

DOI:10.26104/NNTIK.2022.24.57.025

Харсанова А.С., Какеев Б.А., Богатырева М.М.

**ПУРИН МЕТАБОЛИЗМИНИН БУЗУЛУШУНУН ЗАМАНБАП
КӨЙГӨЙЛӨРҮ (адабиятка сереп)**

Харсанова А.С., Какеев Б.А., Богатырева М.М.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ НАРУШЕНИЯ ПУРИНОВОГО
ОБМЕНА (обзор литературы)**

A. Kharsanova, B. Kakeev, M. Bogatyreva

MODERN PROBLEMS OF PURINE METABOLISM (literature review)

УДК: 616.248-8:036.82-07.616

Гиперурикемия батыш өлкөлөрүндө кеңири таралган оору. Адабияттагы аныктамалар ар кандай критерийлерге ылайык өзгөрүп турса да, гиперурикемия жүрөк-кан тамыр жана кан айлануунун бузулушу менен тыгыз байланышта. Бирок, ал өзүн көз карандысыз тобокелдик фактору катары же жөн эле сырттан байкоочу катары алып барабы, аны көрүш керек. Гиперурикемия болушу натрий моноурат кристаллдарынын пайда болушу жана подагрынын өнүгүшү үчүн зарыл. Акыркы жылдарда, УЗИ жана кош энергиялуу компьютердик томография сыяктуу таяныч-кыймыл аппаратынын өнүккөндүгүнүн аркасында топтолгон далилдер симптомсуз гиперурикемия менен ооругандардын олуттуу санында муундарда жана периапартулярдык ткандарда натрий уратынын кристаллдык кендери болушу мүмкүн экенин көрсөтүп турат. Бул жашыруун кендин актуалдуулугун көрө элек, бирок ал, албетте, гиперурикемия-подагра бузулуусунун кайра аныктамасына алып келди.

Негизги сөздөр: пурин метаболизми, гиперурикемия, заар кислотасы, подагра, жүрөк-кан тамыр системасы.

Гиперурикемия является распространенным заболеванием в западных странах. Хотя определения в литературе различаются в зависимости от различных критериев, гиперурикемия тесно связана с сердечно-сосудистыми нарушениями. Однако еще предстоит выяснить, ведет ли он себя как независимый фактор риска или просто как сторонний наблюдатель. Наличие гиперурикемии необходимо для образования кристаллов моноурата натрия и развития подагры. В последние годы благодаря достижениям в области визуализации опорно-двигательного аппарата, таких как УЗИ и двухэнергетическая компьютерная томография, накопленные данные указывают на то, что у значительного числа субъектов с бессимптомной гиперурикемией могут быть отложения кристаллов моноурата натрия в суставах и околосуставных тканях без проявления проявлений подагры. Актуальность этого скрытого отложения еще предстоит выяснить, но оно, безусловно, привело к переоценке расстройств «гиперурикемия-подагра».

Ключевые слова: пуриновый обмен, гиперурикемия, мочевая кислота, подагра, кардиоваскулярная система.

Hyperuricemia is a common condition in Western countries. Although definitions in the literature vary according to various criteria, hyperuricemia is strongly associated with cardiovascular and circulatory disorders. However, it remains to be seen whether it behaves as an independent risk factor or just as an outside observer. The presence of hyperuricemia is necessary for the formation of sodium monourate crystals and the development of gout. Hyperuricemia is a common condition in Western countries. Although defini-

tions in the literature vary according to various criteria, hyperuricemia is strongly associated with cardiovascular and circulatory disorders. However, it remains to be seen whether it behaves as an independent risk factor or just as an outside observer. The presence of hyperuricemia is necessary for the formation of sodium monourate crystals and the development of gout.

Key words: purine metabolism, hyperuricemia, uric acid, gout, cardiovascular system.

Пурины представляют собой группу молекул, используемых всеми клетками организма для многих важных биохимических процессов.

Мочевая кислота (МК) является конечным продуктом экзогенного и эндогенного метаболизма пуринов. У людей уровень МК выше, чем у других млекопитающих из-за потери активности уриказы. Образуется печенью и выводится в основном почками (65-75%) и кишечником (25-35%). Является мощным поглотителем активных форм кислорода и считается ключевым антиоксидантом в организме человека.

Гипоурикемия, определяемая как концентрация уратов в сыворотке крови <120 мкмоль/л (<2,0 мг/дл), может быть результатом снижения образования уратов, увеличения экскреции мочевой кислоты или сочетания обоих механизмов. Это состояние встречается у <0,2% населения в целом и <0,8% госпитализированных лиц. Гипоурикемия не вызывает симптомов или патологии и, следовательно, не требует лечения [1].

Повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, а точнее ее солей уратов (определяемой как более 6 мг на децилитр [360 мкмоль на литр] у женщин и более 7 мг на децилитр [420 мкмоль на литр] у мужчин), в соответствии с Рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR – European League Against Rheumatism –) по диагностике и лечению подагры (2006, 2016) называют гиперурикемией [2].

В течение многих лет повышение уровня мочевой кислоты ассоциировалось с таким заболеванием, как подагра.

Подагра – это полиэтиологическое метаболическое заболевание, связанное с повышенным отложением мочевой кислоты и ее кристаллов, моноурата натрия в суставах и других тканях. Он имеет 4 пато-

физиологических стадии прогрессирования: гиперурикемия без отложения кристаллов моноурата натрия или подагры, отложение кристаллов без симптоматической подагры, острые приступы подагры и тофусы, хронический подагрический артрит, рентгенологические эрозии [3].

Заболевание начинается с распространенного воспалительного артрита, более выраженным у мужчин, причем риск развития подагры возрастает с 35 лет. У женщин подагра распространена реже, предполагаемая распространенность подагры составляет 5,9% у мужчин и 2% у женщин. Это связано с эстрогеном, женским гормоном, который защищает женщин. Он естественным образом вызывает вымывание мочевой кислоты с мочой. Когда женщины теряют эстроген после менопаузы, уровень мочевой кислоты в их крови начинает расти, и увеличивается риск развития подагры, но никогда не достигает таких же показателей, как у мужчин.

Несмотря на то, что избыток мочевой кислоты является основной патогенетической причиной подагры, у многих людей подагра не развивается и даже не образуются кристаллы мочевой кислоты (МК). Тем не менее гиперурикемия является важным хроническим заболеванием, которое угрожает здоровью человека из-за повышенного риска множественных сопутствующих заболеваний и смертности.

Однако, оценка распространенности гиперурикемии немного затрудняется, в связи с различиями в методах исследования, но нет сомнений в том, что данная патология поражает людей во всем мире, распространенность колеблется от 0,1% до примерно 10% в разных странах, особенно среди населения среднего и пожилого возраста, также растет распространенность и заболеваемость подагрой. Различные регионы имеют географические особенности, генетические факторы, которые предрасполагают людей к гиперурикемии или подагре.

В целом, распространенность подагры и гиперурикемии выше в развитых странах, чем в развивающихся, но и во многих развивающихся странах она носит стойкий характер.

Исследования связывают данную корреляцию с пищевыми факторами риска подагры: более высокое потребление красного мяса, фруктозы и пива независимо связано с повышенным риском, тогда как более высокое потребление кофе, нежирные молочные продукты и витамин С связаны с меньшим риском.

Например, Китай является крупнейшей развивающейся страной, в которой экономика и общество развиваются за последние 30 лет, уровень жизни и образ жизни людей сильно изменились в большинстве областей. Недавние исследования показали, что распространенность подагры во многих городах (Пекин, Шанхай, Циндао и др.) повышена [4,5].

В 2015-2016 годах общая распространенность подагры среди взрослого населения США составила 3,9%, что соответствует общей численности пораженного населения в 9,2 миллиона человек. Гиперурикемия наблюдалась у 14,6% населения США (по оценкам, 32,5 миллиона человек).

В России по данным многоцентрового исследовательского проекта ЭССЕ-РФ в 2013-2014гг. распространенность гиперурикемии достигла 16,8% (25,3% у мужчин и 11,3% у женщин) [6]. Исследование также подтвердило ряд ассоциаций распространенности гиперурикемии с полом, возрастом и некоторыми особенностями образа жизни.

Представление о подагре сегодня соединяет в себе всё разнообразие клинических проявлений нарушения обмена мочевой кислоты: от прямого повреждающего действия на суставы и почечную ткань до опосредованного – через усугубление дефектов липидного и углеводного обмена (с реализацией их в клинические синдромы). Связь подагры с такими состояниями, как ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет второго типа, в настоящее время объединяется термином “метаболический синдром”, который наряду с вышеуказанными состояниями включает в себя дислипидемию, ранний атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, нарушения гемостаза, микроальбуминурию [7].

Экспериментальные модели также подтверждают участие гиперурикемии в развитии артериальной гипертензии (АГ) у крыс с повышенным уровнем МК за счет введения оксоновой кислоты (ингибитора уриказы) развивалась АГ, которая подвергалась обратному развитию после снижения уровня МК при помощи аллопуринола. Точно так же у крыс, получавших аллантоксанамид (ингибитор уриказы), наблюдалось повышение артериального давления, цифры которого были устойчивы на фоне вазорелаксации за счет индуцированной инсулином продукции оксида азота. Авторы предполагают, что ураты ингибируют передачу сигналов протеинкиназы В, приводя к сосудистой инсулинорезистентности и снижению активности эндотелиальной синтазы оксида азота. В экспериментах аллопуринол восстанавливал как функцию эндотелия, так и реакцию протеинкиназы В и эндотелиальной синтазы оксида азота.

Механизм развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности четко описан в некоторых источниках. Частота гиперурикемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью достаточно высока, составляет 43-57%, а также ассоциируется с большой тяжестью хронической сердечной недостаточностью, согласно Нью-Йоркской классификации (NYHA), плохой переносимостью физических нагрузок и ухудшением сократительной способности миокарда. Пациенты, госпитализирующиеся с острой ХСН

и гиперурикемией, имеют более высокий риск неблагоприятных исходов, включая ухудшение функции почек, а также застой в малом и большом кругах кровообращения. В метаанализе L. Tamariz и соавт. (1456 пациентов с ХСН) уровень уратов в сыворотке крови более 7 мг/дл был связан с более высокой частотой смерти от всех причин (относительный риск – 2,13).

Немаловажно и то, что мочевая кислота может стать пассивно повышенной из-за резистентности к инсулину, почечной вазоконстрикции и сниженной расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) для снижения экскреции мочевой кислоты почками [8].

Хронической болезнью почек (ХБП) страдают около 11-13% населения во всем мире. Экскреция МК в основном осуществляется через почки, поэтому снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с ХБП способствует развитию гиперурикемии. И наоборот, гиперурикемия может способствовать развитию заболеваний почек, имеющих тенденцию к хронизации [9].

Данные экспериментальных и клинических исследований позволяют предположить негативное влияние растворимых уратов на почки

D.H. Kang и соавт. [10]. обнаружили, что у крыс с индуцированной гиперурикемией закономерно развивается протеинурия и снижается функция почек. Эти изменения сопровождались увеличением экспрессии циклооксигеназы-2 и ренина в юктагломерулярном аппарате, а также снижением концентрации синтазы оксида азота в плотном пятне [11]. Кроме того, в почечной паренхиме было обнаружено микрососудистое повреждение, инфильтрация макрофагами, утолщение прегломерулярных артериол, тубулоинтерстициальный фиброз и повреждение подоцитов. Ураты, действуя через E-кадгерин-зависимый путь, способствуют трансформации тубулярных эпителиальных клеток в мезенхимальные клетки, суррогат почечного фиброза. Нарушение ауторегуляторных механизмов за счет пролиферации клеток гладких мышц сосудов способствует возникновению клубочковой гипертензии. После того, как было обнаружено, что мочевая кислота является этиологическим фактором развития заболевания почек, артериальной гипертензии, медицина обратило внимание на данную проблему, после чего она стала восприниматься как взаимосвязанный комплекс нарушений с цепными реакциями и обратимостью процессов в большом проценте случаев, кроме того, потребление некоторых лекарств связано с повышением МК в сыворотке (циклопорин, этамбутол, пипразинамид, цитотоксическая химиотерапия).

Наряду с твердо установленным повышенным

риском сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек у пациентов с подагрой сообщалось о новых связях подагры с другими сопутствующими заболеваниями, включая эректильную дисфункцию, мерцательную аритмию, обструктивное апноэ во сне, остеопороз и венозную тромбоэмболию.

Примечательно и то, что гиперурикемия является относительно частым явлением у людей, получающих петлевые или тиазидные диуретики, и может через определенный период времени способствовать возникновению новой подагры или, что более быстро, рецидиву развившейся подагры. Диуретики снижают экскрецию уратов, как прямо, так и косвенно увеличивая реабсорбцию уратов и уменьшая секрецию уратов [12,13]; эффект зависит от дозы.

Это очень интересный факт, так как в Кыргызстане одним из доминантных заболеваний являются сердечно-сосудистые патологии, при которых, как известно, одним из ключевых препаратов являются мочегонные препараты, такие как гипотиазид.

Несмотря на значительные успехи в понимании некоторых патофизиологических аспектов нарушений пуринового обмена, клинических симптомов, по-прежнему крайне не хватает информации об этиологических факторах, которые фактически запускают начало этого заболевания и состояний, связанных с гиперурикемией и подагрой. Механизм повреждения почек, связанных с фильтрацией мочевой кислоты запускает отложение кристаллов моноурата натрия, и напротив, повышенное образование кристаллов мочевой кислоты ведет к недостаточной фильтрации. В результате еще необходимы дальнейшие усилия по выяснению генетической основы предрасположенности к гиперурикемии и последствий к ней, ведущих к ней. Быстрое расширение знаний о гиперурикемии и ее роли в физиологических и патологических состояниях здоровья, а также подходы клинической практики открывают потенциал для разработки новых профилактических подходов к заболеваниям при нарушениях пуринового обмена.

Необходимы дополнительные исследования, основанные на фактических данных, чтобы обеспечить более качественные рекомендации по профилактике и лечению гиперурикемии, в том числе подагры в Кыргызстане.

Литература:

1. Мандал А.К., Маунт Д.Б. Молекулярная физиология гомеостаза мочевой кислоты. *Annu Rev Physiol* 2015; 77:323.
2. Chizyński K. Hyperuricemia: [польск.] / K.Chizyński, M. Rózycka // *Polsky Merkuriosz Lekarski*. - 2005. - Т. 19, №113. - С. 693-696.
3. Мандал А.К., Маунт Д.Б. Молекулярная физиология гомеостаза мочевой кислоты. *Annu Rev Physiol* 2015; 77:323.

4. Лю Р., Хань С., Ву Д. и др. Распространенность гиперурикемии и подагры в материковом Китае с 2000 по 2014 гг.: систематический обзор и метаанализ. БиомедРезИнт, 2015; 10 :1155-67.
5. Dai S.M., Nan X.H., Zhao D.B. и др. Распространенность ревматических симптомов, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита и подагры в Шанхае, Китай: исследование SOPCORD. Дж. Ревматол, 2003 г.; 30:2245-51.
6. Шальнова С., Деев А., Артамонова Г., Дупляков Д., Ефанов А., Жернакова Ю.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования эссе РФ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(2):153-159.
7. Baker J.F., Schumacher H.R., Krishnan E. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови и риск заболевания периферических артерий: анализ данных, полученных в ходе исследования вмешательства с множественными факторами риска. Ангиология. 2007.; 58 :450-7.
8. Кэннон П.Дж., Стасон В.Б., Демартини Ф.Е., Соммерс С.К., Лараг Д.Х. Гиперурикемия при первичной и почечной гипертензии. N Engl J Med 1966; 275: 457-464.
9. Гиперурикемия при хроническом гломерулонефрите: клинико-функциональные особенности / И. Т. Муркамилов, И. С. Сабиров, В. В. Фомин [и др.] // Клиническая нефрология. - 2018. - № 1. - С. 31-37.
10. Кан АМ. Влияние диуретиков на почечную обработку уратов. Семин Нефрол 1988; 8:305.
11. Кэннон П.Дж., Стасон В.Б., Демартини Ф.Е., Соммерс С.К., Лараг Д.Х. Гиперурикемия при первичной и почечной гипертензии. N Engl J Med 1966; 275: 457-464.
12. Чой Х.К., Аткинсон К., Карлсон Э.В., Курхан Г. Ожирение, изменение веса, гипертензия, использование диуретиков и риск подагры у мужчин: последующее исследование медицинских работников. Arch Intern Med 2005; 165:742.
13. Hunter D.J., York M., Chaisson С.Е. и др. Недавнее использование диуретиков и риск повторных приступов подагры: перекрестное онлайн-исследование подагры. J Ревматол 2006; 33:1341.