В распространении подагры могут иметь значение определенные этнические факторы. Так, на Филиппинах подагра выявляется в 20 раз чаще, чем среди народов соседних государств [цит. 16] (Delbarre и Rakis).

Необходимо иметь в виду, что, помимо этнических факторов, причинное значение могут иметь и различные внешние условия. Например, Д.М. Шмавонян описывает факт существования эндемической подагры в районе села Анвакан (в то время Армянской ССР), где этим заболеванием страдали 31 % (!) взрослого населения, что связывают с наличием в почве повышенного содержания молибдена [цит. 16]. С небольшим потреблением мяса и преобладанием углеводной пищи связывают редкое обнаружение подагры в Китае, Турции и ряде других стран. Наоборот, повышенным потреблением мяса объясняют некоторые авторы относительно большое распространение болезни в Англии, Голландии и ряде других стран [16].

Одна из важных проблем состоит в своевременной и точной диагностике заболевания. Наиболее распространены так называемые Римские диагностические критерии подагры (1961), которые включают:

- гиперурикемию (в крови у мужчин мочевая кислота более 7 мг%, у женщин — более 6 мг%);
- наличие подагрических узелков (тофусов);
- обнаружение кристаллов уратов в синовиальной жидкости или тканях;

- наличие в анамнезе острого артрита, сопровождающегося сильной болью, начавшегося внезапно и стихнувшего за 1-2 дня.

Диагноз подагры считается достоверным, если выявляются, по крайней мере, 2 любых признака. Необходимо помнить, что во время острого приступа уровень мочевой кислоты у многих больных (по разным данным, у 39-42 % человек) снижается до нормальных цифр [6].

По мнению Н. Клюквиной, «...среднестатистический портрет подагрика представляет собой субъекта полноватого телосложения, обычно с жирной, сальной кожей. Живя где-нибудь в Европе, и находясь между 50 и 60 годами, от сытой и благополучной жизни, он ведет малоподвижный образ жизни, хотя при этом и отличается жизнелюбием — не прочь плотно и вкусно поесть, обильно выпить, посмеяться над новым анекдотом, сидя с такими же среднестатистическими приятелями где-нибудь в пивном баре. За последние годы у нас в стране темпы роста заболеваемости этим недугом пошли вверх. Если во времена тотального дефицита в СССР процент заболеваемости подагрой был невысок (0,1 %), то сейчас перед Россией, за счет городского населения, в особенности среди «новых русских», открылась реальная перспектива догнать лидеров по подагре — Америку и европейские страны (3,5 %). Но, думается, лучше соревноваться с этими странами на другом поприще, потому что приятного в подагре мало...».

Н. Клюквина также считает, что мужчины страдают подагрой в 20 раз чаще, чем женщины. И при этом, чем мужественней мужчина внешне, тем шансы заболеть у него выше. Еще Гиппократ изрек, что «...Женщины не страдают подагрой, если у них не прекращаются регулы. Мальчик не страдает подагрой прежде совокупления. Евнухи не страдают подагрой...», тем самым доказав ее взаимосвязь с особенностями эндокринной системы. С тех пор этого еще никто не опроверг [цит. 16]. Более того, уже в наше время было доказано, что от недостатка полового гормона эстрадиола напрямую зависит риск заболевания. И, поскольку в женском организме эстрадиола содержится гораздо больше, прекрасную половину человечества Бог от подагры миловал (хотя в очень редких случаях, обычно в период климакса, подагра может поражать и женский организм, и при этом протекает довольно тяжело).

Баятова К.В. и соавт. (1987) придерживаются концепции о двух клинических вариантах женской подагры. При первом варианте, классическом, заболевание развивается после наступления менопаузы, и протекает относительно благоприятно, длительное время без тофусов, явлений хронического артрита. При втором варианте, атипичном, заболевание возникает в более молодом возрасте, протекает тяжело, быстро прогрессирует — за 2 года могут развиваться хронический полиартрит с частыми рецидивами, тофусами, нефропатией [3].

Эфроимсон В.П. цитирует сиденгамовское (Томас Сиденгам, 1683) описание острого приступа подагры: «...Жертва ложится в постель в полном здравии. Около двух часов ночи она просыпается из-за острой боли в большом пальце ноги; более редко — в пятке, локте или подъеме. Боль подобна боли при вывихе, и все же чувство такое, как будто на пораженные места льется холодная вода. Затем следуют озноб, дрожь и небольшой жар. Боль, сначала умеренная, становится более сильной. С ее усилением усиливается озноб и дрожь. Через некоторое время все это достигает наибольшей высоты, распространяясь на кости и связки предплюсны и плюсны. То ощущается сильнейшее растяжение, разрывание связок, то это грызущая боль, то это давление и натяжение. Теперь чувствительность пораженной части настолько сильна и жива, что она не может переносить ни тяжесть одеяла, ни толчки от чьего-то хождения по комнате. Ночь проходит в пытке, бессоннице, поворачивании пораженной части и постоянном изменении позы; повороты туловища столь же непрерывны, как боли в сочленении, подвергающемся пытке, и ухудшающемся по мере нарастания приступа. Отсюда напрасность попыток ослабить боль изменением положения тела или пораженного сустава...» [26].

Приступ длится 5-6 дней или несколько недель, и заканчивается постепенным стиханием боли, уменьшением объема сустава. Гиперемия и отечность кожи исчезают, сменяясь ее шелушением и умеренным зудом. Однако после приступа боль в суставе, правда не столь значительная, продолжается несколько недель. Длительно остается (иногда навсегда) хруст в суставе. Характерно отложение солей мочевой кислоты (тофусы) в околосуставных тканях и коже верхних конечностей, а также в моче уха, тканях носа и верхних век.

При длительном существовании заболевания суставы могут значительно деформироваться, движения в них болезненны и со временем ограничиваются. Следует подчеркнуть характерное для подагры преимущественное поражение суставов стопы (особенно 1-й метатарсофаланговый сустав и сустав большого пальца), реже коленных суставов и, как исключение, суставов верхних конечностей [2, 13].

На фоне постоянной нерезкой боли в суставах, под влиянием погрешностей в еде (прием в пищу молодых сортов мяса, мозгов, почек, печени, икры и др.), при охлаждении, сильных отрицательных эмоциях, непривычной физической нагрузке, появляются периодические обострения (острые приступы).

В дальнейшем может прогрессировать снижение концентрационной функции почек, возникать азотемия (нарастание содержания в крови остаточного азота и азота мочевины). Возможен исход в сморщенную почку и уремию. При подагре

в 15-20 % случаев образуются мочевые конкременты (почечно-каменная болезнь), состоящие из мочевой кислоты. Нередко отмечаются поражение органов кровообращения, прогрессирующий атеросклероз, часто сопровождающийся коронарной недостаточностью (вплоть до острого инфаркта миокарда), развитием флебита. Отложения уратов находят не только в суставах и почечной ткани, но и в плевре, в клапанах сердца.

Довольно часто подагре сопутствуют хронический гастрит, течение которого обостряется в связи с ухудшением основного процесса, а также хронические изменения печени, развитие которых связано с систематическим приемом алкоголя. При хронической подагре наблюдаются заболевания нервной системы в виде упорной невралгии, мигрени, неврастении. Тяжелое поражение нервной системы при подагре также может быть связано с отложением масс кристаллов мочевой кислоты в области спинного мозга [цит. 2].

Прогноз в отношении жизни не всегда благоприятный. Чаще полного выздоровления не наступает. Прогноз при подагре ухудшается в связи с сопутствующим атеросклерозом (прогрессирующим), гипертонической болезнью, ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и наличием поражения почек — гиперурикемической нефропатии [5, 8, 17, 20, 27, 33 и др.]. Хроническая почечная недостаточность (ХПН), до появления гемодиализа, была причиной 25 % смертных случаев при подагре. Прослеживаются стадии развития заболевания — от гиперурикозурической нефропатии с типичными в этот период эпизодами неполной канальцевой уратной блокады, до нефролитиаза, а также с прогрессированием интерстициальных изменений и парциальным нарушением почечной экскреции мочевой кислоты и других тубулярных функций [15]. Мухин и соавт. [24], на основании исследований почечных биоптатов пациентов с гиперурикозурией, доказали в ряде случаев наличие гломерулонефрита с различными морфологическими вариантами.

1. Об интеллекте, гиперурикемии и подагре

Мы еще не знаем точную природу отношений мочевой кислоты с такими факторами, как интеллигентность [21], склонность к алкоголизации [22, 31, 36], физическая подвижность [23]. Что является первопричиной — повышение мочевой кислоты в крови или вышеперечисленные факторы? Например, Mueller E.E. и Brooks G. (1967) выявляют высокий процент гиперурикемии среди профессоров университета, Anumonye A. — среди бизнесменов Эдинбурга [28]. Названные авторы считают, что на формирование гиперурикемии влияет образ жизни (интеллектуальный). Есть и другая точка зрения. Так, Г. Эллис (1927), М.С. Маслов [11], В.П. Эфроимсон [26], Ю.И. Ровда и соавт. [17, 18] предполагают, что мочевая кислота, а точнее ее

повышение в крови, является своеобразным допингом для организма, одним из биохимических стимулов интеллектуального развития личности. В 1927 году Г. Эллис дал четкое определение особенностей гениев-подагриков, отмечая их исключительную целеустремленность, энергию, неистощимое упорство и работоспособность, настойчивость, преодолевающую любые препятствия. Н.А. Мухин и соавт. также выделяют особый статус «подагрической личности» со специфическими психохарактерологическими особенностями. Они отмечают, что широко признаваемыми особенностями этой «личности» является высокая социальная и рабочая активность [12].

Эфроимсон В.П. [26] приводит данные о том, что 12-67 % признанных мировых гениев страдали подагрой. Приводя пример о великих гениях-полководцах, ученый пишет: «...Что касается подагры, то трудно представить себе заболевание, более мешающее полководческой деятельности. Однако не менее четырех великих полководцев командовали походами и сражениями с носилок, к которым их приковала подагра, — это Септимий Север, Александр Фарнезе Пармский, Валленштейн и Леннарт Торстенсон. Вообще же, список великих полководцев-подагриков, начиная с Гиерона Сиракузского, Александра Македонского, Марка Агриппы, продолжая — Карлом Великим, Генрихом IV, Тюренном, Конде, Вильгельмом III Оранским, и кончая, например, Ермоловым, производит поразительное впечатление...».

К этому времени уже обратили внимание на необычайно высокий интеллект многих подагриков. Эти наблюдения подтверждались и средневековыми авторами, публицистами и врачами нового времени, покуда в XIX веке подагру надолго не стали считать результатом обжорства, пьянства и всяких излишеств, с множеством иллюстрирующих это карикатур.

Эфроимсон В.П. опасался, что может возникнуть подозрение о том, что высокий социальный уровень упомянутых выше деятелей обеспечивал им преимущественно мясную пищу и возможность злоупотребления вином, и подагра была не причиной, а следствием их достижений [26]. Такое подозрение отверг в свое время Г. Эллис (1927), показавший, что многие подагрики были чрезвычайно воздержанными во всех отношениях, а часть их, кроме того, отличалась исключительной физической подвижностью и работоспособностью.

Многие подагрики заболели так рано, что излишества не могли быть причиной болезни, например, у Питта Старшего, наследственного подагрика, подагра развилась в 16 лет. Многие заболели еще до 30 летнего возраста, когда напряженная работа исключала какие-либо излишества. Как можно подозревать излишества в качестве причины подагры у аскетов — папы римского Григория Великого, Иоанна Кальвина или Мар-

тина Лютера, у великих ученых-подагриков, безгранично много работающих, у полководцев, деливших со своими войсками все труды и лишения? [цит. 26].

Можно перебрать много знаменитых подагриков одного за другим, и «обжорство» встретится только у нескольких. Наконец, во многих случаях устанавливается, что подагра является наследственной, а не приобретенной болезнью, и так как передача по материнской линии не совсем точно установлена, да и историческая летопись очень неполна, на один установленный наследственный случай должно приходиться 3-4 не установленных случая [26].

Эфроимсон В.П. ставит вопрос: «...Можно ли только на основании структурного сходства между кофеином, теобромином и мочевой кислотой делать вывод о сходстве их действия на мозг?...» И сам отвечает: «...Прежде всего, следует заметить, что сходство структур в данном случае действительно сопровождается сходным действием. Миллионы людей веками, когда надо было «шевелить мозгами», сдавать экзамены, решать трудную задачу, отгонять сон и мобилизовать умственные способности, интеллект, пили либо кофе, либо крепкий чай, и не задумываясь о структурном сходстве кофеина и теобромина, добивались нужного результата — стимуляции мышления. Так как сходство мочевой кислоты с кофеином и теобромином доказано экспериментально, то создается впечатление, что эволюция, вырабатывая механизм ее сохранения в крови, действительно как бы переориентируется на развитие мозга и умственных способностей...» [26].

Поскольку эволюционная утрата уриказы и сохранение мочевой кислоты в крови на довольно высоком уровне, по-видимому, действительно сыграли роль в появлении сообразительных приматов и в усилении «мозгового» направления эволюции, следует подчеркнуть, что подагричность и предшествующая ей многолетняя гиперурикемия могли оказывать сильнейшее влияние на умственную активность [26]. Предположение, что активно работающий мозг способствует усиленному образованию мочевой кислоты и, таким образом, причинная связь не «гиперурикемия — умственная активность», а «умственная активность — гиперурикемия», легко опровергается. Гиперурикемия, как правило, вызывается дефектом почечной экскреции, либо соответствующего фермента (например, в печени).

И здесь надо, наконец, подчеркнуть чрезвычайно важный факт. Лишь у малой доли обладателей очень высокого уровня мочевой кислоты развивается подагра. Большинство гиперурикемиков, обладая этим сильнейшим постоянным допингом, не испытывают его многовредного действия. Гиперурикемия работает в качестве внутреннего допинга в несколько раз чаще, чем это следовало из соответствующих таблиц [26]. Это подтвержда-

ют не только табличные данные по малой частоте подагры даже при высокой гиперурикемии, но и генеалогические сведения. Самые убедительные — выдающееся потомство аскета-подагрика султана Османа, от которого султанство по вертикали переходило 13-ти поколениям энергичнейших потомков, среди которых было 5 подагриков и 8 несомненных передатчиков предрасположения, то есть гиперурикемиков [цит. 26].

Подагричность далеко не всегда порождает ум и энергию, что вполне закономерно, и некоторые имена в списке подагриков это иллюстрируют. Эти свойства, конечно, могут быть блокированы бесчисленными средовыми факторами, так же как и бесчисленными экзогенными и эндогенными причинами, в том числе, наследственными дефектами, как бы «антагонистичными» по отношению к стимулирующему умственную активность действию гиперурикемии [26].

(Продолжение следует)

ЛИТЕРАТУРА:

1. Балкаров, И.М. Подагрический криз /И.М. Балкаров //Клин. мед. — 2000. — № 3. — С. 13-14.
2. Балкаров, И.М. Терапевтические аспекты уратной нефропатии /И.М. Балкаров //Практикующий врач: Прилож. к Медикал маркет. — 1996. — № 4(2). — С. 14-17.
3. Баятова, К.Е. Подагра у женщин /К.Е. Баятова //Тер. архив. — 1987. — № 4. — С. 7-11.
4. Беневольская, Л.И. Эпидемиология ревматических болезней /Л.И. Беневольская, М.М. Брзеховский. — М., 1988. — С. 193-210.
5. Бугаева, Н.В. Артериальная гипертония и нарушения пуринового обмена /Н.В. Бугаева, И.М. Балкаров //Тер. архив. — 1996. — № 1. — С. 36-39.
6. Бунчук, Н.В. Фармакотерапия подагры /Н.В. Бунчук. — <http://www.medi-inks-m/bibl/revm/7.htm>.
7. Гиперурикемия, подагра и подагрическая нефропатия /В.Е. Архипов, И.А. Борисов, Е.Л. Насонов и др. //Тер. архив. — 1980. — № 4. — С. 133-142.
8. Джанашия, П.Х. Является ли гиперурикемия компонентом метаболического синдрома? /П.Х. Джанашия, В.А. Диденко //Рос. кардиол. журн. — 2001. — № 1. — С. 29-34.
9. Игнатова, М.С. Детская нефрология: Руков. для врачей /М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтищев. — Л., 1982. — С. 320-324.
10. Клинические проявления гиперурикемии у детей /В.А. Таболин, И.И. Вельтищева, М.А. Фадеева и др. //Педиатрия. — 1981. — № 6. — С. 75-79.
11. Маслов, М.С. Основы учения о ребенке и особенностях его заболеваний /М.С. Маслов. — М., 1960. — Т. 1. — С. 82-86.
12. Мухин, Н.А. Клинические проявления нарушения пуринового обмена в практике интерниста /Н.А. Мухин, И.М. Балкаров, М.А. Максимов //Тер. архив. — 1994. — № 6. — С. 35-39.
13. Насонова, В.А. Диагностика и лечение подагры /В.А. Насонова //Тер. архив. — 1987. — № 4. — С. 3-7.
14. Некоторые аспекты гиперурикемии у детей /В.А. Таболин, А.А. Яковлева, И.И. Вельтищева и др. //Педиатрия. — 1980. — № 9. — С. 35-38.
15. Нефрология /Под ред. И.Е. Тареевой. — М., 1995. — 328 с.
16. Пихлак, Э.Г. Подагра /Э.Г. Пихлак. — М., 1970. — С. 28-44.
17. Ровда, Ю.И. Связь личностных особенностей подростков с некоторыми клиническими синдромами /Ю.И. Ровда, Л.М. Казакова, В.Г. Колпаков //Педиатрия. — 1986. — № 9. — С. 36-39.
18. Ровда, Ю.И. Влияние сывороток, различающихся по концентрациям мочевой кислоты, подростков с АГ на электрические характеристики моллюска /Ю.И. Ровда, Л.Н. Игишева, Л.М. Казакова //Педиатрия. — 1993. — № 6. — С. 40-44.
19. Ровда, Ю.И. Распространенность нарушений пуринового обмена среди детей Кемеровской области /Ю.И. Ровда, И.В. Болгова, М.С. Устьянцева //Здоровый ребенок — здоровая нация: Матер. междунар. н.-пр. конф. — Кемерово, 2002. — С. 43-45.
20. Ровда, Ю.И. К проблеме артериальной гипертензии (АГ) и «метаболического синдрома» (МС) у подростков /Ю.И. Ровда, Т.С. Ровда //Матер. IX съезда педиатров России. — М., 2001. — С. 488.
21. Солиев, Т.С. Современное течение подагры /Т.С. Солиев //Тер. архив. — 1987. — № 4. — С. 11-13.
22. Сорока, Н.Ф. //Здравоохран. Белоруссии. — 1986. — № 1. — С. 37-39.
23. Тиле, П. Эпидемиология и патогенез нарушений пуринового обмена /П. Тиле, Х.Е. Шредер //Тер. архив. — 1987. — № 4. — С. 14-18.
24. Уратная нефропатия — от «бессимптомной» гиперурикозурии до хронического гемодиализа /Н.А. Мухин, И.М. Балкаров, М.В. Лебедева и др. //Нефрология. — 1997. — № 3. — С. 7-10.
25. Чернух, А.М. Микроциркуляция /А.М. Чернух, Н.Н. Александров, О.В. Алексеев. — М., 1975. — 284 с.
26. Эфроимсон, В.П. Биосоциальные факторы повышенной умственной активности: В 2-х ч. /В.П. Эфроимсон. — М., 1982. — С. 3-52. Рукопись деп. в ВИНТИ, № 1161-82.
27. Alderman, M.H. Serum uric acid as a cardiovascular risk factor for heart disease /M.H. Alderman //Current hypertension reports. — 2001. — № 3. — P. 184-189.
28. Anumonye, A. Plasma uric acid concentration among Edinburgh business executives /A. Anumonye, J.W. Dobson, S. Oppenheim. //J. Am. med. Ass. — 1969. — Vol. 208. — P. 1141.
29. Campion, D.S. Gout, hyperuricemia and free urate /D.S. Campion //Ann. Met. ARA. — 1975. — Vol. 24, N 5-6. — P. 34.
30. Hail, A.P. Epidemiology of gout and hyperuricemia /A.P. Hail, P.E. Barry, T.R. Damber //Amer. J. Med. — 1967. — Vol. 42. — P. 27-37.
31. Lieber, C.S. Interrelation of uric acid ethanol metabolism in man /C.S. Lieber, D.P. Yones, M.S. Losowsky //I. Clin. Invest. — 1962. — Vol. 41. — P. 1863.
32. Mostard, I.F. Blood coagulation and platelet economy in subjects with primary gout /I.F. Mostard, E.A. Murphy, M.A. Ogryzbe //Can. Med. A. J. — 1963. — Vol. 89. — P. 1207-1211.
33. Ruilope, L.M. Hyperuricemia and renal function /L.M. Ruilope, J. Garcia-Puig //Current hypertension reports. — 2001. — № 3. — P. 197-202.
34. Talbott, I.H. Gout and blood dyscrasia /I.H. Talbott //Medicine (Baltimore). — 1959. — Vol. 38. — P. 173.
35. Talbott, I.H. Gout and Uric Acid Metabolism /I.H. Talbott, T.F. Yui. — New York, 1976. — P. 42-44.
36. Vano, K. Epidemiology of serum uric acid among 8000 Japanese. American men in Hawaii /K. Vano, G.G. Rhoads, A. Kagan //J. Chronic. Dis. — 1977. — Vol. 30. — P. 171-184.
37. Wyngaarden, I.B. Gout and Hyperuricemia /I.B. Wyngaarden, W.N. Kelley. — New York, 1976. — 149 p.

* * *

ПУРИНОЗ (НЕРВНО-АРТРИТИЧЕСКИЙ ДИАТЕЗ) И НЕКОТОРЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ (уратная нефропатия, подагра, артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа)

(Продолжение)

ГЛАВА III. ПУРИНОЗ ИЛИ НЕРВНО- АРТРИТИЧЕСКИЙ ДИАТЕЗ?

Впервые понятие нервно-артритический диатез (diathesis neuroarthritica) в педиатрию ввел в 1901-1902 гг. Дж. Комби [цит. 9], и с этих пор оно не претерпевало каких-либо изменений. Можно себе представить, какие новации произошли в науке за последние 100 лет, в частности, в медицине. Поэтому в настоящее время название «нервно-артритический диатез» в большей степени отражает исторический аспект, чем его происхождение.

Есть мнение, что нервно-артритический диатез относится к первичной гиперурикемии. По своей генетической природе это наследственная энзимопатия, ведущая к нарастанию концентрации мочевой кислоты в крови. В этой связи данную энзимопатию пуринового обмена более целесообразно обозначать не как нервно-артритический диатез (НАД или артритизм), а как пуриноз. Данное понятие, в целом, отражает «отклонение» в обычной цепи метаболических реакций «пуринового котла», проявляющееся определенными клиническими синдромами (по аналогии с гликогенозом). Результатом этого «отклонения», помимо появления гиперурикемии, будут нарушения в углеводном и жировом обменах. Не исключено, что многие из этих синдромов непосредственно связаны с гиперурикемией как таковой.

Наверное, лучшее определение этиологической сути НАД (пуриноза) дает Л.Н. Астахова [1, 2, цит. 17], которая рассматривает его как «энзимо-

дефицитный синдром, в основе которого лежат нарушения пуринового обмена с избыточной продукцией мочевой кислоты и ее предшественников, неустойчивость других видов обмена веществ (в первую очередь, углеводного и липидного), с наклонностью к кетозу и изменению медиаторных функций нервной системы, определяющих особенности ее реакций».

Диагноз нервно-артритический диатез (НАД) в настоящее время не правомочен по нескольким причинам. Во-первых, как уже упоминалось, он не отражает этиологической сути клинических проявлений. Во-вторых, весь перечень симптомов, которые встречаются при этом состоянии, не ограничивается только функциональными или органическими проявлениями со стороны нервной системы и опорно-двигательного аппарата. В-третьих, определение «диатез» не подразумевает наличие каких-либо симптомов болезни, а свидетельствует только о предрасположенности к ней. И определением «нервно-артритический диатез» более предпочтительно пользоваться в случаях оценки предрасположенности или риска развития ассоциированных с гиперурикемией патологических состояний (не только патологии нервной системы и суставов). Пуриноз, как определение, более достоверно отвечает понятию о динамическом патологическом процессе (суть болезни), его более точно можно отражать в Международной классификации болезней (МКБ-10) в рубрике Е 79.9 и Е 79.0 (нарушение пуринового или пиримидинового обмена и бессимптомная гиперурикемия, соответственно).

Доказано полигенное наследование пуриноза (НАД). Считают, что в основе расстройства пуринового обмена лежит ферментопатия (дисгепатия по Lesage), в частности, дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы или других ферментов, участвующих в аутоконтроле над уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови [1, 2]. Но это один из многих, еще не установленных, ферментных дефектов описываемого обмена.

Клинические проявления пуриноза и его сопряженность с другими заболеваниями

По Маслову М.С. (1928), клинические явления при НАД (пуринозе) можно разделить на нервно-психические, чисто артритические явления, кожные, и на расстройства обмена веществ. Л.Н. Астахова [2] к перечисленным формам добавляет мочекислую нефропатию.

Пуриноз с полным клиническим симптомокомплексом — достаточно редкое явление. Например, Маслов М.С. оперирует такими цифрами, как 1,3 % — у всех детей и 3,6-8 % — у детей школьного возраста; Шабалов Н.П. — у 3-5 % детей России [9]. Наши результаты не превышают 1,5 % у детей школьного возраста, но гиперурикемия и отдельные клинические эквиваленты пуриноза встречаются в пределах 8-9 %; у мальчиков несколько чаще [27].

Многие дети с пуринозом имеют нормальный *habitus*, но типичны и крайние варианты, например, «грацильный» тип и тип полнокровных, тучных детей (Маслов М.С., 1928, 1960). Достаточно часто похудание быстро сменяется ожирением. «Грацильный» тип телосложения отличается не только гипотрофией, но и плохо развитой мускулатурой, тонким скелетом. Имеют место лимфаденопатия и, часто, слегка увеличенная печень и селезенка.

Иногда расстройства обмена веществ при пуринозе клинически проявляются эпизодическими кетоацидотическими состояниями. Причиной и, в определенной степени, следствием кетоацидоза является многократная рвота. Наступлению рвоты предшествуют погрешности в питании, нервно-психические и физические перегрузки. Астахова Л.Н. [2] и Ласица О.И. [17] описывают, что рвота наступает внезапно или после короткого периода предвестников. Непосредственно перед ацетонемическим кризом нарастает лактацидоз, и появляются такие клинические симптомы, как ухудшение самочувствия, сонливость, вялость, головная боль, гипотензия, легкий цианоз, запах ацетона изо рта, запор, ахоличный стул. Рвота может быть до 10-20 раз в сутки, иногда длится несколько дней. Нарастают признаки обезвоживания (жажда, снижение массы тела, сухость кожи, заостренные черты лица), интоксикация, нарушения кровообращения (та-

хикардия, ослабление сердечных тонов), дыхания (одышка). В редких случаях развиваются симптомы менингизма и судороги. Выдыхаемый воздух и рвотные массы имеют запах ацетона. Высокий гематокрит крови, гипохлоремия, гипогликемия, метаболический ацидоз, а затем алкалоз. В моче — ацетон, ацетоуксусная кислота в большом количестве. Приступ может сопровождаться повышением температуры тела, увеличением печени [17].

А. Пуриноз (НАД) и нервная система

При пуринозе со стороны нервной системы характерна повышенная эмоциональная возбудимость и двигательная гипермоторность. Маслов М.С. указывает, что это очень оживленные дети, капризные, требующие к себе внимания. Они резко выделяются из среды других детей своим умственным превосходством. Отличаются высокой любознательностью, предпочитают заниматься более интеллектуальным трудом, чем их сверстники, им легче дается интеллектуальная работа [19]. О таких детях часто говорят, как о вундеркиндах [9]. Дети не коммуникабельны с другими детьми, но легко вступают в контакт с взрослыми. У них часто проявляются хорошие способности к музыке, живописи, литературе и т.д. В будущем это талантливые политики, полководцы, живописцы, литераторы, актеры и т.д. Наверное, к этим детям в большей степени применима концепция В.П. Эфроимсона, Г. Элписа, М.С. Маслова [19, 32] о том, что мочевая кислота, а точнее, ее повышение в крови, является своеобразным допингом для организма, одним из биохимических стимулов интеллектуального развития личности.

Избыточная нервозность у таких детей может проявляться в виде так называемых ночных испугов, хорееподобных приступов, тика, спазматического кашля, ларингита, логоневроза, энуреза и т.д. [9]. Характерным явлением следует считать идиосинкразии к запахам и некоторым пищевым веществам (например, к землянике) [19]. Привычны головные боли, иногда с рвотой, типичные и атипичные приступы мигрени, мигрени глаза, настоящие и ложные невраггии.

По нашим данным, личностные психо-эмоциональные характеристики детей с гиперурикемией не содержат не акцентуированных черт. С возрастом изменение характерологических акцентуаций у пациентов идет в рамках смены одних лабильных неустойчивых и ранимых черт характера на другие [21, 22].

В семейном анамнезе детей с пуринозом достаточно часто регистрируются нервно-психические заболевания (неврастения, психастения, шизофрения и т.д.) [17]. По данным различных авторов, частота выявляемости этих заболеваний в родословной такого ребенка составляет 18-22 %.

Аффекту чрезмерной впечатлительности, наряду с субъективными переживаниями, всегда способствуют нейровегетативно-эндокринно-моторные изменения. С другой стороны, частота пограничных нервно-психических расстройств у детей с пуринозом свидетельствует о том, что гиперурикемия является, по-видимому, тем фоном, на котором они легче возникают [1, 17].

Б. Пуриноз (НАД) и сердечно-сосудистая система

Со стороны органов кровообращения отмечается поразительная смена окраски лица, летучие формы эритемы, холодные синюшные руки и ноги, склонные к потению и «озноблениям»; приступы тахи- и/или брадиаритмии; в подростковом возрасте и старше метаболический синдром, артериальная гипертензия; а затем — стенокардия и более ранний атеросклероз.

Как мы уже упоминали, результаты наших исследований пуринового обмена показали, что среди здоровых детей и подростков г. Кемерово частота встречаемости гиперурикемии (ГУ) составляла, в среднем, 9,5 %, в то время как у больных с первичной артериальной гипертензией (ПАГ) — 62,5 %. При этом отмечали, что чем выше была величина артериального давления (АД) у детей с ПАГ (пробандов), тем чаще регистрировалась у них гиперурикемия, и тем более высоко у уровня она достигала [22, 25, 28].

Поскольку известны работы [8, 30, 37], где указано, что гиперконцентрация мочевой кислоты проявляет себя как нейромедиатор (в конечном итоге, регулируя соотношение между активностью симпатического и парасимпатического отделов нервной системы), это в определенной степени характеризует гиперурикемию как один из факторов риска, определяющих развитие АГ у человека.

Для детей с пуринозом (НАД) типичны два вида гликемических кривых — нормогликемический (у 60 % детей) и гиперинсулинемический (А.В. Картелишев и соавт., 1973). Кроме того, наши данные подтверждают появившиеся сведения о том, что гиперурикемия и гиперинсулинизм (или инсулинорезистентность) являются сопряженными, а может быть, и взаимообусловленными, признаками [14, 23, 28, 31]. В пользу последнего утверждения говорит однотипный характер патологии у ряда сопряженных заболеваний. Например, у «гиперурикемиков» — гипертоническая болезнь, МКБ, ожирение, СД 2-го типа, артропатии, ИБС, остеохондроз, изменения в липидном спектре; у больных гипертонической болезнью (ГБ) — ожирение, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД) 2-го типа, артропатии, остеохондроз, ГУ, изменения в липидном спектре; у больных СД 2-го типа — ГБ, ожирение, изменения в липидном спектре, ГУ, артропатии, ИБС, остеохондроз; у больных с

ожирением — ГБ, артропатии, СД 2-го типа, изменения в липидном спектре, ГУ, ИБС и т.д.

Наиболее ярко и манифестно это проявляется в «метаболическом синдроме» (МС), описанном Reaven в 1988 году [35]. Полная картина МС предполагает наличие резистентности к инсулину, избыточной массы тела, с преимущественным отложением жира на туловище, эссенциальной гипертензии, умеренного повышения уровня общего холестерина при снижении холестерина липопротеидов высокой плотности, гипертриглицеридемии, интолерантности к глюкозе, нарастающей до явного сахарного диабета, гиперурикемии и т.д. [9, 18, 24, 31, 35].

Существует клиническое наблюдение, что дети с НАД (пуринозом), в будущем расплачиваются за свою «личность» вышеописанными патологическими состояниями» [9, 20].

Со стороны органов пищеварения при пуринозе могут беспокоить проявления спастического колита, кардиоспазма, атонии желудка и кишечника, запоры, метеоризм. Могут быть умеренное увеличение печени и боли в области этого органа и желчевыводящих путей. Характерны анорексия или извращенный избирательный аппетит, снижена толерантность к пище [1, 2].

Аллергический дерматит наблюдается у 15-20 % детей с пуринозом. Для них характерны такие клинические формы как крапивница, отек Квинке, сухая и себорейная экзема, нейродермит [2, 9]. В возрасте до одного года у этих детей редко наблюдаются какие-либо кожные поражения. Пищевая аллергия если и бывает, то чаще к таким продуктам, как шоколад, какао, цитрусовые. Начинается аллергодерматоз преимущественно в возрасте 2-4 лет [2].

Разнообразие аллергических проявлений при пуринозе (НАД) у детей дало основание И.Н. Усову и соавторам (1981) сделать вывод о возможности сочетания двух видов диатезов, аллергического и метаболического, у одного и того же ребенка.

Более подробно кардиоваскулярные, артропатические (подагра и ее эквиваленты), уро-, нефропатические (уратная нефропатия), эндокринопатические (метаболический синдром) состояния, сопряженные с гиперурикемией, представлены в специальных разделах данного обзора. Все они имеют одну общую особенность, касающуюся аспекта происхождения. Это — высокая сопряженность с генетически детерминированной гиперурикемией (пуринозом).

ГЛАВА IV. УРАТНАЯ НЕФРОПАТИЯ

Для изучения структуры и распространенности патологии мочевыделительной системы (МВС) у лиц, получавших санаторно-курортное лечение на бальнеологическом курорте Шмаковка Приморского края было проанализировано 5200 ис-

торий болезни [23]. В результате анализа выявлено, что 1560 человек (30 %) имели заболевания системы мочевого выделения, причем 450 из них были дети (28,9 %). В структуре патологии МВС у взрослых, в 48,4 % случаев была диагностирована мочекаменная болезнь, в 17,8 % — метаболические нарушения (оксалатурия и уратурия), в 14,4 % случаев — хронический вторичный пиелонефрит. У детей дисметаболические нефропатии имели место в 27,8 % случаев, хронический вторичный пиелонефрит — в 25,8 %, первичный пиелонефрит отмечался у 21,4 % лиц [23].

В 2002 году из отделения детской нефрологии областной клинической больницы г. Кемерово были выписаны 480 детей с различной патологией мочевого выделительного тракта, среди них 1/3 составляли лица с дисметаболическими нефропатиями (уратной, оксалатной и др.). Исходя из вышеперечисленных результатов исследования (в том числе и собственных, касающихся детей Кемеровской области), установлено, что каждый 2-4-й пациент с патологией мочевого выделительного тракта (в том числе, с мочекаменной болезнью) имел в анамнезе дисметаболическую нефропатию (оксалатную, уратную и пр.). Отсюда понятна актуальность изучения, диагностики и реабилитации этой патологии.

Нефропатии, развивающиеся на почве нарушения обмена пуринов (в частности, речь идет о нарушении динамики моноурата натрия), в литературе обозначаются терминами: мочекислая нефропатия, урикозурическая нефропатия, уратная нефропатия, мочекислый диатез, дисметаболическая нефропатия по типу уратурии, уратный нефролитиаз. У взрослых, при сочетании с подагрой — подагрическая почка, подагрическая нефропатия и т.д. [3, 4, 7, 11, 16, 20, 25].

Увеличение экскреции мочевой кислоты через почки возникает как в связи с повышением фильтрации этого метаболита, что наблюдается при гиперурикемии, так и в результате снижения реабсорбции его в проксимальном канальце. Большинство исследователей рассматривают происходящий почечный патоморфоз в связи с гиперурикемией [3, 33]. Например, В.Т. Emmerson и Р.С. Row [33] полагают, что при избыточном продуцировании мочевой кислоты почки берут на себя повышенную (адекватно степени ее гиперпродукции) экскрецию уратов, сохраняя тем самым более менее оптимальный уровень сыновоточной МК. При этом возникает риск канальцевых повреждений, что, в конечном итоге, приводит к снижению функции почечной экскреции мочевой кислоты и повышению ее концентрации в крови. Вместе с тем, существует первичное нарушение экскреции мочевой кислоты почками [5, 36]. Это согласуется с данными, свидетельствующими о том, что реабсорбция уратов в канальце связана с активным ферментативным процессом, на который могут оказывать влияние, например, такие вещества, как салици-

латы, солевые растворы и глюкоза, имеющие общие механизмы транспорта их в проксимальном канальце, а также петлевые диуретики, бета-адреноблокаторы и т.д. [5].

Морфологическая сущность обозначаемой нозологии, скорее всего, едина — это нарушение динамики моноурата натрия в почках в силу различных причин (первичных, вторичных). А также, отложение малорастворимых уратных солей в интерстиции почек, с развитием реактивного воспаления (в последующем — иммунного и бактериального) и нарушением функции почек. Поскольку речь идет о факторе, имеющем причинное (как прямое, так и косвенное) значение — кристаллизации уратов, — целесообразно объединить все выше названные синонимы названия одной и той же болезни определением — уратная нефропатия (УН) [29]. Последняя может быть первичной, когда, в силу несостоятельности канальцевых функций почек, нарушена реабсорбция уратов, и вторичной, за счет перегрузки нефрона гиперконцентрацией мочевой кислоты в сыновотке крови (например, при наследственной гиперурикемии — пуринозе, хроническом алкоголизме, лечении цитостатиками, у спортсменов и т.д.).

Диагноз уратная нефропатия можно обозначить шифром из МКБ-10, под кодом 16.3 [29].

Уратная нефропатия, в зависимости от стадии прогрессирования, может трансформироваться в уратный интерстициальный нефрит, мочекаменную болезнь, гломерулонефрит, ХПН.

При вторичной уратной нефропатии на почве пуриноза дифференциальное значение имеют сведения о наличии в родословной больного подагры, мочекаменной болезни, эссенциальной артериальной гипертензии, «метаболического синдрома», ожирения, сахарного диабета 2-го типа, идиопатической ХПН, приступов «ацетонемической рвоты» и т.д. [16, 29].

Многие трансформации уратной нефропатии — уратный интерстициальный нефрит, мочекаменная болезнь (уратная), гломерулонефрит (чаще на фоне подагры), ХПН (чаще на фоне подагры, интерстициального нефрита) — могут определяться и другими условиями, например, иммунным фактором, почечными микроаномалиями, состоянием почечного кровотока и т.д. [29].

На практике бывают трудности с диагностикой ситуаций, когда метаболические и морфологические изменения в почках, в одних случаях, являются клиническим проявлением пуриноза, а в других, следствием почечной тубулопатии. У этих больных коррекция метаболических нарушений должна идти по патогенетическому принципу, и определение диагноза как уратная нефропатия не будет противоречить сути клинко-морфологических изменений [29].

Клинически уратная нефропатия (УН) зачастую проявляется достаточно скромно. Мочевой синдром выявляется случайно, и проявляется изолированной кристаллурией (уратной) или в

сочетании с микропротеинурией (или умеренной), микролейкоцитурией и микрогематурией [7, 19]. Имеет значение стойкая резкокислая реакция мочи — РН 4,5-5,5 (при норме 7,4-7,5). В крови — гиперурикемия различной степени выраженности. Могут быть проявления поллакии, дизурии (симптомы уратного цистита). В некоторых случаях, особенно у детей раннего возраста, в отстоявшейся моче можно визуально обнаружить оранжевые кристаллы мочевой кислоты, либо оранжевый ободок на стенках ночного горшка.

В тех случаях, когда наряду с вышеописанным мочевым синдромом появляются парциальные нарушения функции нефрона в виде нарушения осмодиуреза, титруемой кислотности мочи, гипозиостенурии, не исключается развитие метаболического (уратного) интерстициального нефрита (ИН). Помимо вышеперечисленных признаков, для ИН любой этиологии дифференциальное значение имеют увеличение содержания полярных липидов в моче, повышенная экскреция с мочой этаноламина, фосфоновых кислот, лизинурия, В-лизинурия, бета-2-микропротеинурия, появление в моче N-ацетил-бета-D-глюкозаминазазы (НАГ), малатдегидрогеназы (МДГ), высокой активности фосфолипаз в моче (крови) [3, 15]. Скорее всего, этапы развития этого процесса можно представить следующим образом: кристаллурия (уратурия) → микроэритро(лимфо)цитурия → микропротеинурия → канальцевая ферментурия → парциальные нарушения тубулярных функций почек → увеличение гиперурикемии → усиление мочевого синдрома → нарушение гломерулярных функций почек и появление артериальной гипертензии → ХПН [29].

В ряде случаев клиническая картина УН проявляется изолированной клубочковой протеинурией разной степени выраженности (более 1 г с мочой в сутки), вплоть до развития нефротического синдрома, либо мезангиопролиферативного нефрита.

Уратная нефропатия может осложняться возникновением артериальной гипертензии, вторичного пиелонефрита. Последний обычно протекает волнообразно, для него более характерно малосимптомное течение [7].

В тех случаях, когда артериальная гипертензия (АГ) сопряжена с выраженной гиперурикемией и уратной нефропатией, ее течение может приобрести упорный и тяжелый характер, особенно при появлении почечной недостаточности. Нарушение фильтрации появляется, как правило, на стадии ХПН. При прогрессировании заболевания могут появиться боли в пояснице, а также клиника почечной колики за счет развития нефро- или уролитиаза.

Мочекислые камни при выраженной гиперурикемии (особенно у подагриков) встречаются в 5-38 % случаев [38], а в сочетании с кальций-оксалатной формой уролитиаза — в 80 % [12]. При-

мерно в 20 % случаев камни у этих больных состоят из оксалата и фосфата кальция. Однако в большинстве случаев в камнях этого состава выявляют центральное уратное «ядро» [34] и этим объясняют снижение частоты образования кальциевых камней при лечении аллопуринолом (Н.В. Бунчук, 2002).

Морфология зависит от стадии уратной нефропатии, ее осложнений и клинической трансформации. В далеко зашедших случаях просматривается диффузный фиброз с редкими инфильтратами, состоящими из лимфоцитов и макрофагов. Характерными областями отложения уратов являются интерстициальная ткань мозгового слоя, пирамид или сосочков, где они могут быть окружены лимфоцитами и гистиоцитами [13]. Эти отложения уратов находят редко, так как они расположены очень глубоко, в основном, в сосочковой зоне. При аутопсии эти отложения находят у всех больных.

При выраженной уратной нефропатии канальцевые поражения характеризуются атрофией, дилатацией и очаговой регенерацией эпителия петель Генле. Ширина коркового слоя может быть уменьшена. Мозговой слой и пирамиды также могут быть уменьшены и содержать белые линии отложений мочевой кислоты, расположенные радиально [13]. Эти отложения возникают в результате происходящего в этих отделах концентрирования мочи, когда в условиях кислой среды образуется перенасыщенный раствор солей мочевой кислоты. Выпадение кристаллов этих солей наблюдается и в собирательных трубочках. При этом стенка канальца повреждается, и выпавшие кристаллы проникают в интерстициальную ткань, накапливаются в ней и вызывают развитие интерстициального нефрита [7]. Иногда в лоханке можно обнаружить мочекислые камни [13].

Часто обнаруживаются повреждения сосудов в виде утолщения, гиалинизации артериальной стенки и развития артериолосклероза. Обнаруживаются изменения и в клубочках, в виде утолщения базальной мембраны и увеличения размера цитоплазмы в эндотелиальных и эпителиальных клетках [7]. Встречаются клубочки анатомически нормальные, и частично или полностью гиалинизированные. В основном, такие изменения в почках наблюдаются у взрослых больных с подагрой. Что касается детей, то сведений о патоморфозе у больных с уратной нефропатией очень мало.

И.А. Мухин и соавт. [31] указывают, что одним из наиболее важных аспектов поражения почек при подагре является гломерулонефрит, наличие которого подтверждается и при целом ряде прижизненных морфологических исследований почек. Этот гломерулонефрит характеризуется латентным течением, с преобладанием протеинурии и гематурии (нередки эпизоды макрогематурии) и неуклонным прогрессированием в сторону хронической почечной недостаточности. Могут быть

эпизоды обратимого нарушения функции почек, обусловленные преходящей мочеислой блокадой почечных канальцев, развивающейся в условиях дегидратации и снижения диуреза.

(Продолжение следует)

ЛИТЕРАТУРА:

- Астахова, Л.Н. Проявление нарушений пуринового обмена у детей и их метаболическая коррекция /Л.Н. Астахова: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1985. – 45 с.
- Астахова, Л.Н. Семейно-генетические исследования при нервно-артритическом диатезе /Л.Н. Астахова //Педиатрия. – 1980. – № 2. – С. 47-50.
- Балкаров, И.М. Терапевтические аспекты уратной нефропатии /И.М. Балкаров //Практикующий врач: Прилож. к Медикал маркет. – 1996. – № 4(2). – С. 14-17.
- Балкаров, И.М. Подагрический криз /И.М. Балкаров //Клин. мед. – 2000. – № 3. – С. 13-14.
- Баринов, Э.Ф. Почечные механизмы регуляции уровня мочевой кислоты при подагре /Э.Ф. Баринов //Патол. физиол. и экперим. терапия. – 1997. – № 4. – С. 40-45.
- Бунчук, Н.В. Фармакотерапия подагры /Н.В. Бунчук – <http://www.medlinks.ru/bibl/revm/7.htm>
- Врожденные и наследственные заболевания почек у детей /Под ред. Папаяна А.В. – СПб., 1996. – С. 47-51.
- Гринус, Ф.П. Фармакология пуринэргических систем /Ф.П. Гринус //Вестн. АМН СССР. – 1982. – № 5. – С. 69-72.
- Детские болезни /Под ред. Н.П. Шабалова. – СПб., 2000. – С. 106-108.
- Джанашия, П.Х. Является ли гиперурикемия компонентом метаболического синдрома? /П.Х. Джанашия, В.А. Диденко //Рос. кардиол. ж. – 2001. – № 1. – С. 29-34.
- Диагностика, лечение, и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков: Реком. для врачей /А.Г. Автандилов, А.А. Александров, Е.А. Дегтярева и др. – М., 2002.
- Доренков, А.Ф. Коррекция гиперурикемии у больных с различными формами нефролитиаза аллопуринолом и аллопареноном /А.Ф. Доренков, О.В. Константинова, Э.К. Яненко //Урол. и нефрол. – 1994. – № 5. – С. 35-37.
- Игнатова, М.С. Детская нефрология: Руков. для врачей /М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтищев. – Л., 1982. – С. 320-324.
- Кобалава, Ж.Д. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений /Ж.Д. Кобалава, В.В. Толкачева, Ю.Л. Караулова //Рус. мед. ж. – 2002. – № 10. – С. 431-436.
- Кики П.Ф., 2002. – http://www.rexi.ru/specialists/library/book/book/04_03.html
- Клинические проявления гиперурикемии у детей /В.А. Таболин, И.И. Вельтищева, М.А. Фадеева и др. //Педиатрия. – 1981. – № 6. – С. 75-79.
- Ласица, О.И. Диатезы у детей /О.И. Ласица. – Киев, 1991.
- Гиперурикемия как фактор риска некоторых неинфекционных заболеваний жителей Чувашии /И.В. Мадянов, М.И. Балаболкин, А.А. Григорьев, В.Н. Саперов //Тер. архив. – 1997. – № 6. – С. 49-51.
- Маслов, М.С. Основы учения о ребенке и особенностях его заболеваний /М.С. Маслов. – М., 1960. – Т.1. – С. 82-86.
- Мухин, И.В. Основные подходы к лечению подагрической нефропатии /И.В. Мухин //Нефрология. – 2002. – № 3. – С. 23-27.
- Ровда, Ю.И. Связь личностных особенностей подростков с некоторыми клиническими синдромами /Ю.И. Ровда, Л.М. Казакова, В.Г. Колпаков //Педиатрия. – 1986. – № 9. – С. 36-39.
- Ровда, Ю.И. Факторы риска развития артериальной гипертензии у детей /Ю.И. Ровда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Кемерово, 1988. – 24 с.
- Ровда, Ю.И. Донозологическая диагностика первичной артериальной гипертензии у детей (клинико-экспериментальное исследование) /Ю.И. Ровда: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Кемерово, 1995. – 28 с.
- Ровда, Т.С. Артериальная гипертензия у подростков с различной физической конституцией. Метаболический синдром /Т.С. Ровда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Кемерово, 2000. – 23 с.
- Ровда, Ю.И. Артериальная гипертензия у подростков. Метаболический синдром /Ю.И. Ровда, Т.С. Ровда //Мать и Дитя в Кузбассе. – 2001. – № 2. – С. 13-17.
- Ровда, Ю.И. К проблеме артериальной гипертензии (АГ) и "метаболического синдрома" (МС) у подростков /Ю.И. Ровда, Т.С. Ровда //Матер. IX съезда педиатров России. – М., 2001. – С. 488.
- Ровда, Ю.И. Распространенность нарушений пуринового обмена среди детей Кемеровской области /Ю.И. Ровда, И.В. Болгова, М.С. Устьянцева //Здоровый ребенок – здоровая нация: Матер. междунар. н.-пр. конф. – Кемерово, 2002. – С. 43-45.
- Ровда, Ю.И. Современные аспекты артериальной гипертензии и метаболического синдрома у подростков /Ю.И. Ровда, Т.С. Ровда //Педиатрия. – 2002. – № 4. – С. 82-86.
- Ровда, Ю.И. К вопросу об уратной нефропатии у детей /Ю.И. Ровда, В.П. Строева //Мать и Дитя в Кузбассе. – 2003. – № 1. – С. 55-57.
- Сергеев, П.В. Рецепторы физиологически активных веществ /П.В. Сергеев, И.Л. Шимановский. – М., 1987.
- Уратная нефропатия – от «бессимптомной» гиперурикозурии до хронического гемодиализа /Н.А. Мухин, И.М. Балкаров, М.В. Лебедева и др. //Нефрология. – 1997. – № 3. – С. 7-10.
- Эфроимсон, В.П. Биосоциальные факторы повышенной умственной активности: В 2-х ч. /В.П. Эфроимсон. – М., 1982. – С. 3-52. Рукопись деп. в ВИНТИ, № 1161-82.
- Emmerson, B.T. An evalution of the pathogenesis of the gouty kidney /Emmerson B.T., Row P.G. //Kidney int. – 1975. – Vol. 8. – P. 65-71.
- Noda, S. Oxalate crystallization in the kidney in presence of hyperuricemia /Noda S., Hayashi K., Eto K. //Scanning Microsc. – 1989. – № 3. – P. 829-836.
- Reaven, G.M. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease /Reaven G.M. //Diabetes. – 1988. – N 37. – P. 1595-1607.
- Steele T.H. Evidence for altered renal urate reabsorbtion during changes in volume of the extracellula /Steele T.H. //Clin. Med. – 1969. – Vol. 74. – P. 288.
- Pharmacological characterization of purinergic receptors in the Rat Vas Defens /Taylor D.A., Weise S., Faison E.P. et al. //Pharmacol. exp. Ther. – 1983. – Vol. 224. – P. 40-45.
- Wyngaarden, I.B. Gout and Hyperuricemia /Wyngaarden I.B., Kelley W.N. – New-York, 1976. – 149 p.

* * *

ПУРИНОЗ (НЕРВНО-АРТРИТИЧЕСКИЙ ДИАТЕЗ) И НЕКОТОРЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ (уратная нефропатия, подагра, артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа)

(Продолжение)

ГЛАВА V. ГИПЕРУРИКЕМИЯ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Связь гиперурикемии с атеросклерозом, ожирением, сердечно-сосудистой патологией в литературе освещается неоднозначно [15, 28]. Положительная связь между уровнем мочевой кислоты (УМК) в крови и коронарными и сердечно-сосудистыми заболеваниями установлена почти 50 лет назад. Первые предположения, что УМК может быть связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями, появились в Британском медицинском журнале в 1886 году [цит. 4]. К концу века клиницисты уже знали, что у пациентов, страдающих подагрой, эти заболевания встречаются не только чаще, но и имеют худший прогноз.

Некоторые авторы полагают, что гиперурикемия сама активно повышает концентрацию жирных кислот [27], триглицеридов [20], холестерина [31], агрегацию тромбоцитов [38]. Другие авторы эту связь отрицают [3]. Smith C.I. (1975) полагает, что при таких сердечно-сосудистых и обменных заболеваниях, как инфаркт миокарда, атеросклероз, ИБС, ожирение, гиперлипидемия, диабетический кетоацидоз, системные васкулиты, гиперурикемия является вторичной.

Отсюда можно сделать вывод, что на данном этапе проблемой является не только вопрос приоритета заболевания или гиперурикемии в природе их отношений, но и вопрос существования между ними связи и ее характера. Практически те же вопросы возникают перед исследователями при изуче-

нии взаимоотношений между гиперурикемией и артериальной гипертензией. Ряд авторов, таких как Г.Ф. Ланг [5], Э. Кавеноки-Минц [3], M. Okada [39], H. Mank (1986), не выявляют корреляций между гиперурикемией и первичной артериальной гипертензией. Но подавляющим большинством исследователей эта связь установлена [1, 2, 9, 23, 25, 29, 31, 33, 36, 41 и др.]. Что касается природы этой связи, то цитируемая литература также не дает однозначного ответа.

Многие авторы рассматривают гиперурикемию как фактор риска развития артериальной гипертензии [29, 35], либо как плохой прогностический признак в плане появления таких сосудистых осложнений, как инфаркт миокарда [16, 34] или эклампсия у беременных женщин [21, 32, 44]. Так, M.D. Карвэ [2], A. Breckentridge [23], J.P. Cannon [25], F. Messerli [36, 37], I.W. Prebis [40], G. Barsotti [19] полагают, что гиперурикемия при артериальной гипертензии связана с почечным механизмом, с уменьшением экскреции уратов и селективным снижением почечного кровотока. Ferris T.F. et al. доказывают эту гипотезу применением ангиотензина-2 и норадреналина, вызывая этим самым повышение артериального давления, снижение секреции уратов в почках, уменьшение ренального кровотока [30]. Уменьшение ренального кровотока снижает доставку уратов к секреторным канальцам и, тем самым, ограничивает экскрецию уратов [30]. Ослабленная тубулярная секреция уратов является потенциальным механизмом гиперурикемии при значительной артериальной гипертензии [43].

В ряде работ доказано, что все факторы (медикаменты, гормоны и т.д.), прямым или косвенным образом действующие на натриевый обмен в почке, оказывают аналогичное влияние на клиренс уратов. Весь обмен натрия в канальцах идет в виде моноурата натрия [42]. При лечении тиазидовыми диуретиками [23, 24], бета-блокаторами [22, 35], при ограничении соли в диете [19] происходит, в конечном итоге, уменьшение объема внеклеточной жидкости, который, в свою очередь, активирует в проксимальных канальцах почек реабсорбцию натрия, а за ним и уратов.

На основании экспериментальных данных J.P. Cannon [25] и A.W. Cowley [26] высказались в пользу увеличения реабсорбции мочевой кислоты вазопрессинном, который, как правило, бывает повышен при низкорениновой эссенциальной гипертензии. Этими же авторами показана прямо пропорциональная связь между концентрацией вазопрессина и катехоламинов и обратная — с допаминергической нервной активностью.

Есть точка зрения [19], согласно которой увеличение артериального давления при гиперурикемии возникает потому, что идет повреждение уратами канальцев почек (почечный генез гипертензии), а гиперурикемия возникает вследствие того, что все гипертоники находятся на низконатриевой диете. Подобную точку зрения высказывают М.Д. Карвэ и соавт. [2] и J.V. Selby [41], но при этом добавляют, что уровень мочевой кислоты в крови генетически предопределен и может являться ранним маркером наследственной восприимчивости к развитию артериальной гипертензии.

Последнее утверждение согласуется и с результатами наших исследований [8], подтверждающих воздействие повышенных концентраций мочевой кислоты в крови на сосудистый тонус через влияние на центральную и вегетативную нервную систему. Исходя из близости химической структуры мочевой кислоты к ксантиновым производным (кофеину) можно предположить, что гиперурикемия непосредственно накладывает свой «отпечаток» на вегетативную регуляцию человека. В этой связи мы провели серию экспериментов, целью которых было доказать тропность мочевой кислоты к живым нервным клеткам, нервным образованиям (гиппокамп крысы, спинальный ганглий виноградной улитки) [10]. В целом, результаты наших исследований продемонстрировали это. Суммарно влияние мочевой кислоты на нервные клетки выразилось в усилении их функциональной активности — возникла деполяризация нейрональной мембраны, появление почечной активности, ритмической активности у «молчащих» клеток, увеличение импульсной активности у эффекторных клеток, появление условных и торможение безусловных рефлексов у испытуемых крыс и т.д. Эти эффекты мочевой кислоты носили дозозависимый характер, т.е. возрастали с увеличением ее концентрации [10]. Учитывая длительность развития эффектов МК, можно было предположить, что эти действия ограничены

не только связью с поверхностными клеточными структурами, но в определенной степени обусловлены проникновением внутрь клеток ее молекул и взаимодействием их с внутриклеточными рецепторами (возможно пуриновыми) и активацией аденилатциклазы. При оценке фазовых диаграмм нервных клеток создавалось впечатление о модификации мочевой кислотой кальциевых каналов входящего тока. Были основания также полагать, что МК взаимодействовала и с синаптическими структурами нервных клеток (пример с антидромной стимуляцией) [10].

Есть исследования, где показано, что каптоприл и тиелиновая кислота уменьшают концентрацию мочевой кислоты в крови, ингибируя ангиотензин-конвертирующий фермент и увеличивая экскрецию уратов с мочой [35]. С целью снижения уровня сывороточных уратов, профилактики образования камней в почках и снижения диастолического давления у лиц с артериальной гипертензией (эссенциального и почечного происхождения) и гиперурикемией применялся аллопуринол и троксанокс [29].

Многие авторы считают, что гиперурикемия (ГУ) может способствовать развитию артериальной гипертензии (АГ), сердечно-сосудистых заболеваний, гиперлипидемии, ожирения, но подчеркивают, что механизмы гиперурикемии при этом также нуждаются в уточнении [31, 34, 40, 45]. Одним из аргументов продолжающихся дискуссий является предположение, что артериальная гипертензия и гиперурикемия могут быть следствием нарушения тубулярных функций нефрона, но, в то же время, последняя может служить индикатором ранней гипертензии и начала нарушений функций почек [2, 40].

Одним из проявлений сосудистой адаптации к действию вазопрессорных факторов является эндотелий-зависимая релаксация, обеспечиваемая эндогенным оксидом азота (NO). С одной стороны, при атеросклерозе сосудов повышение концентрации оксид азота может являться компенсаторной реакцией, с другой — стимулом для образования кислородных радикалов, усугубляющих атеросклеротический процесс. Динамика повышения в крови ксантин-оксида у этих больных сопряжена с уровнем гиперурикемии. Последний, по мнению М.Н. Alderman и Ж.Д. Кобалава, может рассматриваться в качестве маркера прогрессирования сосудистого атеросклероза [4, 17]. Существует мнение об активной роли самой мочевой кислоты в повышении артериального давления, возможно за счет подавления механизма эндотелий-зависимой сосудистой релаксации [18].

Педиатры имеют дело с повышенным артериальным давлением преимущественно в подростковом возрасте, и часто ставят диагноз «вегето-сосудистая дистония по гипертоническому типу». Как правило, они не встречаются с тяжелыми формами и осложнениями артериальной гипертензии (инфаркты, инсульты, атеросклероз и т.д.), это удел

терапевтов. В этой связи научный интерес к первичной артериальной гипертензии в педиатрии достаточно скромнен, хотя детский возраст наиболее благоприятен, чтобы «разглядеть контуры» этого коварного заболевания [6, 11, 12]. В этом возрасте ещё нет клинически значимого атеросклероза, возрастных обменных нарушений, вредных привычек, последствия которых у взрослых создают дополнительные помехи для научного поиска [12].

В настоящее время в педиатрии появилась тенденция обозначать все случаи повышения артериального давления (за исключением симптоматической АГ) термином «первичная артериальная гипертензия», подчеркивая тем самым ее эссенциальный характер, который имеет свое продолжение у взрослых больных в виде эссенциальной гипертонической болезни. Наблюдения в катамнезе за подростками с повышенным артериальным давлением показали, что большинство из них, будучи взрослыми, имеют гипертоническую болезнь. Как правило, данное заболевание реализуется до 50-летнего возраста, и сроки его появления зависят от величины АД в дебюте болезни, т.е. в подростковом периоде [9]. Чем выше степень АГ у подростка, тем раньше формируется ГБ, и тем чаще и раньше наступает ее вторая стадия. Вопреки тому, как это обычно бывает с подростками, у части из них, особенно при избыточной массе тела, повышение АД отличается стабильностью и, по прошествии пубертатного периода, не имеет тенденции к нормализации сосудистого тонуса [13].

Исследования пуринового обмена у детей и подростков в аспекте связи гиперурикемии с первичной артериальной гипертензией представлены единичными работами [2, 9, 40]. Что касается природы этой связи, то цитируемая литература также не дает однозначного ответа. Основная часть проведенных исследований касается эпидемиологии артериальной гипертензии (А.А. Александров и соавт., 1980), социально-географических факторов (К.Ю. Петросян, 1982; Ж.Ж. Раппопорт, 1979), состояния липидного обмена (Н.А. Белоконов и др., 1984), ренин-ангиотензиновой системы (Х.М. Марков и соавт., 1980; Ю.И. Ровда, 1988), системы простагландинов (И.Д. Домбровская, 1981), гемодинамических показателей (Н.А. Белоконов, Ю.М. Белозеров, 1987; И.В. Леонтьева, 2002), психохарактерологических особенностей и вегетативного статуса детей (С.В. Думчюс, 1983; М.В. Бураковская, 1985; Г.Г. Осокина, 1986; Ю.И. Ровда и соавт., 1988).

Результаты наших исследований показали, что среди здоровых детей и подростков г. Кемерово частота встречаемости гиперурикемии составляла 9,5 %, в то время как у больных первичной артериальной гипертензией (ПАГ) — 62,5 %. При этом отмечено, что чем выше была величина артериального давления (АД) у детей с ПАГ (пробандов), тем чаще регистрировалась у них гиперурикемия, и тем более высокого уровня она достигала. Так, при «пограничной» ПАГ («старая» классификация) ги-

перурикемия наблюдалась в 48,9 % случаев, а при «умеренной» — 72,9 % [9]. Эта связь была прямо пропорциональной и своими корнями уходила в родословную пробандов. Кровные родственники подростков с артериальной гипертензией и гиперурикемией (1-я линия родства) в 3-4 раза чаще имели в анамнезе гипертоническую болезнь, остеохондроз, артралгии (артрозы), мочекаменную болезнь, ожирение и сахарный диабет [9]. Среди этих лиц гиперурикемия определялась в 82,4 % случаев, особенно это касалось матерей подростков исследуемой группы.

Также было замечено, что гиперконцентрации мочевой кислоты в сыворотке крови пробандов регистрировались только у детей и подростков с избыточным или недостаточным вегетативным обеспечением (данные кардиоритмографии). У лиц с нормальным уровнем мочевой кислоты в крови выявляли преимущественно достаточное вегетативное обеспечение [9]. Возможно, зависимость между характером АГ и гиперурикемией проявляется через динамику вегетативного обеспечения, поскольку последняя характеризует уровень адаптивных возможностей организма. А так как пуриновая система входит в общую систему энергообеспечения организма, ее функциональный показатель — мочевая кислота (точнее, гиперурикемия) — может свидетельствовать о перенапряжении вегетативной нервной системы (недостаточное вегетативное обеспечение), либо ее избыточной реакции (избыточное вегетативное обеспечение).

Вопрос состоит лишь в том, в какой мере мочевая кислота (конечный продукт пуринов) участвует в процессах адаптации: или она «маркер» активации пуринового обмена, или несет какую-то самостоятельную нагрузку, или является тем и другим одновременно [14]. Ответить на этот вопрос очень сложно, но даже приближение к пониманию участия этой системы и одного из ее метаболитов в процессах адаптации дает возможность по иному взглянуть на природу некоторых заболеваний, их профилактику и лечение.

Наше предположение состоит в том, что генетически предопределенное (или как следствие дизадаптации) «возмущение» пуринэргической системы приводит к длительной гиперкатехоламинемии со всеми вытекающими отсюда последствиями. Гиперурикемия в данном случае может выступать и как «свидетель» этого «возмущения», и как непосредственный участник некоторых биохимических и патофизиологических реакций. В частности, влияет на систему «вторичных мессенджеров» клеток, проявляет свое нейротропное действие по отношению к клеткам-мишеням, влияет на динамику натрия в почечных канальцах и, тем самым, на объем циркулирующей крови, жировой обмен и утилизацию глюкозы, участвует в агрегации тромбоцитов, образует нерастворимые соли в тканях, в какой-то степени воздействует на сосудистый тонус, стимулирует интеллектуальную деятельность, подменяет катехоламины и т.д. [14]. Отсюда и ареал строго сопряжен-

ных заболеваний и синдромов, сопровождающих человека с гиперурикемией — подагра, интерстициальный нефрит, нефролитиаз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, остеохондроз, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия, неврозы, вегето-сосудистая дистония и т.д. С учетом высокой сопряженности гиперурикемии с ПАГ, этот биохимический индикатор можно использовать как критерий для формирования группы риска по артериальной гипертензии.

Значение определения гиперурикемии как фактора для формирования группы риска по развитию артериальной гипертензии трудно переоценить, если учесть, что она сопровождает человека на протяжении всей жизни. Гиперурикемия — это конституциональный преморбидный фон, выявляющийся намного раньше гипертензионного синдрома, в донозологической стадии болезни. Ее раннее выявление будет нацеливать и на более раннюю профилактику, в частности, гипертонической болезни и ее осложнений (гипопуриновая диета, назначение препаратов, снижающих синтез МК или способствующих ее элиминации и т.д.) [14]. Первый наш опыт применения аллопуринола и его аналогов в практике терапии артериальной гипертензии дал обнадеживающие результаты. Необходимо заметить, что традиционно применяемая диета при артериальной гипертензии, по сути своей, является гипопуриновой, поэтому положительный эффект традиционной диетотерапии в определенной части нужно относить к ее влиянию на пуриновый обмен.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гуляева, В.В. Гиперурикемия, ишемическая болезнь сердца и гипертония /В.В. Гуляева //Актуальные вопросы заболеваний внутренних органов: Тез. докл. — Пермь, 1981. — С. 95-96.
2. Значение мочевой кислоты крови по данным клинко-эпидемиологического исследования /М.Д. Карвз, О.В. Катышева, О.Н. Анхимок и др. //Вопр. охр. мат. и дет. — 1989. — № 4. — С. 22-27.
3. Кавеноки-Минц, Э. Влияние снижения уровня гиперурикемии на суставные, почечные и другие симптомы у больных подагрой /Э. Кавеноки-Минц //Тер. архив. — 1987. — № 4. — С. 25-28.
4. Кобалава, Ж.Д. Мочевая кислота — маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений /Ж.Д. Кобалава, В.В. Толкачев, Ю.Л. Караулова //Рус. мед. ж. (сер. Кардиология). — 2002. — № 10. — С. 431-436.
5. Ланг, Г.Ф. Избранные труды /Г.Ф. Ланг; Под ред. А.Г. Дембо, Б.В. Ильинского, А.А. Кедрова. — М., 1975. — 280 с.
6. Леонтьева, И.В. Современное состояние проблем диагностики, лечения и профилактики первичной артериальной гипертонии у детей и подростков /И.В. Леонтьева //Рос. вест. перинатол. и педиатрии. — 2002. — № 1. — С. 38-45.
7. Пихлак, Э.Г. Подагра /Э.Г. Пихлак. — М., 1970. — С. 28-44.
8. Ровда, Ю.И. Связь личностных особенностей подростков с некоторыми клиническими синдромами /Ю.И. Ровда, Л.М. Казакова, В.Г. Колпаков. //Педиатрия. — 1986. — № 9. — С. 36-39.
9. Ровда, Ю.И. Факторы риска развития артериальной гипертензии у детей /Ю.И. Ровда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Кемерово, 1988. — 24 с.
10. Ровда, Ю.И. Влияние сывороток, различающихся по концентрациям мочевой кислоты, подростков с АГ на электрические характеристики моллюска /Ю.И. Ровда, Л.Н. Игишева, Л.М. Казакова //Педиатрия. — 1993. — № 6. — С. 40-44.
11. Ровда, Ю.И. Донозологическая диагностика первичной артериальной гипертензии у детей (Клинко-экспериментальное исследование) /Ю.И. Ровда: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Кемерово, 1995. — 26 с.
12. Ровда, Ю.И. Артериальная гипертензия у подростков. Метаболический синдром /Ю.И. Ровда, Т.С. Ровда //Мать и Дитя в Кузбассе. — 2001. — № 2. — С. 13-17.
13. Ровда, Т.С. Артериальная гипертензия у подростков с различной физической конституцией. Метаболический синдром /Т.С. Ровда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2000. — 23 с.
14. Ровда, Ю.И. Современные аспекты артериальной гипертензии и метаболического синдрома у подростков /Ю.И. Ровда, Т.С. Ровда //Педиатрия. — 2002. — № 4. — С. 82-86.
15. Силантьева, Т.М. Коррекция нарушений мочекислового и липидного метаболизма у больных гипертонической болезнью с алиментарным ожирением /Т.М. Силантьева: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1983. — 24 с.
16. Шхвацабая, И.К. Влияние психологических и соматических факторов на симптоматику гипертонической болезни /И.К. Шхвацабая, А.П. Юренев, Т.А. Айвазян //Кардиология. — 1982. — № 6. — С. 98-99.
17. Alderman, M.H. Serum uric acid as a cardiovascular risk factor for heart disease /M.H. Alderman //Current hypertension reports. — 2001. — № 3. — P. 184-189.
18. Bagnati, V. When and a water-soluble antioxidant becomes pro-oxidant during copper-induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid /V. Bagnati, C. Perugini, C. Cau //Biochem. J. — 1999. — Vol. 340. — P. 143-152.
19. Barsotti, G. Serum uric acid in mild essential hypertension /G. Barsotti, C. Cristofano //Clin. Nefrol. — 1983. — Vol. 20. — P. 145-148.
20. Berkowitz, D. Blood lipid and uric acid interrelationships /D. Berkowitz //J. Am. Med. Ass. — 1964. — Vol. 856. — P. 190.
21. Bonhome, J. Blood uric acid and arterial hypertension in pregnancy. Interpretation and prognostic value. (Fr) /J. Bonhome, P. Dagousset //Rev. Fr. Gynecol. Obstet. — 1985. — Vol. 80, N 6. — P. 431-435.
22. Borrelli, A.L. Changes in the blood uric acid level in hypertensive gestosis /A.L. Borrelli //Arch. Obstet. Gynecol. — 1980. — Vol. 85. — P. 103-108.
23. Brandstetter, G. Treatment of hypertensive hyperuricemic patients with a new beta-blocker-diuretic combination /G. Brandstetter, H. Hofman //Wien. Klin. Wschr. — 1984. — Bd. 96. — N 18. — P. 696-699.
24. Breckentridge, A. Hypertension and hyperuricemia /A. Breckentridge //Lancet. — 1966. — Vol. 15, N 7. — P. 7427.
25. Bulpitt, C.J. Psychological features of patients with hypertension attending hospital followup clinics /C.J. Bulpitt, B.J. Hoffbrand, C.T. Doherty //S. Psychosom. Res. — 1976. — Vol. 20, N 5. — P. 403-410.
26. Cannon, J.P. Hyperuricemia in primary and renal hypertension /J.P. Cannon, P.E. de Martini, S.L. Sommers //New. Engl. J. Med. — 1966. — Vol. 275. — P. 457-464.
27. Cowley, A.J. Vasopressin elevation in essential hypertension and increased responsiveness to sodium intake /A.J. Cowley, W.C. Cushman, E.J. Quillen //Hypertension. — 1981, 3 (suppl. 1). — Vol. 1. — P. 93-100.
28. Darlington, L.G. Plasma lipid levels in gout /L.G. Darlington, J.T. Scott //Ann. Rheum. Dis. — 1972. — Vol. 31. — P. 487.
29. Ferrie, B. A prospective study of the development of hypertension and renal stone disease in subjects with increased blood urate

- /B. Ferrie, M. Mathiesson, H. Lewi //Vrol. Res. – 1983. – Vol. 11, N 5. – P. 211-213.
30. Ferris, T.F. Effect of angiotensin and norepinephrine upon urate clearance in men /T.F. Ferris, P. Gordon //Am. J. Med. – 1968. – Vol. 44. – P. 359-365.
31. Fessel, I.W. High uric acid as an indicator of cardiovascular disease /I.W. Fessel //Am. J. Med. – 1980. – Vol. 68. – P. 401.
32. Fievet, P. Plasma renin activity, blood uric acid and plasma volume in pregnancy-induced-hypertension /P. Fievet, L. Pleskov, I. Dessailly //Nephron. – 1985. – Vol. 40, N 4. – P. 429-432.
33. Goya Wannamethee, S. Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease /Goya Wannamethee S. //Current hypertension reports. – 2001. – № 3. – P. 190-196.
34. Jacobs, D. Hyperuricemia and myocardial infarction /D. Jacobs //S. Afr. Med. – 1972. – Vol. 46. – P. 13.
35. Leary, W.P. Captopril once daily as monotherapy in patients with hyperuricemia and essential hypertension (letter) /W.P. Leary, A.I. Reyes, T.N. Acosta-Barrios //Lancet. – 1985. – Vol. 1, N 40. – P. 1277-1278.
36. Messerli, F.H. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement /F.H. Messerli, M.D. Edward, A. Fronlich //Ann. Intern. Med. – 1980. – Vol. 93, N 6. – P. 817-821.
37. Messerli, F.H. Pathophysiologic mechanism in essential hypertension: A clue to the therapeutic approach /F.H. Messerli //J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1984. – Vol. 6, suppl. 6. – P. 875-879.
38. Mostard, I.F. Blood coagulation and platelet economy in subjects with primary gout /I.F. Mostard, E.A. Murphy, M.A. Ogryzbe //Can. Med. A. J. – 1963. – Vol. 89. – P. 1207-1211.
39. Okada, M. The relationship of serum uric acid to hypertension and ischemic heart disease in Hisayama population /M. Okada, V. Kazuo, T. Omae //J. Chronic. Dis. – 1982. – Vol. 35, N 3. – P. 173-178.
40. Prebis, I.W. Uric acid in childhood essential hypertension /I.W. Prebis //J. Pediatr. – 1981. – Vol. 98, N 5. – P. 702-707.
41. Selby, J.V. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol and other serum chemistries /J.V. Selby, G.D. Friedman, J. Qvesenberry //Amer. J. of Epidemiol. – 1990. – Vol. 131, N 6. – P. 1017-1027.
42. Steele, T.H. Asymptomatic hyperuricemia pathogenic or innocent bystander? /T.H. Steele //Arch. Intern. Med. – 1979. – Vol. 24. – P. 139.
43. Tykarski, A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate secretion /A. Tykarski //Nephron. – 1991. – Vol. 59, N 3. – P. 364-368.
44. Varma, T.R. Serum uric acid levels as index of fetal prognosis in pregnancies complicated by pre-existing hypertension and preeclampsia of pregnancy /T.R. Varma //Int. J. Gynecol. Obstet. – 1982. – Vol. 20, N 5. – P. 401-408.
45. Williams, R.R. Genetic Approaches to Coronary Heart Disease and Hypertension /R.R. Williams, S.C. Hunt, S.J. Hasstedt. – Berlin, 1991. – P. 8-19.

* * *

Ю.И. Ровда, Л.М. Казакова

*Кемеровская государственная медицинская академия,
кафедра госпитальной педиатрии,
г. Кемерово*

ПУРИНОЗ (НЕРВНО-АРТРИТИЧЕСКИЙ ДИАТЕЗ) И НЕКОТОРЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ (уратная нефропатия, подагра, артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа)

(Продолжение)

ГЛАВА VI. ГИПЕРУРИКЕМИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Аспекты взаимоотношений синдрома гиперурикемии (ГУ) с такими факторами, как избыточная масса тела, артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена, инсулинорезистентность (ИР), интолерантность к глюкозе, представлены в многочисленных отечественных и зарубежных источниках [1, 2, 3, 7]. Следует отметить, что сопряженность синдрома гиперурикемии выявлялась как с отдельными из перечисленных факторов, так и с их совокупностью. И в настоящее время эти связи (в том числе у подростков) изучены настолько, что результаты позволяют многим авторам говорить о взаимообусловленности этих процессов [16, 17]. Наиболее ярко эти параллели обобщены и интегрированы в так называемом «метаболическом синдроме» или «синдроме инсулинорезистентности».

«Метаболический синдром» (МС) стал типичной чертой цивилизованного общества, и его частота увеличивается с возрастом. Он чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Удельный вес заболеваний, связанных с синдромом ИР, особенно возрос за последние 20 лет. Объяснение этому многие авторы видят в усилении действия таких свойственных современному образу жизни факторов, как избыточная масса тела, гиподинамия, неблагоприятная наследственность, чрезмерное потребление с пищей насыщенных жиров, углеводов.

Впервые в 1923 году шведский врач Kylin E. описал синдром, получивший название «гипертензия —

гипергликемия — гиперурикемия», а в 1960 году Smith выдвинул гипотезу о роли инсулина в развитии атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Эти концепции получили признание после подтверждения широкомасштабными эпидемиологическими исследованиями.

Окончательное определение «метаболического синдрома» было представлено в известной Бантинской лекции, прочитанной Reaven G. и опубликованной в журнале «Diabetes» [35]. В ней известный ученый объединил эти клинические проявления понятием «метаболический синдром X», подчеркнув тем самым, что индивидуальные признаки этого состояния связаны единым происхождением, ключевую роль в котором играет первичная (вероятно генетически обусловленная) инсулинорезистентность, с последующей компенсаторной гиперинсулинемией и нарушением толерантности к глюкозе, дислипидемией (преимущественно, гипертриглицеридемией и гипоальфахолестеринемией), артериальной гипертензией и ожирением по мужскому типу, которые автор рассматривал в качестве главных критериев диагностики МС. В 1992 году Stern I. назвал его «синдромом инсулинорезистентности». Впоследствии в рамках этого синдрома были описаны и некоторые другие метаболические липидные (повышение уровней общего холестерина и ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, снижение ХС ЛПВП) и нелипидные нарушения. В качестве последних многие авторы приводят примеры нарушения пуринового обмена, в частности, гиперурикемию [4, 5, 37].

В аспекте проблемы связи между вышеперечисленными признаками следует сказать, что даже при

изолированной эссенциальной гипертонии может иметь место гиперинсулинемия. Почти 2/3 больных с первичной артериальной гипертензией (ПАГ) с самого начала болезни и независимо от величины массы тела инсулинорезистентны [34]. Другими индикаторами ИР являются гиперурикемия, гипертриглицеридемия и жировая печень. Аналогичные результаты получены при исследовании популяции подростков [17]. Получены данные о том, что резистентность к инсулину и повышенная чувствительность к натрию связаны между собой. Так, у лиц с избыточной массой тела артериальное давление является чувствительным к NaCl, а также ассоциированным со стимуляцией надпочечников и инсулинорезистентностью [22]. Новые данные свидетельствуют о том, что и у лиц с нормальными массой тела и артериальным давлением (АД) чувствительность к NaCl связана с инсулинорезистентностью. Ограничение потребления поваренной соли у чувствительных к ней лиц, независимо от их массы тела, ведет к снижению АД и улучшению толерантности к глюкозе. Как уже упоминалось, селективная инсулинорезистентность характерна для пациентов с артериальной гипертонией, а инсулин обладает сильным натрий-удерживающим эффектом, который сопровождается снижением почечной экскреции мочевой кислоты [цит. 9]. Есть мнение, что гиперинсулинемия также способна повышать активность симпатической нервной системы, которая может способствовать повышению УМК в крови. То, что гиперурикемия может являться показателем инсулинорезистентности, недавно подтвердилось 8-летним исследованием, доказавшим связь между УМК и инсулинорезистентностью [цит. 9]. Пименов Л.Т. и соавт. (2003) полагают, что гиперинсулинемия и инсулинорезистентность могут являться пусковыми механизмами нарушения пуринового обмена [15]. Предполагается, что гиперурикемия в условиях инсулинорезистентности является результатом ускоренного катаболизма пуринов [13].

Многие исследователи указывают на высокую сопряженность гиперурикемии с такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, экзогенно-конституциональное ожирение, атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа и т.д. Некоторые авторы полагают, что гиперурикемия сама активно повышает концентрацию жирных кислот [26], триглицеридов [23], холестерина [28], агрегацию тромбоцитов [33].

Биохимической основой данной взаимосвязи является, наверное, то обстоятельство, что синтез пуринового ядра *de novo* осуществляется из рибозо-5-фосфата, соединения, образующегося в процессе пентозного пути окисления глюкозы, который, в свою очередь, активируется усилением синтеза жирных кислот [цит. 5, 14]. Smith C.I. (1975) считает, что при таких сердечно-сосудистых заболеваниях, как инфаркт миокарда, атеросклероз, ИБС, ожирение, гиперлипидемия, диабетический кетоацидоз, системные васкулиты, гиперурикемия является вторичной. Другие авторы вообще отрицают какие-либо связи между перечисленными заболева-

ниями и гиперконцентрацией сывороточных уратов [8]. Отсюда можно сделать вывод, что на данном этапе проблемой является не только вопрос приоритета одного из перечисленных факторов (заболевание — гиперурикемия) в природе их отношений, но и вопрос существования между ними связи и ее характера.

Masugi F. с соавт. [31] установили прямую связь между гиперурикемией и уровнем плазменного и эстерифицированного холестерина; бета-липопротеидов и количеством потребляемой соли гипертониками. Heyden S. с соавт. [29] и Laurenzi M. обнаружена прямо пропорциональная зависимость между величиной массы тела и такими параметрами, как высота артериального давления, уровень глюкозы, холестерина и мочевой кислоты.

Тареев Е.М. отмечал гиперурикемию у 22-38 % лиц, имеющих АГ. Кроме того, данное нарушение пуринового обмена часто сочеталось с гиперхолестеринемией и избыточной массой тела. В настоящее время показано, что концентрация мочевой кислоты (МК) в крови достоверно коррелирует со степенью выраженности абдоминального ожирения и триглицеридемией, а у пациентов с АГ и гиперурикемией чаще отмечается гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) [6, 21].

Мадьянов И.В. [12] и Shehden N et al. считают, что процесс образования мочевой кислоты из ксантина идет исключительно при участии ксантиноксидазы. В ходе этой реакции генерируются супероксидные анион-радикалы — инициаторы липопероксидации. Не исключено, что связь гиперурикемии с сахарным диабетом (СД) отчасти опосредована через ксантиноксидазу. Высокая активность этого фермента в бета-клетках островков Лангерганса способна, через активацию свободнорадикального окисления, нарушать секрецию инсулина. Также гиперурикемия способствует развитию и прогрессированию СД, это свойство ГУ зависит от фонового состояния углеводного обмена — оно тем более выражено, чем значительнее исходные диабетические сдвиги [4, 12]. Автор считает, что гиперурикемия на уровне популяции может рассматриваться как индикатор гормонально-метаболических сдвигов атеро- и диабетогенной направленности.

По мнению Джанашия П.Х. и Диденко В.А. [5], нарушение пуринового обмена (гиперурикемия) развивалось параллельно с повышением массы тела и индекса Кетле, а также ростом уровня ТГ в крови, гликемии и активности РААС. Авторы рассматривают здесь ГУ как составляющую часть МС, обусловленного инсулинорезистентностью периферических тканей, и как фактор прогрессирования АГ при этом заболевании [5].

По некоторым данным, риск развития болезней, связанных с ожирением, в большей степени зависит от характера распределения жира и в меньшей — от степени ожирения. Оказалось, что сосудистые осложнения более характерны для больных с преимущественным накоплением жира на туловище и в брюшной полости (андроидальное, или абдоминаль-

ное, или висцеральное, или верхнее ожирение) и менее типичны для больных с преимущественным отложением жира на ягодицах и бедрах (гипоидальное, или глутеофemorальное, или нижнее ожирение) [10, 27]. Повышение артериального давления и инсулинорезистентность также чаще наблюдается у больных с абдоминальным распределением жира. Механизм данного явления связывают с тем, что адипоциты интраабдоминальной клетчатки исходно более чувствительны к липолитическому действию катехоламинов и менее чувствительны к антилиполитическому действию инсулина [36]. Полагают, что механизмы, лежащие в основе различий распределения жира, связаны с нарушением обмена глюкокортикоидов и андрогенов. Известно о стимуляции глюкокортикоидами глюконеогенеза и замедлении андрогенами деградации инсулина в печени, что при абдоминальном типе ожирения также может способствовать гиперинсулинемии и ИР.

Длительное повышение концентрации глюкозы (помимо нарушения баланса окислительно-восстановительных процессов, усиления свободно радикальных реакций, гликозилирования) приводит к усилению биосинтеза таких компонентов базальной мембраны сосудов, как фибронектин, коллаген IV-го типа и ламинин, что, вероятно, и обуславливает ее утолщение — важный патоморфологический признак изменения сосудистой стенки [24, 30].

Здесь также участвуют молекулы адгезии эндотелия, факторы роста тромбоцитов и сосудов, что в сумме повышает тонус сосудов, усиливает их проницаемость, способствует пролиферации интимы и перестройке в целом сосудов микроциркуляторного русла. Последнее обстоятельство также может являться еще одной причиной увеличения инсулинорезистентности и сосудистого тонуса. Дисфункция эндотелия включает в себя ускоренное слущивание эндотелия капилляров, ослабление межклеточных соединений, нарушение синтеза белков, а также нарушение экспрессии и образование гликопротеидов адгезии на эндотелиоцитах [38]. Гипергликемия задерживает репликацию эндотелиоцитов и способствует гибели клеток путем окислительных процессов и гликозилирования. Гликозилирование изменяет структуру аполипопротеида В, который служит медиатором захвата липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рецепторами. Вследствие этого окисленные ЛПНП распознаются не классическими рецепторами, а так называемыми рецепторами-мусорщиками на макрофагах, что усиливает образование «пенистых» клеток, агрегацию тромбоцитов и адгезию молекул к эндотелию, а это способствует формированию атеросклеротической бляшки у взрослых [20].

Совершенно справедливо суждение, высказанное Зиминим Ю.В. [цит. 7], в котором он выражает озабоченность по поводу вольного обращения многих авторов к критериям диагностики «метаболического синдрома», что может привести если не к «девальвации» этого понятия, то, по крайней мере, к путанице в пока окончательно не разрешенной проблеме. В частности, к «синдрому инсулино-

резистентности» позднее стали относить гипертрофию левого желудочка сердца, различные нарушения системы первичного и вторичного гемостаза, фибринолиза и т.д.

Наверное, здесь целесообразно вернуться к истории этого вопроса, к т.н. первоисточникам, и в этой связи важно вспомнить, что понятие МС появилось в 1966 году в работе Samus J. [25] под названием «метаболический трисиндром». В этой работе, при описании сочетания у одних и тех же больных трех нарушений обмена — гиперлипидемии, сахарного диабета и подагры, — автором впервые высказано предположение о том, что их совпадение не случайно, а определяется сходными патогенетическими метаболическими взаимосвязями. Эти взаимосвязи, в рамках «синдрома избытия» при описании артериальной гипертензии и сахарного диабета, отстаивали Mehnert H. и Kuhlmann H. [32], а позднее, в 1980 г., уже в рамках собственно «метаболического синдрома» — Henefeld M. и Leonardt W. [37].

Профилактика и лечение на самых ранних этапах болезни являются наиболее эффективными способами терапевтического воздействия. Профилактика АГ и МС — это, прежде всего, воздействие на факторы риска развития этой болезни, такие как неблагоприятная наследственность, избыточное потребление соли, грубые систематические нарушения режима дня и питания, избыточный стресс, гиподинамия, ожирение и т.д. [11, 19]. Неплохие результаты дают национальные программы по скринингу липидного профиля и современная медицинская коррекция липидных нарушений и повышенного сосудистого тонуса. Но это уже вопрос терапии, а не профилактики. И если при этом мы обратимся к показателям смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, то они по-прежнему впечатляющи.

Все вышеперечисленные факторы риска (чаще всего у взрослых) цитировались в отечественной и зарубежной литературе не одно десятилетие. А это значит, что, с одной стороны, роль их доказана, с другой, — наметился определенный кризис в научном поиске биохимических и наследственных маркеров болезни в ее донозологической стадии. Выявление этих маркеров в доклинической стадии (например, в детском возрасте) позволяет взглянуть на природу эссенциальной гипертензии по-иному, и разработать комплекс профилактических мероприятий этого заболевания.

Изучение сопряженности артериальной гипертензии в детском и подростковом возрасте с избыточной массой тела и определенными изменениями в метаболизме у детей весьма актуально, поскольку выводит на прогнозирование ряда заболеваний взрослого человека. До сих пор в отечественной литературе недостаточно определены особенности течения АГ у детей и подростков с различной физической конституцией, с измененным липидным и углеводным профилем и т.д., что в определенной степени составляет сущность «метаболического синдрома» взрослого человека.

Работы последних лет показали, что истоки указанных выше патологических состояний уходят в детский и подростковый возраст. В связи с этим, ранняя диагностика клинико-параклинических маркеров «метаболического синдрома» в детском и подростковом возрасте является важной научной и практической задачей, решение которой дает возможность по иному взглянуть на природу эссенциальной гипертензии и ожирения, разработать свой «терапевтический ключ» в аспекте ранней профилактики и коррекции повышенного сосудистого тонуса и метаболических нарушений.

Оценивая наши результаты исследований метаболических особенностей (пуриновый, углеводный, жировой обмен) у детей с повышенным АД и различной физической конституцией, мы сделали выводы, что наиболее ранним, сопряженным с высотой АД признаком (как уже упоминалось выше), является такой биохимический показатель (или индикатор), как концентрация МК. Чем выше величина АД у детей с ПАГ, тем чаще регистрировалась гиперурикемия и тем более высокого уровня она достигала [19]. На 2-м месте по степени сопряженности с АД стоят изменения в углеводном профиле крови (гиперинсулинизм) [17]. Изменения в липидном спектре крови чаще характерны для лиц с избыточной массой тела и висцеральным распределением жира.

Складывается впечатление, что все эти биохимические параметры имеют какие-то генетические связи, поскольку с наиболее высокой достоверностью проявляются у лиц с определенной физической конституцией — висцеральным ожирением и АГ.

Эта совокупность соматометрических параметров с особенностями пуринового, углеводного и липидного обменов убеждает в пользу существования «метаболического синдрома» у детей и подростков. Все «классические» критерии метаболического синдрома в наших исследованиях присутствовали у лиц с висцеральным ожирением и АГ в 66,7 % случаев. В целом, среди полновесных детей полный метаболический синдром регистрировался в 25 % случаев, неполный (без изменений ГТТ) — в 30 % [17, 19].

Значение гиперурикемии, как фактора риска АГ (возможно, и «метаболического синдрома»), трудно переоценить, поскольку она проявляется значительно раньше гипертензионного синдрома, на так называемом донозологическом этапе. Гиперурикемия у детей — признак в большей степени наследственно обусловленный. С нашей точки зрения, уровень мочевой кислоты может отражать функциональное состояние обмена пуриновых оснований, часть из которых представлена макроэргическими соединениями, другая часть участвует в жировом и углеводном обмене (для получения энергии) и т.д. Гиперурикемия, в определенной степени, отражает уровень напряжения адаптации, например, у спортсменов, ученых, при многих заболеваниях, обусловленных стрессом или повышенным основным обменом. Кроме того, доказано,

что высокая концентрация МК сама активирует многие процессы [19].

Поскольку генетический контроль пуринового обмена не вызывает сомнений, то в этой связи гиперурикемии можно расценивать и как один из факторов, определяющих появление и существование людей с высокой или низкой интеллектуальной и физической энергетикой. Также известны работы, где указано, что гиперконцентрации мочевой кислоты проявляют себя как нейромедиатор, в конечном итоге регулируя соотношение между активностью симпатического и парасимпатического отделов нервной системы. Эти рассматриваемые позиции в какой-то степени характеризуют гиперурикемию, как один из факторов риска, определяющих развитие АГ у человека. Кроме того, наши данные подтверждают появившиеся сведения о том, что гиперурикемия и гиперинсулинизм (или инсулинорезистентность) являются взаимообусловленными признаками. В пользу последнего утверждения говорит однотипный характер патологии у ряда сопряженных заболеваний. Например, у «гиперурикемиков» — гипертоническая болезнь, МКБ, ожирение, СД 2-го типа, артропатии, ИБС, остеохондроз, изменения в липидном спектре; у больных ГБ — ожирение, ИБС, СД 2-го типа, артропатии, остеохондроз, ГУ, изменения в липидном спектре; у больных СД 2-го типа — ГБ, ожирение, изменения в липидном спектре, ГУ, артропатии, ИБС, остеохондроз; у больных с ожирением — ГБ, артропатии, СД 2-го типа, изменения в липидном спектре, ГУ, ИБС и т.д. [19]. Наиболее ярко и манифестно это проявляется в «метаболическом синдроме», описанном Reaven в 1988 году. С нашей точки зрения, помимо инсулинорезистентности, в происхождении этого синдрома играет роль и ГУ. И если инсулинорезистентность (или гиперинсулинизм) является только неким «узким местом» в межутробном обмене, определяющим в последующем избыточную массу, сосудистую патологию, колебания сосудистого тонуса, то ГУ, помимо этого, может отражать и напряженность процессов адаптации.

Подводя итог многолетнему исследованию детей с АГ (в том числе, с различной анатомической конституцией), мы отметили, что для большинства из них характерны высокий уровень заболеваемости гипертонической болезнью, нефролитиазом, остеохондрозом, артропатиями, сахарным диабетом 2-го типа среди родственников первой степени родства; жалобы на головную боль и головокружения, неустойчивость эмоций, боли в области сердца и живота. Имеют место более высокие показатели САД и ДАД, более частые ангиоретинопатии у лиц с избыточной массой тела. Для них типично запаздывание полового созревания среди мальчиков и более позднее наступление «menarche» у девочек.

Для большинства детей с АГ свойственна гиперурикемия. Выявились 3 подгруппы подростков с ожирением и сопутствующей артериальной гипертензией, среди которых представители 1-й имели верхний (висцеральный) тип жиротложения,

представители 2-й — гармоничный, равномерный тип, 3-й — нижний (глютеофеморальный) тип жи- роотложения.

Подростки 1-й подгруппы отличались не только типом жи- роотложения, но имели еще более неблаго- получную наследственность по развитию АГ, са- харного диабета 2-го типа, артропатий, ожирения, МКБ, остеохондроза, более поздние сроки наступ- ления менархе (у девочек), изменения в липидном составе крови (пониженное содержание ХС ЛПВП, повышенное содержание триглицеридов), наруше- ние толерантности к глюкозе (в большей степени гиперинсулинизм), самую высокую степень гиперу- рикемии. Данные параметры составляли большую часть «метаболического синдрома» взрослого чело- века, и обнаружение их в подростковом возрасте свидетельствует о генетической предрасположенно- сти к данной патологии. Выделение этой аномалии конституции у подростков с АГ на донозологическом этапе важно в плане профилактики развития сосу- дистых и метаболических нарушений в будущем.

ГЛАВА VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО КЛИНИЧЕСКОМУ АНАЛИЗУ И ОБЗОРУ

Таким образом, подводя итог клиническому анализу и обзору вышеперечисленных патологичес- ких состояний, можно сделать вывод о том, что исто- ки их уходят в детский и подростковый возраст. Многие из этих патологических состояний имеют единое происхождение и могут являться клиничес- кими проявлениями *пуриноза (нервно-артрити- ческого диатеза)*. В основе последнего лежат ка- кие-то дефекты в ферментах «пуринового котла», осуществляющих аутоконтроль за участием пури- новых оснований в обменах и образованием моче- вой кислоты.

Результатом этой ферментопатии является гипе- рурикемия, которая может быть не только отраже- нием напряженной адаптации, не только сама по се- бе активно участвовать в каких-то метаболических и нервных процессах, но и являться ранним маркером «метаболического синдрома», первичной артериаль- ной гипертензии, уратной нефропатии, патологии опорно-двигательного аппарата в детском и подро- стковом возрасте. Не меньшую роль играет наличие тканевой инсулинорезистентности. Инсулинорези- стентность и гиперурикемия, на наш взгляд, являют- ся достаточно сопряженными признаками, во мно- гом определяющими и отражающими состояние пуринового, углеводного и жирового обменов. Их ранняя диагностика и коррекция являются важной научной и практической задачей, решение которой дает возможность по иному взглянуть на природу эссенциальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета, уратной нефропатии, обменных артрозов и разработать свой «терапевтический ключ» в аспекте ранней профилактики и коррекции повышенного сосу- дистого тонуса, метаболических нарушений, нару- шений функции суставов и почек и т.д.

Пуриноз проявляется на протяжении всей жиз- ни, но, в отличие от других патологических состоя- ний, он особенно полно и сильно сказывается в зре- лом и старческом возрасте. При неблагоприятных условиях, с возрастом (начиная с пубертатного пе- риода, а может быть и раньше) развиваются подаг- ра, обменные артриты, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, метаболичес- кий синдром, на фоне уратной нефропатии нередко возникают пиелонефрит, мочекаменная болезнь, ин- терстициальный нефрит и т.д. [18, 19]. Этими же, преимущественно, заболеваниями страдают родите- ли и ближайшие кровные родственники пациентов [19]. Провоцирующими факторами могут быть ин- тенсивные психоэмоциональные нагрузки, употреб- ление в больших количествах продуктов, богатых пуринами (например, мясо, печень, сельдь, паштет, сардины, шоколад, какао, бобовые), алкоголь, жар- кий климат и т.д.

Значение определения гиперурикемии, как фак- тора для формирования группы риска по развитию артериальной гипертензии, «метаболического син- дрома», уратной артро- и нефропатии, трудно пере- оценить, если учесть, что она также сопровождает человека на протяжении всей жизни. Гиперурике- мия — это начало проявления *пуриноза*, это консти- туциональный преморбидный фон, выявляющийся намного раньше мочевого, суставного, гипертензи- онного и «метаболического» синдромов, т.е. в доно- зологической стадии болезни. Ее раннее выявление будет нацеливать на более раннюю профилактику сопряженных с нею заболеваний и связанных с ни- ми осложнений.

(Продолжение следует)

ЛИТЕРАТУРА:

1. Актуальные аспекты изучения артериальных гипертоний: Дискус- сия за круглым столом // Тер. архив. — 1992. — № 9. — С. 9-21.
2. Бугаева, Н.В. Артериальная гипертония и нарушения пуринового обмена / Н.В. Бугаева, И.М. Балкаров // Тер. архив. — 1996. — № 1. — С. 36-39.
3. Гинзбург, М.М. Гипертония, сахарный диабет, атеросклероз — клинические проявления метаболического синдрома X. Пер- спективы фармакологической коррекции / М.М. Гинзбург, Моисеев В.С., Ивлева А.Я. // Вестн. РАМН. — 1995. — № 5. — С. 15-18.
4. Гиперурикемия как составляющая метаболического синдрома X / И.В. Мадянов, М.И. Балаболкин, А.А. Григорьев и др. // Пробл. эндокрин. — 1997. — № 6. — С. 30-32.
5. Джанашия, П.Х. Является ли гиперурикемия компонентом мета- болического синдрома? / П.Х. Джанашия, В.А. Диденко // Рос. кардиол. журн. — 2001. — № 1. — С. 29-34.
6. Донсков, А.С. Нарушения пуринового обмена у больных артери- альной гипертензией / А.С. Донсков, С.М. Дадина, Г.В. Голубь // Кардиология. — 1998. — № 10. — С. 41-47.
7. Зимин, Ю.В. Метаболические расстройства в рамках метаболи- ческого синдрома X (синдрома инсулинорезистентности): необ- ходимость строгого применения критериев диагностики синдро- ма / Ю.В. Зимин // Кардиология. — 1999. — № 8. — С. 37-41.

8. Кавеноки-Минц, Э. Влияние снижения уровня гиперурикемии на суставные, почечные и другие симптомы у больных подагрой /Э. Кавеноки-Минц //Тер. архив. – 1987. – № 4. – С. 25-28.
9. Кобалава, Ж.Д. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений /Ж.Д. Кобалава, В.В. Толкачева, Ю.Л. Караулова //Рус. мед. журн. (сер. Кардиология). – 2002. – № 10. – С. 431-436.
10. Кононенко, И.В. Метаболический синдром с позиции эндокринолога: что мы знаем и что уже можем сделать? /И.В. Кононенко, Е.В. Суркова, М.Б. Анциферов //Пробл. эндокрин. – 1999. – № 2. – С. 36-41.
11. Леонтьева, И.В. Современное состояние проблем диагностики, лечения и профилактики первичной артериальной гипертензии у детей и подростков /И.В. Леонтьева //Рос. вестн. перинатол. и пед. – 2002. – № 1. – С. 38-45.
12. Мадянов, И.В. Экспериментальная оценка диабетогенных эффектов мочевой кислоты /И.В. Мадянов, М.И. Балаболкин, А.А. Григорьев //Пробл. эндокрин. – 1997. – № 1. – С. 36-37.
13. Гиперурикемия как фактор риска некоторых неинфекционных заболеваний жителей Чувашии /И.В. Мадянов, М.И. Балаболкин, А.А. Григорьев, В.Н. Саперов //Тер. архив. – 1997. – №6. – С. 49-51.
14. Основы биохимии /А. Уайт, Ф. Хендлер, Э. Смит и др. – М., 1981. – 1878 с.
15. Пименов, Л.Т. Артериальная гипертензия, ее метаболические аспекты и функция почек у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом /Л.Т. Пименов, М.В. Дударев, М.Ю. Васильев //Тер. архив. – 2003. – № 6. – С. 28-31.
16. Ровда, Ю.И. Факторы риска развития артериальной гипертензии у детей /Ю.И. Ровда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Кемерово, 1988. – 22 с.
17. Ровда, Т.С. Артериальная гипертензия у подростков с различной физической конституцией. Метаболический синдром /Т.С. Ровда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Кемерово, 2000. – 23 с.
18. Ровда, Ю.И. К проблеме артериальной гипертензии (АГ) и «метаболического синдрома» (МС) у подростков /Ю.И. Ровда, Т.С. Ровда //Матер. IX съезда педиатров России. – М., 2001. – С. 488.
19. Ровда, Ю.И. Современные аспекты артериальной гипертензии и метаболического синдрома у подростков /Ю.И. Ровда, Т.С. Ровда //Педиатрия. – 2002. – № 4. – С. 82-86.
20. Соколов, Е. Сахарный диабет и атеросклероз /Е. Соколов. – М., 1996.
21. Уратное поражение почек и метаболические сдвиги пациентов с артериальной гипертензией /А.С. Донсков, И.М. Балкаров, С.М. Дадина и др. //Тер. архив. – 1999. – № 6. – С. 53-56.
22. Экспресс-информация. Сер. Кардиология. – 1993. – Вып. 7-12.
23. Berkowitz, D. Blood lipid and uric acid interrelationships /D. Berkowitz //J. Am. med. Ass. – 1964. – Vol. 856. – P. 190.
24. Cagliero E., Roth T., Roy S. //Diabetes. – 1991. – Vol. 40. – P. 102-110.
25. Camus, J.P. Goutte, diabete hyperlipemie: un trisyndrome metabolique /J.P. Camus //Rev. Rhumat. – 1966. – N 33. – P. 10-14.
26. Darlington, L.G. Plasma lipid levels in gout /L.G. Darlington, J.T. Scott //Ann. Rheum. Dis. – 1972. – Vol. 31. – P. 487.
27. Despres J.P., Moorjani S., Lupien P.J. //Arteriosclerosis. – 1990. – Vol. 10. – P. 497-511.
28. Fessel, I.W. High uric acid as an indicator of cardiovascular disease /I.W. Fessel //Am. J. Med. – 1980. – Vol. 68. – P. 401.
29. Heyden, S. The relationship of weight change to changes in blood pressure serum uric acid, cholesterol and glucose in the treatment of hypertension /S. Heyden, N. Borhani, H. Tyroler //J. Chron. Dis. – 1985. – Vol. 38, N 4. – P. 261-268.
30. Hofman, A. The natural history of blood pressure in childhood /A. Hofman, H.A. Valkenburg //Intern. J. Epid. – 1984. – Vol. 13. – P. 416-422.
31. Masugi, F. Changes in plasma lipids and uric acid with sodium loading and sodium depletion in patients with essential hypertension /F. Masugi, T. Ogihara, K. Hashizuma //J. Hum. Hypertens. – 1988. – Vol. 1, N 4. – P. 293-298.
32. Mehnert, H. Hypertonie und Diabetes mellitus /H. Mehnert, H. Kuhlmann //Dtsch. Med. J. – 1968. – N 19. – P. 567-571.
33. Mostard, I.F. Blood coagulation and platelet economy in subjects with primary gout /I.F. Mostard, E.A. Murphy, M.A. Ogryzbe //Can. Med. A. J. – 1963. – Vol. 89. – P. 1207-1211.
34. Pollare T., Lithell H., Berne C. //Metabolism. – 1990. – Vol. 39, N 2. – P. 167-172.
35. Reaven, G.M. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease /G.M. Reaven //Diabetes. – 1988. – N 37. – P. 1595-1607.
36. Rebuffe-Lerive M., Enk L., Crona N. //J. Clin. Invest. – 1985. – Vol. 75. – P. 1973-1976.
37. Taskinen, M.R. Strategies for the diagnosis of metabolic syndrome /M.R. Taskinen //Current Opinion in Lipidology. – 1993. – N 4. – P. 434-443.
38. Tribe, R.M. Oxidative stress and lipids in diabetes: a role in endothelial vasodilator function? /R.M. Tribe, L. Poston //Vasc. Med. – 1996. – Vol. 1. – P. 195-206.

✱ ✱ ✱

ПУРИНОЗ (НЕРВНО-АРТРИТИЧЕСКИЙ ДИАТЕЗ) И НЕКОТОРЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ (уратная нефропатия, подагра, артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа)

(Продолжение)

ГЛАВА VIII. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

1. Алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики пуриноза (НАД), его клинических проявлений и сопряженных с ним заболеваний (за основу взят литературный источник под № 1)

Сбор анамнеза

Цель: получить сведения из истории жизни, истории заболевания, семейного и психосоциального анамнеза, которые могут повлиять на принятие правильных клинических решений при установлении диагноза.

Пояснения:

При сборе анамнеза следует обратить внимание на следующую информацию:

1. Жалобы (невротические расстройства, тики и гиперкинезы, приступы «ацетонемической рвоты», гипермоторность, дизурия, поясничные боли, головная боль, рвота, нарушения сна и др.).

2. Уровень АД и продолжительность АГ (если имеет место).

3. Патология беременности и родов (если имела место).

4. Черепно-мозговая травма и хроническая гипоксия плода (если имела место).

5. Тип физической конституции сразу же после рождения и по годам.

6. Нарушения физического и психомоторного развития в процессе роста (если имели место).

7. Наличие (или отсутствие) перинатальной энцефалопатии.

8. Преждевременное половое развитие (если имело место).

9. Перенесенные заболевания (имеют значение пиелонефрит, уратная нефропатия, цистит, рецидивирующий вульвовагинит, уретрит, артериальная гипертензия, вегето-сосудистая дистония, ожирение, диспитуитаризм, невротические гиперкинезы, периодические боли в мышцах нижних конечностей, суставах, приступы ацетонемической рвоты, немотивированные головные боли, выраженная гипермоторность, повышенная эмоциональная тревожность).

10. Проводимая ранее терапия вышеуказанных патологических состояний (если таковые имели место).

11. Употребление алкоголя, курение, прием некоторых лекарственных препаратов (амфетамины, прессорные препараты, стероиды, трициклические антидепрессанты, оральные контрацептивы, мочегонные, бета-адреноблокаторы, антибиотики, анарексигены, транквилизаторы, наркотических средства и другие стимуляторы, в т.ч. растительного происхождения (пищевые добавки)).

12. Отягощенная наследственность по гипертонической болезни, другим сердечно-сосудистым заболеваниям и сахарному диабету (наличие этих заболеваний у родителей в возрасте до 55 лет), ожирению, мочекаменной болезни, подагре, раннему остеохондрозу, идиопатической ХПН и т.д.

13. Психологические и средовые факторы (характер учебы и работы, атмосфера в семье, образо-

вательный и эмоциональный статус родителей и опекунов, их вредные привычки, социально-экономические показатели семьи, жилищные условия, характер работы родителей, уровень взаимопонимания).

Клиническое обследование

Цель: выявить симптомы, которые могут повлиять на принятие правильных клинических решений при установлении диагноза.

Пояснения: Клиническое обследование проводится для выявления пуриноза и ассоциированных с ним заболеваний, исключения вторичной АГ и поражения органов-мишеней.

Целенаправленное обследование должно включать:

1. Антропометрические измерения (масса и длина тела, толщина кожных складок):

- вычисление индекса массы тела — индекса Кетле (отношение массы тела в кг к длине тела в м²) с оценкой клинической значимости по специальным таблицам. При избыточной массе тела и ожирении — измерение индекса талия/бедро;
- оценка анатомической конституции, наличие дизэмбриогенетических стигм.

2. Измерение артериального давления, в том числе АД на верхних и нижних конечностях.

3. Выявление наличия «гипоталамических» знаков (проявления булимии, термоневроза и т.д.)

4. Выявление наличия «неврологической симптоматики», которую нельзя объяснить с позиций резидуальной микроорганики на почве перинатальной патологии ЦНС (невротические состояния, неврозоподобные гиперкинезы и т.д.).

5. Оценку состояния кожных покровов для выявления:

- наличия стрий;
- наличия «кожного вегетоневроза»;
- наличия «аллергического дерматита».

6. Осмотр глазного дна для выявления:

- спазма и сужения артерий;
- геморрагий;
- экссудации;
- отека соска зрительного нерва.

7. Оценку состояния лимфатической системы.

8. Осмотр шеи для выявления увеличенной щитовидной железы.

9. Оценку сердечно-сосудистой системы для определения:

- частоты и ритма сердечных сокращений;
- верхушечного толчка;
- сердечного толчка;
- щелчков, шумов, III и IV тонов.

10. Оценку легочной системы для выявления:

- одышки;
- кашля и других симптомов.

11. Оценку органов пищеварения для определения:

- размеров печени и селезенки;
- других симптомов.

12. Оценку поясничной области и мочеполовой системы для определения:

- болезненности при поколачивании поясничной области, пальпации живота в нижних отделах;
- других симптомов.

13. Оценку состояния нижних конечностей для определения:

- пульса на периферических артериях;
- отеков.

14. Оценку полового развития по шкале Таннера.

2. Лечение и профилактика пуриноза и сопряженных с ним заболеваний (за основу взят литературный источник под №1)

Целью лечения пуриноза у детей и подростков является: компенсация метаболических нарушений в условиях остро наступившего кетоацидоза, компенсация клинических проявлений ассоциированных с пуринозом и гиперурике-

Таблица 1
Перечень лабораторных и других диагностических процедур у пациентов с пуринозом и сопряженными с ним заболеваниями [1]

Объем исследований	Лабораторные и диагностические процедуры
Рекомендуемый	Клинический анализ крови Общий анализ мочи Биохимический анализ крови (калий, натрий, мочевины, креатинин, мочевая кислота, глюкоза, общий белок и белковые фракции) Липидный профиль (общий холестерин) Электрокардиография УЗИ почек, щитовидной железы и органов малого таза у подростков женского пола Осмотр глазного дна
Дополнительный	Клиренс креатинина Микроальбуминурия Ацетон в моче (по показаниям) Суточная экскреция белка с мочой Суточная экскреция уратов и оксалатов с мочой Кальций в сыворотке крови С-пептид Глюкозотолерантный тест Холестерин липопротеинов разной степени плотности Триглицериды Гликозилированный гемоглобин Биопсия почек (по показаниям) Определение ферментурии (НАГ, МДГ и др. - по показаниям) Тиреотропный гормон Эхокардиография Допплерография экстракраниальная и транскраниальная Моча по Зимницкому, на определение осмолярности, титруемой кислотности Скрининг-тест мочи

мией уратной артро- и нефропатии, первичной артериальной гипертензии, метаболического синдрома, коррекция выраженной гиперурикемии и т.д.

Задачи лечения пуриноза и сопряженных с ним заболеваний:

- купирование приступов остро наступившей «ацетонемической рвоты» с последующей коррекцией соледефицитного эксикоза, дисэлектротолемии, ионного состава крови;
- нормализация и субнормализация (хотя бы периодически) уровня мочевой кислоты в крови и кристаллурии диетическими и режимными мероприятиями, уриколитическими и урикозурическими препаратами;
- снижение уровня инсулинрезистентности тканей;
- профилактика поражения органов-мишеней (почки, суставы, орган зрения, сосудистая, нервная и эндокринная системы) или обратное развитие имеющихся изменений;
- улучшение качества жизни пациента;
- профилактика гипертонических состояний, ожирения, подагры и нарушения функции почек.

Общие принципы ведения:

1. При выявлении у ребенка или подростка с нормальной физической конституцией умеренной асимптоматической гиперурикемии (не более 480 мкмоль/л) медикаментозная терапия не проводится. Рекомендуется немедикаментозное лечение и наблюдение.

2. При выявлении у ребенка или подростка избыточной массы тела (или ожирения) и/или повышенного артериального давления необходимо в обязательном порядке исключать «метаболический синдром». В обязательном порядке рекомендуется медикаментозное и немедикаментозное лечение.

3. При появлении синдрома ацетонемической рвоты показано медикаментозное и немедикаментозное лечение.

4. При выявлении у ребенка или подростка уратной нефропатии медикаментозное лечение назначается одновременно с немедикаментозной терапией.

5. Если у ребенка или подростка выявляются **факторы высокого риска** развития уратной нефропатии (и ее осложнений), первичной артериальной гипертензии, «метаболического синдрома», медикаментозная терапия назначается одновременно с немедикаментозной.

Факторы высокого риска: отягощенная наследственность (наличие гипертонической болезни, ожирения, метаболического синдрома, подагры, мочекаменной болезни, уратной нефропатии и ее клинических осложнений, других сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета у родителей в возрасте до 50 лет); нормально высокое АД или «лабильное» повышенное АД, избыточная масса тела или ожирение, пубертатный диспитуитаризм, изолированная ангиодистония сетчатки, социально-психологический фактор (из группы социального риска + «лабильные» черты характера и избыточная тревожность), низкая физическая активность

(физическая активность ограничена занятиями физкультурой в рамках школьной программы), высокая степень гиперурикемии (более 480 мкмоль/л), наличие «ацетонемической рвоты» в анамнезе, неоднократная изолированная кристаллурия (уратурия), нарушение толерантности к глюкозе.

6. При неэффективности монотерапии возможно применение сочетаний нескольких лекарственных препаратов, желательно в малых дозах.

7. Оптимальная продолжительность медикаментозной терапии определяется индивидуально в каждом конкретном случае.

Немедикаментозное лечение

Показанием к немедикаментозному лечению детей и подростков следует считать наличие у них умеренной асимптоматической гиперурикемии, находящихся во II диспансерной группе и вне зависимости от необходимости лекарственной терапии.

Немедикаментозное лечение включает в себя:

1. **Отказ от курения.**

2. **Уменьшение избыточной массы тела (МТ).**

Для оценки массы тела необходимо использовать индекс Кетле. Рекомендации по контролю за МТ должны включать оптимизацию физической активности и рационализацию питания (уменьшение калорийности суточного рациона).

3. **Охранительный режим.** Следует создать спокойную обстановку, уменьшающую возбуждение детей, не поощрять одностороннее раннее психическое развитие, а заботиться и о физическом здоровье ребенка, уделять особое внимание физическим упражнениям, спорту, прогулкам на свежем воздухе.

4. **Оптимизация физической активности.** Регулярные занятия физической культурой помогают: контролировать МТ; снизить АД; повысить уровень холестерина липопротеинов высокой плотности; уменьшить риск диабета и некоторых форм рака.

По рекомендации Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association), для поддержания хорошего состояния здоровья взрослым и детям (старше 5 лет) необходимо ежедневно уделять как минимум по 30 минут умеренным динамическим (аэробным) нагрузкам и по 30 минут 3-4 дня в неделю — интенсивным физическим нагрузкам (табл. 2, 3) [1].

Таблица 2
Физическая активность и расход калорий [1]

Вид физической активности	Расход энергии (кал/час)
Работа по дому	300
Настольный теннис	250
Ходьба	350-450
Танцы	350-450
Баскетбол	370-450
Работа в саду и огороде	300-500
Футбол	600-730
Плавание	580-750
Бег	740-920

Таблица 3
Характеристика видов спорта в зависимости
от выраженности динамического компонента [1]

Низкий динамический компонент	Умеренный динамический компонент	Высокий динамический компонент
Бобслей	Бодибилдинг	Бокс
Различные виды метания снарядов	Рестлинг	(не рекомендуется)
Гимнастика	Горные лыжи	Велосипед
Каратэ, дзюдо		Десятиборье
Санный спорт		Коньки
Альпинизм		Гребля
Водные лыжи		
Тяжелая атлетика		
Виндсерфинг		

Примеры умеренной физической активности (для взрослых):

- ходьба быстрым шагом (3 км за 30 минут);
- езда на велосипеде (8 км за 30 минут);
- танцы в быстром ритме (продолжительность 30 минут);
- игра в баскетбол (в течение 15-20 минут);
- игра в волейбол (в течение 45 минут).

Умеренная гиперурикемия, ожирение и АГ I степени, при отсутствии органических поражений или других сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, не могут быть препятствием для участия в спортивных состязаниях. Необходимо каждые два месяца измерять АД для оценки влияния физических упражнений на уровень АД [1, 2].

Ограничения в занятиях спортом и другими видами деятельности должны касаться лишь небольшого количества лиц с АГ II степени, ожирением II, III и IV степени, интерстициальным нефритом и МКБ, нарушением функции почек и выраженной гиперурикемией. Этим детей и подростков ограничивают или не допускают к участию в спортивных соревнованиях. Не рекомендуются виды физической активности с выраженным статическим компонентом. Если АГ, ожирение, уратная нефропатия сочетаются с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, возможность участия в соревнованиях определяется их диагнозом и тяжестью состояния [1, 3].

5. *Отказ от употребления алкоголя* (наркотики, если имеет место).

6. *Рационализация питания.* Диетотерапия АГ является необходимым компонентом комплексного лечения и направлена на нормализацию пуринового, жирового, и углеводного обменов, артериального давления (АД), липидного состава крови, снижение возбудимости центральной нервной системы, улучшение функционального состояния почек и коры надпочечников и, тем самым, нормализацию водно-солевого баланса и тонуса сосудов.

Основными принципами лечебного питания должны служить:

1) Физиологическая полноценность рациона, который должен содержать все необходимые незаменимые и заменимые факторы питания в количес-

твах, соответствующих физиологической потребности детей и подростков в основных пищевых веществах и энергии.

2) Ограничение потребления продуктов, содержащих пуриновые основания, натрия и свободной жидкости в сочетании с повышенным содержанием в рационе калия и магния (табл. 4).

3) Оптимальный жирно-кислотный состав с содержанием растительных жиров в диете не менее 30 % от общего содержания жиров.

4) Для модификации пищевого поведения у детей и подростков с эндокринными формами ожирения, в индивидуальном порядке, могут быть назначены ингибиторы активности липазы (орлистат), глюкофаж.

5) Не переедать, придерживаться умеренности в питании.

6) Жидкости употреблять не менее 1,5-2 л в сутки, в том числе, простую воду, щелочные минеральные воды, фруктовые, ягодные и овощные соки.

7) Исключить алкогольные напитки, а также возбуждающие нервную систему пищевые вещества: крепкий чай, кофе, пряности, соусы, острые закуски и так далее.

8) Обязательно включение творожных, кефирных, молочных и фруктовых разгрузочных дней. При проведении разгрузочных дней больной должен получать не менее 1,5-2 л жидкости в день. Противопоказано лечение голодом и назначение «голодных» дней. Голодание уже в первые дни приводит к возрастанию урикемии.

9) При пуринозе необходимо достаточное введение витаминов С и В1.

Примерный перечень рекомендуемых продуктов и блюд:

- Хлеб и хлебобулочные изделия из муки грубого помола, содержащие отруби, хлеб из цельного зерна.
- Супы вегетарианские (овощные, крупяные, молочные, фруктовые, свекольные).
- Мясо и птица. *Запрещаются* мясные субпродукты (печень, почки, сердце, костный мозг); *резко ограничиваются* красное мясо крупного рогатого скота и свиньи (особенно молодых животных), гусь, сельдь, шпроты, сардины, щука, кролики. *Рекомендуются* нежирные сорта говядины, курица, язык и т.д., в виде котлет, запеканок, отварного, а затем запеченного порционного мяса, тефтелей, фрикаделек, суфле, голубцов.
- Рыба нежирная (отварная, запеченная кусками, в виде котлет, суфле, рулетов).
- Продукты моря (кальмары, мидии, морской гребешок, креветки, морская капуста) отварные и в виде пловов, котлет, запеканок.
- Крупы (гречневая, овсяная, перловая, рисовая, пшеничная) в виде гарниров к блюдам и молочных каш.
- Молоко и молочные продукты с пониженным содержанием жира (кисломолочные напитки, творог и блюда из него с фруктами, морко-

Таблица 4
Содержание пуриновых оснований
в 100 г пищевых продуктов (по Г.Л. Левину)

Продукт	Пуриновые основания, г	Мочевая кислота, г
Продукты, богатые пуриновыми основаниями		
Мясо говяжье	0,0375	0,111
Телятина	0,0385	0,114
Баранина	0,0265	0,078
Свинина	0,0412	0,123
Копченая ветчина	0,0176	0,051
Мясной бульон, варившийся 2 часа	0,0159	0,045
Язык	0,176	0,061
Мозги	0,830	0,990
Говяжья печень	0,0935	0,279
Говяжьи почки	0,0804	0,240
Курица	0,029	0,087
Гусь	0,0336	0,990
Треска	0,0287	0,114
Судак	0,0458	0,135
Щука	0,0485	0,144
Сельдь	0,069	0,207
Шпроты	0,0829	0,2^8
Сардины	0,1182	0,354
Свежие стручки бобовых	0,027	0,081
Горох	0,018	0,054
Чечевица	0,054	0,102
Бобы	0,017	0,051
Белые грибы	0,0184	0,054
Грузди	0,0185	0,054
Шампиньоны	0,0051	0,015
Цветная капуста	0,0084	0,024
Шпинат	0,0244	0,072
Продукты, бедные пуриновыми основаниями		
Молоко	-	-
Швейцарский сыр	-	-
Куриные яйца	-	-
Икра	-	-
Картофель	0,0026	0,006
Морковь	-	-
Салат	0,003	0,009
Хлеб белый	-	-
Хлеб черный	Следы	Следы
Крупа гречневая	-	-
Рис	-	-
Пшено	-	-
Овсяная мука	-	-
Яблоки	-	-
Груши	-	-
Сливы	-	-
Абрикосы	-	-
Апельсины	-	-
Виноград	-	-
Лесные орехи	-	-
Грецкие орехи	-	-

вью и т.д.), неострый сыр, сметана (в блюдах).

- Яйца всмятку и в виде омлетов (не более 2-3 яиц в неделю).
- Жиры: масло сливочное несоленое, растительные масла (подсолнечное, кукурузное, рапсовое, оливковое, соевое) в натуральном виде и в блюдах.
- Овощи (картофель, белокочанная капуста, цветная капуста, морковь, свекла, огурцы, тыква, салат, зеленый лук, петрушка, укроп) свежие и отварные, в виде запеканок, рагу и т.д.
- Фрукты, ягоды (яблоки, груши, сливы, вишня, виноград, клубника, малина, абрикосы, персики и др.) ежедневно в натуральном виде и в блюдах; сухофрукты (инжир, курага, изюм).
- Орехи земляные, грецкие, лесные.
- Кондитерские изделия (не сдобное печенье, крекеры); ограничено — мед, варенье, джемы, зефир, пастила, мармелад, карамель.
- Соусы (на овощном отваре, молочные, сметанные, томатные, фруктовые).
- Закуски (салаты из свежих овощей с растительным маслом, винегреты, овощная икра, салаты фруктовые и с отварными морепродуктами), вареные колбасы типа «Докторской» (ограниченно).
- Напитки в виде некрепкого чая, фруктовых и овощных соков, отвара шиповника, компота из сухофруктов (кураги, чернослива и т.д.).
- *Ограничиваются* в пищевом рационе бобовые (горох, бобы, чечевица).
- *Исключаются*: экстрактивные вещества; натуральный кофе; крепко заваренный чай; какао; шоколад и шоколадные конфеты; тонизирующие напитки типа «Кока-кола», «Пепси-кола», «Байкал» и др.; продукты с высоким содержанием соли и пуринов (консервы, копченые колбасы и сыры, деликатесы из рыбы, квашенные и маринованные овощи, щавель, шпинат, спаржа, помидоры, брюссельская капуста, цветная капуста).
- Соль поваренная ограничивается до 4-5 г в сутки в период обострения.
- Способ кулинарной обработки: отваривание, тушение, запекание.
- Режим питания: 5 раз в день. Температура блюд — от 20°C до 60°C.

Физиопроцедуры **при сопутствующей вегетодистонии** **(за основу взят литературный** **источник под № 1)**

- гальванизация, диатермия синокаротидной зоны;
- электрофорез по Вермелю (с 5 % раствором бромистого натрия, 4 % раствором сульфата магния, 2 % раствором эуфиллина, 1 % раствором папаверина);
- электросон с частотой импульсов 10 Гц;
- водные процедуры (при симпатикотонии — углекислые, сульфидные, жемчужные ванны; для

нормализации сосудистого тонуса — душ Шарко, веерный, циркулярный душ);
- психофизиологический тренинг.

(Окончание следует)

ЛИТЕРАТУРА:

1. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков: Реком для врачей. /А.Г. Автандилов, А.А. Александров, Е.А. Дегтярева и др. — М., 2002.
2. Ровда, Т.С. Артериальная гипертензия у подростков с различной физической конституцией. Метаболический синдром /Т.С. Ровда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Кемерово, 2000. — 23 с.
3. Ровда, Ю.И. Пуриноз у детей /Ю.И. Ровда, В.П. Строева, Т.А. Протасова //Ресурсосберегающие технологии при оказании специализированной медицинской помощи: Сб. матер. межрегион. н.-пр. конф. — Кемерово, 2003. — С.36-37.

* * *

Ю.И. Ровда, Л.М. Казакова

Кемеровская государственная медицинская академия,

Кафедра госпитальной педиатрии,

г. Кемерово

ПУРИНОЗ (НЕРВНО-АРТРИТИЧЕСКИЙ ДИАТЕЗ) И НЕКОТОРЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ (уратная нефропатия, подагра, артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа)

(Окончание)

Фитотерапия

Седативные травы: сбор из 6 трав: шалфей, боярышник, пустырник, валериана, зверобой, багульник; настой листьев эвкомии и шлемника; настой сушеницы болотной; трава пустырника; трава пассифлоры. Применяют комбинированные препараты пассит и валоседан. Пассит содержит экстракт пассифлоры, валерианы, зверобоя, боярышника, хмеля и др. Его применяют по 0,5-1 чайной ложке 3 раза в день. Валоседан содержит экстракт валерианы (0,3 г), настойку хмеля (0,15 г), боярышника (0,133 г), ревеня (0,83 г), барбитал-натрия (0,2 г), этиловый спирт (30 мл), воды дистиллированной — до 100 мл. Применяется по 0,5-1 чайной ложке 3 раза в день [1].

Мочегонные травы: определенный клинический эффект при салурии дают растительные диуретики — настои и отвары из полевого хвоща, брусничного листа, толокнянки, березовых почек, кукурузных рылец, марены красильной, почечный чай. Полезны клюква и лимонный сок [1].

Фитотерапия проводится курсами продолжительностью 1 месяц, 3-4 раза в год.

Седативная медикаментозная терапия

Периодически при усилении невротических, неврозоподобных реакций назначают транквилизаторы. В связи с тем, что эти препараты уменьшают, прежде всего, эмоциональную напряженность, тревогу, страх (Ю.А. Александровский, 1973), которые так часто отмечаются при пуринозе (НАД), их применение имеет прямые показания, однако ограничивается возрастом. Врачу необходимо помочь наладить режим, микросоциальную среду ребенка, ди-

ету, и только в случае выраженных нервно-психических расстройств либо при наличии резидуальной мозговой микроорганики применять медикаментозную терапию [1].

Сибазон (диазепам, седуксен, реланиум) обладает транквилизирующей и противосудорожной активностью, способствует нормализации сна, уменьшает чувство страха, тревоги, аффективной напряженности. Обладает миорелаксирующим действием, поэтому применяется при спастических синдромах. При пуринозе (НАД) с зудящим аллергодерматозом также назначают сибазон. Принимают по 1 таблетке (5 мг) 1-2 раза в день. Курс лечения — 10-14 дней.

Сходное с диазепамом действие оказывает нозепам (тазепам), однако он менее эффективен.

Медазепам (рудотель) оказывает успокаивающее действие на ЦНС, не понижает психическую и физическую активность, поэтому его можно применять как дневной транквилизатор. Принимают до еды с небольшим количеством воды. Детям назначают из расчета 0,5 мг/кг в день, коротким курсом (2-3 недели) [1].

Уриколитические препараты

или урикодепрессанты — подавляют синтез МК

Аллопуринол и его аналоги — *милурит, цилоприк, цилоприм, гранумет, апурин* и др. Каждая таблетка аллопуринола, в зависимости от производителя, содержит 100-300 мг препарата. Средняя суточная доза у взрослых — 400-800 мг в сутки. У детей 10-16 лет — 100-400 мг в сутки или 10-20 мг/кг/сут. Лечение начинают с минимальной дозы 50-100 мг в сутки, утром за 1 прием, увеличивая до нормализации урикемии. Можно давать пре-

парат через день, но оценку эффективности проводить с учетом уровня МК в крови. В детской и подростковой практике курсы лечения аллопуринолом прерывистые, в среднем, 2-3 курса в год. Продолжительность курса 3-4 недели. Аллопуринол показан при пуринозе, сопровождающемся выраженной гиперурикемией (480 мкмоль/л и выше), «ацетонемической рвоте», «метаболическом синдроме», артериальной гипертензии с выраженной гиперурикемией, уратной нефропатии с выраженной гиперурикемией. Побочные эффекты аллопуринола достаточно редки, но это могут быть лихорадка, цитопения, изменения со стороны кожи, нейропатии, нарушение зрения, бесплодие и т.д. Противопоказания: беременность, лактация, повышенная чувствительность. Сочетанное применение с оротатом калия позволяет уменьшить дозу аллопуринола. Сходным с аллопуринолом механизмом действия обладает тиопуринол, который назначается в аналогичных дозах [3].

Оротовая кислота. Среди препаратов оротовой кислоты наибольшее распространение получили ее соли — *оротат калия, оротурик, диодорон, ороцид*. Суточная доза у взрослых составляет 2-4 г в сутки по 20-40 дней, 3-5 курсов в год. Суточная доза у детей в 2-3 раза меньше (10-20 мг/кг/сут. в 2-3 приема). Абсолютные противопоказания к назначению оротовой кислоты неизвестны, за исключением ХПН и гиперкалиемии. Лечение оротатом калия должно всегда предшествовать назначению аллопуринола, поскольку достаточно часто наступает нормализация концентрации МК в крови [3].

Урикозурические препараты — препараты, увеличивающие экскрецию МК с мочой

Это — *бенемид, антуран, бензбрамарон (дезурик), кетазон, бензидиадарон, бенетазон*. По поводу их назначения существуют разные мнения: в одних случаях они не назначаются при лечении уратной нефропатии (потенцируют отложение кристаллов мочевой кислоты в интерстиции почек), в других — назначаются, но с одновременным приемом больших объемов жидкости, либо с одновременным использованием небольших доз аллопуринола.

В последнее время хорошо себя зарекомендовал *бензбрамарон (нормурат, дезурик)*. Назначается в дозе 100 мг/сут (для взрослых), быстро снижает уровень мочевой кислоты в крови. Можно начинать лечение с 50 мг/сут. Если снижение уровня МК не наблюдается, дозу увеличивают до 100 мг/сут. При необходимости, доза может быть увеличена до 200 мг/сутки [3]. У детей не применяется. У подростков доза равна 25-50 мг/сутки и, преимущественно, при подагре. При достижении клинического эффекта препарат назначают через день в поддерживающей дозе. Побочные действия: аллергия, диарея. При нормализации стула вновь возвращаются к лечению, но меньшей дозой. Противопоказания: нефроуролитиаз, ХПН, беременность, лактация.

Есть опыт применения *алломарона* (комбинированный препарат, содержащий 50 мг аллопуринола и 20 мг бензобрамарона) при гиперурикемии, уратной нефропатии (в т.ч. и МКБ) и тофусах у взрос-

лых больных. Доказан выраженный нормализующий эффект уже на 2-й неделе лечения. Больные принимали 1 таблетку в течение 3-6 месяцев. У алломарона меньший гиперурикозурический эффект, чем у бензобрамарона, что в определенной степени благоприятно в плане возможных осложнений, связанных с гиперурикозурией.

Медикаментозное лечение

больных с уратной нефропатией

В комплексе с урикозурическими и уриколитическими препаратами могут использоваться:

1) Учитывая важность кислотности мочи для кристаллообразования, рекомендуются минеральные воды с подщелачивающим эффектом: «Смирновская», «Славяновская», (Железноводск), «Московская», «Ессентуки» (Северный Кавказ), «Нафтуся» (Западная Украина), «Джермук» (Армения), «Кала-арты», «Исти-су» (Азербайджан), Мерхсусского минерального источника (Абхазия). Назначаются воды из расчета разовой дозы 5 мл/кг массы, в промежутках между едой и на ночь, курсом 3-4 недели, 2-3 курса в год.

Углекислые маломинерализованные воды оказывают выраженное диуретическое действие, способствуют урикозурии, стимулируют процессы гломерулярной фильтрации, нормализуют водно-солевой обмен. Моча ощелачивается за счет большого поступления ионизированного гидрокарбоната.

2) Цитратные смеси — магурлит, уролит, блемарен, солурат, солимок. Принцип действия заключается в создании такой щелочной реакции РН мочи (6,7-7,0), при которой происходит растворение уратов. Магурлит оказывает влияние и на соли щавелевой кислоты. Некоторые из этих препаратов могут вызывать желудочно-кишечные расстройства. Использование магурлита, солурата, уродана чаще всего рекомендуют с подросткового возраста.

3) С целью повышения экскреции пирофосфатов, обладающих антикристаллообразующей активностью, а также для стабилизации цитомембран, показано назначение больным с УН синтетического аналога неорганических пирофосфатов — ксидифона, а также витаминов А, Е.

Ксидифон, встраиваясь в мембраны клеток, предупреждает их спонтанное токсическое и ферментативное разрушение. А также предохраняет мягкие ткани от вторичной кальцификации, удерживая ионизированный кальций в растворенном состоянии. Ксидифон назначается в виде 2 % раствора, из расчета 3-7 мг/кг массы тела в сутки, за 30 мин. до еды, 2-3 раза в день и в течение не более 3-6 недель. При наличии конкрементов более 3 мм в диаметре назначение ксидифона требует осторожности, так как может быть распад конкремента с развитием обструкции мочевых путей.

Аналогичным мембраностабилизирующим и нормализующим обмен кальция и кислотно-щелочную среду организма действием обладает димефосфон. Он назначается из расчета 75 мг/кг или 0,5 мл 15 % раствора на 1 кг массы тела в сутки в течение 3-4 недель.

Так как при УН повреждаются и клеточные мембраны почечных канальцев, то для восстановления их целостности показано использование жирорастворимых витаминов:

Витамин Е способен поддерживать структурную целостность мембран в результате его специфического взаимодействия с полиненасыщенными жирными кислотами. Он также угнетает активность эндогенных фосфолипаз, действует как мембранопротектор, защищает мембраны от перекисления, оказывает противовоспалительный эффект. Назначают его по 1-1,5 мг/кг или по 1 капле 5 % раствора на кг массы тела, но не более 10 капель. На этом фоне у детей улучшаются самочувствие и работоспособность, уменьшается гематурия.

Другой жирорастворимый витамин — витамин А, также играет большую роль в мембраностабилизирующих процессах. Дозирование витамина А должно быть осторожным и аккуратным. Рекомендуются назначать витамин А по 5-10 мг 1 раз в сутки, что составляет 1 каплю на год жизни, в течение 1 месяца. Одновременно можно назначать витамин Е в приведенной выше дозе. Особого внимания требует назначение витаминов А и Е в пре- и пубертатный период. Витамин А у данной возрастной категории больных назначается на 3 недели, а витамин Е — на 10 дней. Повторные курсы возможны для витамина А через 5-6 месяцев, а для витамина Е — через 1 год. В более раннем возрасте курсы жирорастворимых витаминов можно повторять 3-4 раза в год.

Назначение поливитаминов показано в течение календарного периода октябрь-июнь, по 5 дней в неделю, в течение последующих 2-х дней каждой недели проводится водная нагрузка из расчета 10-20 мл/кг/сут и назначается верошпирон из расчета 3-3,5 мг/кг в сутки, 1 таблетка — 25 мг.

При тубуло-интерстициальных поражениях почек показано назначение:

- Трентала, из расчета 10 мг/кг в сутки, внутрь в 3 приема в течение 1-2 месяцев, 2-3 курса в год; в 1 таблетке — 25 мг.
- Никотиновой кислоты (вит. РР), из расчета детям до 7 лет — 5-30 мг 2-3 раза в день, 7-18 лет — 20-100 мг 2 раза в день. Может быть непродолжительное (в течение 20-30 минут) покраснение кожи и зуд! В 1 таблетке — 50 мг.

При цистите показаны электрофорез с 2 % раствором хлористого кальция, лидазы, террилитина (гранулярные и буллезные формы цистита); инстилляции с 2-3 % раствором колларгола, 0,25 % раствором нитрата серебра (гранулярный), либо с азотнокислым серебром в возрастающей дозировке — 1:20000, 1:10000, 1:5000, 1:1000, 1:500 и далее в этой концентрации 10-15 дней (буллезный). При сопутствующей атонии мочевого пузыря (гипорефлекторном) назначают курсы электрофореза с атропином, синусоидально-модулирующие токи, диадинамические токи по «расслабляющей» программе и т.д. Физиотерапевтическое лечение рекомендуется повторять каждые 3-4 месяца.

Лечение пиелонефрита (как осложнения УН) и гломерулонефрита (как проявления пуриноза и УН) необходимо проводить по классическому «протоколу» с учетом формы и активности процесса.

Медикаментозная терапия больных детей и подростков с «метаболическим синдромом» и артериальной гипертензией, сопровождающейся гиперурикемией

Проводится по «классическому протоколу» этих заболеваний с учетом настоящей базисной медикаментозной терапии и терапии уратной нефропатии, если она имеет место.

При выявленном «метаболическом синдроме» и наличии нарушения толерантности к глюкозе (инсулинорезистентности) показано назначение глюкофажа с 12 лет и старше в дозе 500 мг 1-3 раза в сутки. Начинать с дозы 500 мг в сутки. При хорошей переносимости у подростков 16-18 лет можно увеличить дозу до 1-1,5 г. Противопоказания: нарушение функции печени и почек, сосудистая патология, заболевания легких, анемия, инфекционные заболевания, повышенная чувствительность к препарату, операции, травмы и т.д. Возможны симптомы гипогликемии! Лечение следует проводить под контролем врачебного наблюдения, контролем сахара в крови. Препарат необходимо принимать во время еды, запивая достаточным количеством воды. Курс 1-2 месяца. Курсы 1-3 раза в год.

Медикаментозная терапия подагрической артропатии

Помимо диетических мероприятий, назначения уриколитических препаратов, для купирования приступа подагры (и артралгий, вызванных отложением уратов в синовиальной ткани), как терапевтический стандарт, применяется индометацин, с которым до настоящего времени сравниваются все другие препараты [4]. Однако индометацин оказывает выраженное действие на желудочно-кишечный тракт, нервную систему; описаны кожные сыпи, нарушения зрения и др. [2]. В последнее время стали использоваться селективные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — ингибиторы циклооксигеназы-2, в частности, нимесил. Барскова В.Г. и соавт. (2003), на основании изучения результатов фармакотерапии нимесилом 20 больных с диагнозом подагры, рекомендуют его в качестве альтернативного средства для купирования подагрического приступа [2]. Выше указанный препарат (в дозе 200 мг в сутки) не только превосходит индометацин по анальгетическому и противовоспалительному действию, но и не влияет на параметры артериального давления [2]. Данная тактика пока апробируется в клиниках страны и касается преимущественно взрослых больных.

3. Принципы диспансерного наблюдения

Диспансеризация — это метод активного динамического наблюдения за состоянием здоровья населения, в том числе детей и подростков. Диспан-

серному наблюдению подлежат все дети и подростки с пуринозом (НАД), высоко нормальным АД (и артериальной гипертензией), избыточной массой тела и ожирением (в том числе и «метаболическим синдромом»), с уратной нефропатией, с нарушением толерантности к глюкозе и т.д.

Диспансеризация решает следующие задачи:

- взятие на медицинский учет всех лиц детского и подросткового возраста с отягощенной наследственностью по гипертонической болезни, ожирению, сахарному диабету 2-го типа, подагре, мочекаменной болезни, уратной нефропатии и ее клиническим осложнениям, если у них выявляются (как совместно, так и по отдельности, но гиперурикемия при этих синдромах обязательна) высоко нормальное АД или артериальная гипертензия, ожирение, стойкие изменения в анализах мочи, наличие нарушений функций почек, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, высокая гиперурикемия (свыше 420 мк/моль/л);
- периодическое медицинское обследование этих лиц с целью предупреждения прогрессирования заболеваний ассоциированных с пуринозом;
- проведение комплекса оздоровительных и лечебных мероприятий, направленных на нормализацию АД, коррекцию избыточной массы тела (ожирения), коррекцию гиперурикемии и нарушение толерантности к глюкозе, улучшение тубулярных функций почек (в том числе и функции по клиренсу уратов), коррекцию вегетативных и других расстройств нервной системы, лечение осложнений пуриноза и уратной нефропатии (пиелонефрит и т.д.);
- проведение врачебно-профессиональной консультации и профориентации детей и подростков с пуринозом и ассоциированных с ним заболеваний.

Дети и подростки с отягощенной наследственностью по гипертонической болезни, ожирению, сахарному диабету 2-го типа, подагре, мочекаменной болезни, уратной нефропатии и ее клиническим осложнениям, если у них появляются высоко нормальное АД или избыточная масса тела, или изменения в анализах мочи, выявленные «случайно» или при плановом обследовании (по типу микроэритроцитурии, микропротеинурии, абактериальной лейкоцитурии, кристаллурии), должны осматриваться врачом-педиатром 1 раз в 6 месяцев. Обследование ограничивается антропометрией, и трехкратным измерением АД, повторными анализами мочи, в том числе на определение основных функций почек, определение концентрации мочевой кислоты в крови. Указанный контингент должен быть включен в диспансерную группу I (Д I).

При наличии у таких детей приступов «ацетонемической рвоты» (в анамнезе или при его появлении), «упорного» вышеописанного мочевого синдрома, подтверждении диагноза АГ, ожирения, высокой степени гиперурикемии (> 480 мк/моль/л), их направляют в стационар для уточнения диагноза, в том

числе и для исключения симптоматических АГ и ожирения, уратной нефропатии и пуриноза. При подтверждении диагноза пуриноз и ассоциированных с ним заболеваний (первичная артериальная гипертензия, метаболический синдром, уратная нефропатия, нарушение толерантности к глюкозе, либо сочетание этих синдромов), после проведения лечебных мероприятий и выписки, ребенок или подросток наблюдается врачом-педиатром 1 раз в 3-4 месяца. Лечение этих детей осуществляется с учетом вышеописываемой тактики — см. «Немедикаментозное и медикаментозное лечение пуриноза и ассоциированных с ним состояний».

Для определения дополнительного объема диагностических мероприятий, выработки индивидуальной тактики лечения, а также по вопросам борьбы с факторами риска АГ, ребенок должен быть проконсультирован кардиоревматологом (при АГ — 1 раз в 6 месяцев, при ГБ — 1 раз в 3 месяца). По показаниям (при наличии метаболического синдрома, уратной нефропатии, невропатии на почве пуриноза), ребенок или подросток должен быть проконсультирован нефрологом, эндокринологом, окулистом и невропатологом. Обязательные исследования (см. раздел «Перечень лабораторных и других диагностических услуг») проводятся не реже 1 раза в год, дополнительные — по показаниям.

Эти дети и подростки должны быть включены во II диспансерную группу учета (Д II), а с АГ 2 стадии, гипертонической болезнью (дети с АГ старше 16 лет), ожирением III степени (как проявление «метаболического синдрома»), нарушением функций почек, ИН, МКБ, гломерулонефритом — в III (Д III).

Все данные вносятся в историю болезни ребенка (ф. 112/у) и медицинскую карту ребенка (ф. 026/у).

Показаниями для очередного стационарного обследования и лечения детей и подростков являются: стойкое повышение АД, наличие сосудистых и вегетативных кризов, «ацетонемической» многократной, трудно купируемой рвоты, нарушение функций почек, наличие осложнений уратной нефропатии (пиелонефрита, цистита), появление признаков МКБ, ИН или гломерулонефрита, высокий уровень МК в крови (> 480 мкмоль/л), недостаточная эффективность лечения в амбулаторных условиях, неясность выше перечисленных синдромов.

4. Первичная профилактика пуриноза и ассоциированных с ним заболеваний

Первичная профилактика начинается с выявления у детей и подростков факторов риска, таких как: отягощенная наследственность (наличие гипертонической болезни, ожирения, подагры, мочекаменной болезни, уратной нефропатии и ее клинических осложнений, других сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета у родителей в возрасте до 50 лет), нормально высокое АД или «лабильное» повышенное АД, избыточная масса тела

или ожирение, пубертатный диспитуитаризм, изолированная ангиодистония сетчатки, социально-психологический фактор (из группы социального риска + «лабильные» черты характера и избыточная тревожность), низкая физическая активность (физическая активность ограничена занятиями физкультурой в рамках школьной программы), высокая степень гиперурикемии (более 420 мк/моль/л) неоднократная изолированная кристаллурия (уратурия), нарушение толерантности к глюкозе. Весь выявленный контингент определяется в соответствующую группу риска.

Первичная профилактика пуриноза и ассоциированных с ним заболеваний проводится:

- на популяционном уровне (воздействие на все население);
- в группе риска.

Профилактическое воздействие должно быть направлено на:

- а) поддержание нормального артериального давления и снижение избыточной массы тела (см. рекомендации по немедикаментозному лечению);
- б) по возможности, поддержание нормального или субнормального уровня мочевой кислоты в кро-

ви, устранение кристаллурии (уратурии) (см. рекомендации по немедикаментозному и медикаментозному лечению). Из раздела «медикаментозное лечение» используются только оротат калия, минеральные воды, поливитамины, ксифон, витамины А, Е;

- в) оптимизацию физической активности (см. рекомендации по немедикаментозному лечению);
- г) рационализацию питания (см. рекомендации по немедикаментозному лечению).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Астахова, Л.Н. Проявление нарушений пуринового обмена у детей и их метаболическая коррекция /Л.Н. Астахова: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1985. – 45 с.
2. Барскова, В.Г. Применение нимесила при подагрическом артрите /В.Г. Барскова, И.А. Якунина, В.А. Насонова //Тер. архив. – 2003. – № 5. – С. 60-64.
3. Мухин, И.В. Основные подходы к лечению подагрической нефропатии /И.В. Мухин //Нефрология. – 2002. – № 3. – С. 23-27.
4. Schumacher, H.R. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis /H.R. Schumacher, J.A. Boice, D.K. Daikin //Br. Med. J. – 2002. – Vol. 324(7352). – P. 1488-1492.

* * *