

ПОДАГРА И АНЕМИЯ: ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИННЫЕ ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

¹Нехайчик Т.А., ²Римарчик С.И., ¹Кудравец В.С.

¹ Военно-медицинский институт в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск,

Республика Беларусь

² Государственное учреждение «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь», г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Обмен пуринов представляет собой сложный, недостаточно изученный биохимический процесс синтеза, превращений и катаболизма пуриновых производных, в котором принимают участие многие ферментные системы человека. Нарушение пуринового обмена проявляется повышенной выработкой мочевой кислоты, что приводит к гиперурикемии (ГУ) и гиперурикурии.

ГУ выступает как отягощающий фактор прогрессирующего течения атеросклероза, артериальной гипертензии, острой и хронической форм ишемической болезни сердца, сахарного диабета (СД), ожирения, хронической болезни почек (ХБП). Сюда же следует отнести и хронический анемический синдром, который ассоциирован с ухудшением прогноза у пациентов с сердечно-сосудистой и почечной патологией. В клинической практике наиболее часто анемию при подагре связывают с поражением почек с исходом в ХБП. В действительности механизмы развития анемии у пациентов с ГУ более разнообразны и требуют дифференцированного подхода, что не всегда учитывается в клинической практике.

Цель. Изучить этиологические варианты и возможные механизмы развития анемического синдрома у пациентов с подагрой.

Материалы и методы. Для анализа были отобраны 9 случаев пациентов с подагрой и анемическим синдромом с изменением размера эритроцитов – 8 мужчин и 1 женщина в возрасте 45 – 67 лет. Диагноз анемии констатировали при выявлении снижения гемоглобина у мужчин менее 130 г/л и менее 120 г/л у женщин. Полученные результаты были проанализированы и сопоставлены с литературными данными по изучению причин, механизмов развития анемии при нарушениях пуринового обмена.

Результаты. Было отмечены следующие особенности течения подагры в группе анализа: раннее дебютирование с 23 – 30 лет, отягощенный наследственный анамнез, тофусные формы, неблагоприятное, часто рецидивирующее течение. Анемия в большинстве случаев соответствовала легкой степени тяжести (до 90 г/л), в двух случаях у пациентов мужского пола отмечено преимущественное снижение уровня эритроцитов до $3,2-3,5 \times 10^9/\text{л}$ при уровне гемоглобина 130 – 135 г/л. При анализе размера эритроцитов были выявлены нормо-, микро- и макроцитоз. Не у всех пациентов был выполнен

анализ обмена железа, но по имеющимся данным тяжелых железодефицитных состояний не отмечено. Таким образом, полученные результаты позволили обсуждать следующие основные варианты анемий – железодефицитная, анемия хронического заболевания (АХЗ), мегалобластная и сидероахрестическая.

При анализе возможных причин развития анемии при подагре следует учитывать, что нарушения пуринового обмена могут иметь первичный и вторичный характер. В развитии первичной подагры ведущую роль играют генетические нарушения пуринового обмена, обусловленные ферментопатиями. К ним относятся тяжелая форма дефицита фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы I (болезнь Lesch-Nyhan), его частичный дефицит (синдром Kelley-Seegmiller), избыточная активность фосфорибозилпирофосфат-синтетазы и болезнь накопления гликогена типа I (дефицит глюкозо-6-фосфатазы).

Анемия является не основным, но часто встречающимся синдромом этой группы заболеваний из раздела мегалобластных анемий, обусловленных врожденным нарушением синтеза ДНК. При болезни Lesch-Nyhan анемия рефрактерна к назначению витаминных препаратов, но почти никогда не требует лечения по своей тяжести. И хотя такие наследственные заболевания как синдром Lesch-Nyhan с тяжелыми неврологическими и поведенческими нарушениями дебютируют в сроки от 1 года до 10 лет, отмечается, что при частичном дефиците фермента клиническая картина может быть вариабельна, а прогноз относительно благоприятный с обычной выживаемостью, что не исключает развитие такого типа анемий у некоторых взрослых пациентов с подагрой.

К основным причинам железодефицитных состояний при подагре могут быть отнесены НПВП-ассоциированные гастро-энтеропатии с рецидивирующими малыми кровотечениями, жесткое соблюдение диеты с ограничением пуриновых оснований, ХБП.

Хотя анемия и ГУ являются частыми сопутствующими заболеваниями ХБП, вопрос о том, влияют ли они на поражение почек в сочетании с другими сопутствующими заболеваниями или являются прямыми причинными факторами, остается спорным. Большинство исследователей сходятся во мнении, что ГУ и анемия имеют синергизм при впервые возникшей или прогрессирующей ХБП. Указывается, что анемия при ХБП в 2 раза повышает риск развития ГУ вследствие увеличения оксидативного стресса. В тоже время есть данные, которые подтверждают гипотезу о положительном влиянии мочевой кислоты на продолжительности жизни эритроцитов.

Дефицит железа при ХБП может иметь как функциональный характер, обусловленный повышением уровня гепсидина, так и абсолютный. К прочим патогенетическим механизмам анемии при ХБП относят недостаточную выработку эритропоэтина, его гипореактивность, снижение периода полураспада эритроцитов, хроническое воспаление и риски повышенных кровепотерь.

Серьезной альтернативой причинных факторов развития анемий у пациентов с подагрой является частое злоупотребление алкоголем. Алкогольной болезни характерны различные формы анемии (железодефицитная, анемия хронического заболевания, сидеробластная, мегалобластная), т.к. токсическое действие алкоголя может реализовываться на всех уровнях кроветворения.

Подагра не фигурирует среди традиционных причин АХЗ (цитокин-индуцированная), т.к. ассоциируется в классической интерпретации с острым, быстро разрешающимся воспалительным процессом. Однако во многих случаях, как и в группе нашего анализа, с течением времени острые подагрические артриты трансформируются в затяжные «подагрические статусы», а сама подагра – в латентно протекающий хронический воспалительный процесс. Кроме того, развитию АХЗ при подагре может способствовать высокая коморбидность по заболеваниям, ассоциированным с этим вариантом анемии (СД, ХСН, ХБП, хроническая обструктивная болезнь легких).

Среди прочих возможных причин развития анемии при подагре и ГУ следует учитывать лекарственные воздействия. НПВП, аллопуринол, фебуксостат, колхицин, ингибиторы АПФ – препараты, которые часто используются у пациентов с подагрой и могут приводить к развитию анемического синдрома. Колхицин ассоциирован с развитием апластической анемии на фоне миелосупрессии, способен нарушать всасывание витамина В12 вследствие индукции мальабсорбции. Апластическая анемия фигурирует и в перечне побочных эффектов аллопуринола, а в инструкции к фебуксостату анемия оценивается как нечастое осложнение. Патологические эффекты на кроветворение ингибиторов АПФ реализуются через эритропоэтиновые механизмы.

Выводы. Анемический синдром является недооцененной проблемой ведения пациентов с подагрой. Сложности интерпретации анемии при подагре обусловлены ее полиэтиологичностью, разнообразными механизмами реализации ввиду воздействия причинных факторов на различные этапы кроветворения. Характерно сочетание нескольких причин развития анемии у одного пациента. У пациентов с дебютом подагры в молодом возрасте и отягощенной наследственностью не исключается наличие стертых форм генетически детерминированных ферментопатий. При любой степени анемии у пациента с подагрой целесообразно полное гематологическое обследование с оценкой сопутствующей патологии для уточнения причины анемии, также как при анемии неясной этиологии целесообразно определение уровня мочевой кислоты.