

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-219-11-130-137>

Гиперурикемия, подагра и патология пищеварительной системы: общие звенья патогенеза

Конышко Н.А.¹, Морозова Т.Е.¹, Цурко В.В.², Конышко Г.С.³

¹ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Россия)

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, (ул. Островитянова, дом 1, Москва, 117997, Россия)

³ ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет, (ул. Крупской, 28, Смоленск, 214019, Россия)

Для цитирования: Конышко Н.А., Морозова Т.Е., Цурко В.В., Конышко А.С. Гиперурикемия, подагра и патология пищеварительной системы: общие звенья патогенеза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;215(11): 130–137. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-219-11-130-137

✉ Для переписки:

Конышко

Наталья

Александровна

Nkonyshko@

yandex.ru

Конышко Наталья Александровна, д.м.н., доцент, доцент кафедры общей врачебной практики
Морозова Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики ИПО
Цурко Владимир Викторович, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета
Конышко Григорий Сергеевич, студент, стоматологический факультет

Резюме

Цель: изучить и представить современные данные о прямых и опосредованных клинико-патогенетических взаимосвязях метаболизма пуриновых соединений с физиологическими и патологическими процессами мочевыделительной и пищеварительной систем в условиях нормального уровня мочевой кислоты, а также при гиперурикемии и подагре.

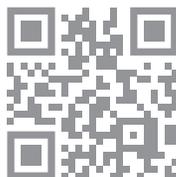
Материал и методы. Проведен комплексный анализ доступных современных научных официальных источников и нормативных документов за период последнего десятилетия в базах Scopus, PubMed.com., E-library.

Заключение. На основании данных современной научной литературы и многочисленных изысканий, можно говорить о наличии патогенетической взаимосвязи между уровнем мочевой кислоты и поражением органов мочевыделительной и пищеварительной систем.

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, пищеварительная система

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: RJXXBF





Hyperuricemia, gout and digestive system pathology: common links of pathogenesis

N.A. Konyshko¹, T.E. Morozova¹, V.V. Tsurko², G.S. Konyshko³

¹ First Sechenov Moscow state medical UNIVERSITY of the Ministry of health of Russia (Sechenov University), (8, build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia)

² Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), (1, St. Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russia)

³ Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, (28, Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russia)

For citation: Konyshko N.A., Morozova T.E., Tsurko V.V., Konyshko G.S. Hyperuricemia, gout and digestive system pathology: common links of pathogenesis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;215(11): 130–137. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-219-11-130-137

✉ **Corresponding author:**

Natalia A.

Konyshko

Nkonyshko@

yandex.ru

Natalia A. Konyshko, MD, Docent, Department of General medical practice; ORCID: 0000-0002-6547-9425

Tatyana E. Morozova, MD, PhD, Professor, head of Department of General medical practice; ORCID: 0000-0002-3748-8180

Vladimir V. Tsurko, MD, PhD, Professor of Faculty Therapy Department; ORCID: 0000-0001-8040-3704

Grigory S. Konyshko, Dentistry Faculty; ORCID: 0009-0002-1915-1127

Summary

The aim: to study and present scientists opinions on the direct and indirect clinical and pathogenetic purine compounds metabolism relationships with the digestive system physiological and pathological processes in normal uric acid levels conditions and in hyperuricemia and gout cases.

Material and methods. A comprehensive analysis of available modern scientific official sources and regulatory documents for the last decade in the Scopus, PubMed.com, E-library databases.

Conclusion. Based on the modern scientific literature data and numerous studies, we can say that there is a pathogenetic relationship between the level of uric acid and the digestive organs defeat.

Keywords: purine basis, hyperuricemia, gout, digestive system

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Среди расстройств синтеза и распада пуриновых нуклеотидов самые распространённые и клинически значимые — гиперурикемия, поражающая 2–18% населения по разным регионам, и подагра, заболеваемость которой составляет 0,13–10%. Гиперурикемия определяется как уровень мочевой кислоты более 7,0 мг/дл (420 мкмоль/л) у мужчин и 6,0 мг/дл (360 мкмоль/л) у женщин. На современном этапе эта позиция пересматривается. Если концентрация мочевой кислоты >404 мкмоль/л (пороговое значение) происходит осаждение ее ионов и формирование кристаллов, которые в виде скоплений способны откладываться в различные ткани организма. Исходя из этого положения, эксперты считают, что пороговый уровень мочевой кислоты составляет 6 мг/дл (360 мкмоль/л) и предлагают его рассматривать, как определение гиперурикемии, причем независимо от половой принадлежности. В последние годы, улучшение уровня жизни и изменение рациона питания, увеличение потребления пищи, богатой белком и пурином, приводит к увеличению частоты гиперурикемии и критически ассоциировано с подагрой [1, 2].

Нуклеиновые кислоты клеток человека почти на 50% состоят из пуриновых нуклеотидов, в них содержится пентоза, фосфорное соединение и пуриновые азотистые основания производные пурина аденин и гуанин. Пуриновый является ароматическим гетероциклическим соединением, состоящим из колец имидазола и пиримидина. Метилирование азотистых оснований препятствует их активной экспрессии. Нарушение метаболизма аминокислот способствует прогрессированию подагры. Выявлено изменение концентрации глутамата, изолейцина и валина при экспериментальном снижении почечной экскреции мочевой кислоты и соответствующим её увеличению через кишечник у крыс, а уровень триптофана был достоверно взаимосвязан с активацией интерстициального фиброза. Обнаружена панель аминокислот, среди которых глутамат, глицин и серин продемонстрировали важную роль в активации воспалительных и фибропластических процессов, индуцированных гиперурикемией. Глутамин является предшественником глутамата, который имеет жизненно важное физиологическое значение для многих клеток. Оба

соединения играют существенную роль в регуляции кислотно-основного гомеостаза, причем глутамин является ключевым донором NH_3 в почках. Кроме того, глутамин также действует как необходимое питательное вещество для поддержания функций почек, в то время как глутамат является ключевым промежуточным звеном, участвующим в реакциях, связанных с производством энергии [3].

N-гликозиды пуриновых оснований, лишённые фосфорной кислоты — нуклеозиды (аденозин, гуанозин). Дифосфатные эфиры аденозина — АДФ и ГДФ, трифосфат аденозина — АТФ (аденозинтрифосфорная кислота). Следовательно, пурины выполняют не только пластическую функцию построения РНК и ДНК, но и являются главными участниками внутриклеточных энергетических процессов. Скорость биосинтеза пуринов контролируется по типу обратной связи количеством конечных продуктов, избыток АТФ активизирует синтез ГТФ, а избыточное количество последнего регулирует синтез адениловой кислоты. При распаде ДНК и РНК мононуклеотиды способны реутилизироваться. Гипоксантин и ксантин являются основными предшественниками мочевой кислоты, а аллантаин и мочевина — катаболическими продуктами мочевой кислоты. Распад пуринов завершается у разных биологических видов на разных стадиях. Такие разные создания, как свиньи и пауки, имея недостаточно гуанин-дезаминазы, метаболизируют пурины до гуанина. Высокоорганизованные особи теряют пурины в более сложной форме, что, на первый взгляд, энергетически менее выгодно. У человека, приматов, птиц, ящериц и змей конечный этап метаболизма пуринов, образование мочевой кислоты под действием ксантиноксидазы печени и эритроцитов. У других млекопитающих мочевая кислота разлагается до аллантаина в печени. В процессе эволюции человека, благодаря антиоксидантному эффекту мочевой кислоты, её более высокий сывороточный уровень является селекционным преимуществом. Человек выводит около 1,5 г мочевой кислоты в сутки, причём более половины её эндогенного происхождения. У женщин до менопаузы эстрогены обеспечивают более экономную секрецию уратов [1, 2].

Мочевая кислота слабокислая, поэтому в крови она образует соли-ураты со щелочными катионами и около 98% связываются с натрием, 5% — с α 1,2-глобулинами плазмы. Две трети её выводится почками и одна треть через тонкий кишечник. В кишечнике бактерии разрушают мочевую кислоту последовательно с помощью ферментов уриказы, аллантаиназы, аллантайказы и уреазы до аммиака и глиоксалевого кислоты. При гиперурикемии и/или нарушении почечной экскреции мочевой кислоты кишечный путь выведения конечных продуктов пуринового и азотистого метаболизма усиливается. Недавние исследования показали, что экспрессия и функциональные изменения белков-переносчиков уратов статистически достоверно взаимосвязаны с гиперурикемией. В почках транспортеры мочевой кислоты уменьшают реабсорбцию уратов и увеличивают его секрецию. Белки-переносчики мочевой кислоты делятся на

две категории: транспортеры реабсорбции уратов, в том числе транспортер анионов уратов 1 (URAT1), транспортер органических анионов-4 (OAT4) и транспортер глюкозы-9 (GLUT9), и транспортеры экскреции уратов, в том числе OAT1, OAT3, транспортер уратов (UAT), белок множественной лекарственной устойчивости 4 (MRP4/ABCC4), ABCG-2 и натрий-зависимый фосфатный транспортный белок [4, 5].

Кристаллоиндуцированное воспаление при подагре является следствием врожденного иммунитета. Воспалительный ответ инициируется, когда кристаллы уратов вовлекают каспазу-1-активирующий NOD-подобный рецептор суперсемейства пури-домен-содержащий-3 (NLRP3), что приводит к продукции активных интерлейкина-1 β и интерлейкина-18. Гиперурикемия как таковая необходима, но не достаточна для развития подагры. С другой стороны, имеются данные, свидетельствующие о том, что повышенное содержание растворимой мочевой кислоты в сыворотке крови может оказывать провоспалительное действие, даже при отсутствии подагры, посредством стимуляции транспортных субстанций. PDZK1 — белок, который связывается с несколькими переносчиками мочевой кислоты и опосредует субклеточную локализацию образованных комплексов. Однонуклеотидный полиморфизм rs12129861 в гене PDZK1 ассоциирован с сывороточной концентрацией мочевой кислоты. Снижение активности в кишечнике секреторного АТФ-связывающего переносчика ABCG2 приводит к снижению секреции мочевой кислоты через кишечник и компенсаторному увеличению почечного выхода уратов [6-8].

Согласно теории неспецифических раздражителей Вирхова, при незначительном раздражении возникают хроническое воспаление, гиперплазия, гипертрофия, а при усилении действия химических факторов возникают атрофия и неоплазия. Наличие атрофического гастрита и хронической болезни почек достоверно ассоциировалось с потреблением алкоголя, индексом массы тела, уровнем мочевой кислоты, а пепсиноген I/II является независимым детерминантом компонентом метаболического синдрома, уровня глюкозы, триацилглицерина, мочевой кислоты и опосредованно нефросклероза [9]. Показан механизм развития рака пищевода и поджелудочной железы у курильщиков в следствие проканцерогенного эффекта полициклических углеводородов. В случае резорбтивного действия, печень превращает их с помощью арилгидрокарбонгидроксилазы, антиоксического фактора, в мутагенные эпоксидные соединения, взаимодействующие с гуанином ДНК при нормальном и патологическом выведении пуринов почками. Нитрозамины и нитрозомочевинопроизводные, проканцерогены, могут возникать в желудочно-кишечном тракте при употреблении нитрит-содержащих продуктов, некоторых аминокислот, а также при наличии вторичных аминов в условиях дисбактериоза и кислой среды. Пациенты с подагрой могут быть подвержены повышенному риску развития рака из-за ожирения и злоупотребления алкоголем, но мочевая кислота в нормальной концентрации обладает антиоксидантными, то есть противонеопластическими свойствами [10, 11].

В ряде исследований сравнили заболеваемость раком у 16 857 больных подагрой, поступивших в больницы Швеции в течение 1965–1995 годов, с онкозаболеваемостью населения страны. Всего у больных подагрой было диагностировано 1425 (8,9%) злокачественных новообразований (стандартизованное отношение заболеваемости 1,25, 95% доверительные пределы 1,18, 1,31). Среди больных подагрой была повышена заболеваемость раком полости рта и глотки, толстой кишки, печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы. Ренальная локализация была представлена крайне редко. Авторы сделали вывод, что это недостоверное доказательство защитного действия мочевой кислоты при увеличении её концентрации. Показано, что гиперурикемия может быть ранним проявлением канцерогенного процесса различной локализации [12, 13, 14].

Микробиота кишечника человека состоит примерно из 1952 видов бактерий, количество которых более чем в 10 раз превышает количество разновидностей клеток в организме человека. Она влияет не только на метаболизм хозяина, но и играет определенную роль в поддержании гомеостаза, что делает ее новой целью для разработки методов персонализированного лечения. В условиях нарушения функции почек, часть уремических токсинов была обнаружена в соединении с мелкими молекулами, продуцируемыми кишечной микрофлорой. Изменения состава и функции микробиоты кишечника тесно связаны с прогрессированием поражения почек и желудочно-кишечного тракта при подагре [15]. Глутамин способен изменять микрофлору кишечника. Пероральная добавка глутамин в течение короткого периода времени может уменьшить соотношение Firmicutes/ Bacteroidetes. Следовательно, пониженный уровень глутамин в пищевом рационе может также играть определенную роль в развитии дисбактериоза. С другой стороны, нарушение микробиоты кишечника может вызывать патологический метаболизм аминокислот. Снижение содержания глицина и триптофана может быть результатом изменения соотношения микробных видов в микробиоме кишечника. Повышенный уровень глицина и гидроксипролина коррелирует с аномальным метаболизмом коллагена при гиперурикемии и подагре. Коллаген является наиболее распространенным структурным белком у млекопитающих, состоящим из повторяющихся единиц тройной спирали. Более половины всех аминокислот в коллагене состоит из глицина, гидроксипролина и пролина, причем только глицин вносит свой вклад на 30%. Интерстициальный фиброз почек и печени рассматривается как результат несбалансированных процессов синтеза и деградации коллагена в условиях нарушения метаболизма серина, глицина и гидроксипролина. Фенол, крезол, гидроксифенилуксусная кислота и индол образуются из предшественников, путём ферментации при участии кишечной микрофлоры. Фенолы, крезол и индол являются белково-связанными растворителями и относятся к биоактивным уремическим токсинам, причем первые два рассматриваются как биомаркеры нарушенной кишечной микрофлоры, а аномальный уровень

гидроксифенилуксусной кислоты связан с ростом клостридий. Несбалансированные уровни этих метаболитов могут указывать на нарушение микрофлоры кишечника в условиях нарушения выведения пуринов почками. Кишечная флора способна реагировать на аномальную циркуляцию азота. Количество штаммов, фиксирующих азот, значительно увеличивается при гиперурикемии, что позволяет предположить, что они могут обладать более высокой способностью к фиксации азота. Протеобактерии — один из основных видов грамотрицательных бактерий, включающий широкий спектр патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Сообщается, что увеличение количества протеобактерий Phylum связано с метаболизмом азота во флоре кишечника, так как эти микроорганизмы содержат гены, способные к утилизации азота. Кроме того, штаммы протеобактерий также активируют способность к азотфиксации кишечной флоры. Многие штаммы семейства Clostridiaceae утилизуют мочевую кислоту. Метаболизм мочевой кислоты с участием кишечной микрофлоры в условиях гиперурикемии и подагры значительно усилен. Повышение уреазной активности при увеличении уровня мочевой кислоты способствует производству мочевины микробиотой кишечника. В результате в кишечнике образуется аммиак, который реутилизируется кишечной микробиотой. Уровень уреазы тесно связан с восстановлением микробиоты кишечника в условиях гиперурикемии. Повышенная активность уреазы напрямую связана со снижением уровня мочевины в кишечной микробиоте, способствуя тем самым циркуляции уратов в печени и кишечнике. Это приведет к повышению уровня мочевины в плазме крови, что в свою очередь может усугубить поражение почек. Кроме того, уреазы обладают неферментативной провоспалительной активностью и участвует в хронизации процесса [15, 16, 17].

Кишечник является органом, ответственным за клиренс трети мочевой кислоты организма. Повреждение почек активирует повышенное выведение через кишечник и бактериальное превращение мочевой кислоты и мочевины провоцирует возникновение язвенных поражений желудочно-кишечного тракта при гиперурикемии и подагре.

В масштабных исследованиях не было выявлено связи между серопозитивностью *Helicobacter pylori* и индексом массы тела, компонентами метаболического синдрома (сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, дислипидемией, подагрой или гиперурикемией) и заболеваниями желудочно-кишечного тракта (гастритом, язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки, воспалительными заболеваниями кишечника) [18, 19, 20].

В основе дисфункции слизистого барьера кишечника и эпителия, повреждения кишечника при гиперурикемии лежит увеличение сыровоточного уровня уремических токсинов SCR и BUN, провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 в сыровотке крови и гомогенатах кишечника. ФНО- α может приводить к структурным изменениям в некоторых соединениях за счет снижения экспрессии интегрального белка окклюдина и белка плотных контактов 1 (ZO – 1) [21, 22].

Переваривание белка обычно начинается в желудке с гидролиза белковых молекул до небольшого количества аминокислот при помощи пепсина при кислотном pH. Эвакуация продуктов переваривания белков и кислого содержимого из желудка в двенадцатиперстную кишку стимулирует секрецию поджелудочной железы для дальнейшего пищеварения. Предполагается, что недостаток желудочного пепсина и кислоты может ухудшить белковый обмен из-за снижения стимуляции поджелудочной железы и избыточного бактериального роста в двенадцатиперстной кишке [23, 24, 25]. Анализ более, чем 10 000 наблюдений показал, что после острого панкреатита часто развивается хроническое неспецифическое воспаление в поджелудочной железе и его метаболические последствия, такие как постпанкреатический сахарный диабет. Ранее существовавшая подагра достоверно связана с более высоким риском развития постпанкреатического диабета в общей популяции, особенно у женщин [26, 27].

Диетическая перегрузка экзогенными пуринами — одна из важнейших причин подагры, так как более половины пуринов РНК и пятая часть пуринов ДНК пищи экскретируются в виде уратов с мочой. Избыток пуринов содержится в продуктах животного происхождения: икра, молоко, печень, морепродукты, рыба; темных сортах пива, в красном вине. Чуть меньше пуринов в мясе, яйцах, кофе, шоколаде, кофеинсодержащих напитках, бобовых, особенно в чечевице. В данном перечне продуктов питания мало диетических продуктов, особенно когда они сочетаются и употребляются в неумеренном количестве. Таким образом, нерациональное питание — не только фактор развития уремического нефрита при гиперурикемии и подагре, но и сопутствующих им заболеваний желудочно-кишечного тракта. Сегодня накапливается все больше доказательств того, что богатая пуринами растительная пища не оказывает негативного влияния на уратный обмен.

Алкоголизация наиболее мощный фактор вторичной гиперурикемии, заболеваний мочевыделительной и гепатобилиарно-панкреатической систем и желудочно-кишечного тракта. Алкоголь сам не содержит пуринов, тем не менее является доказанным фактором риска гиперурикемии (9). Этиловый спирт вызывает распад нуклеотидов в печени, увеличивая синтез мочевой кислоты и повышенное образование молочной кислоты, которая, как и другие органические кислоты блокирует секрецию уратов в почечных канальцах способствует повышению кристаллизации тканевых и мочевых уратов [1, 11].

Подагра и гиперурикемия чаще встречаются у лиц с высоким социально-образовательным статусом и в течение нескольких столетий считалась «болезнью аристократов». Показано, что между гиперурикемией и повышением мозговой активности имеется прямая статистическая зависимость. Мочевая кислота (тригидроксиксантин) и кофеин (триметилксантин) близки по структуре, поэтому гиперурикемия оказывает допинг-эффект на умственную деятельность. В описанной популяции наблюдается снижение физической активности, что способствует развитию избыточного веса,

ожирения, сахарного диабета, метаболического синдрома и нарушения уродинамики — факторов хронических заболеваний почек, гепатобилиарной, панкреатической зоны и кишечника. Другие возможные этиологические факторы, такие как употребление алкоголя, травматизация, погрешности питания и связанные с ними заболевания мочевыделительной системы и желудочно-кишечного тракта повышают риск острого приступа подагры у пациентов с гиперурикемией [28, 29].

Выявлено, что существует тесная корреляция между гиперлипидемией и гиперурикемией [30]. Более 80% пациентов с гиперлипидемией страдают от гиперурикемии, в то время как 50–75% пациентов с гиперурикемией имеют гиперлипидемию. Многочисленные исследования показали, что повышенный уровень мочевой кислоты сыворотки крови положительно коррелирует с концентрацией в ней липидов, таких как общий холестерин, триглицериды, липопротеиды очень низкой и низкой плотности и отрицательно — с липопротеинами высокой плотности. Основным механизмом взаимосвязи гиперурикемии с гиперлипидемией является нарушение метаболизма липидов. Большое количество липопротеидов низкой плотности в крови уменьшает экспрессию OAT1 в клетках канальцев почек, что приводит к снижению секреции мочевой кислоты. Повышенный риск системного атеросклероза, ишемической болезни органов брюшной полости, стеатогепатоза, хронических воспалительно-дистрофических заболеваний почек и желудочно-кишечного тракта взаимосвязан с концентрацией мочевой кислоты. Она выступает в качестве антиоксиданта в присутствии нативных липопротеинов низкой плотности, в то время как в качестве прооксиданта в ответ на слабо окисленные липопротеины, оказывает решающее влияние на формирование атероматозных бляшек. Мочевая кислота может индуцировать повышенную регуляцию C-реактивного белка как в гладкомышечных клетках сосудов, так и в эндотелиальных клетках, что усиливает проатерогенные свойства растворимой мочевой кислоты. Активные формы кислорода, образующиеся после активации ксантиноксидазы, признаны одной из основных причин, индуцирующих хронические неспецифические воспалительные реакции [1, 11].

Ураты не кристаллизуются в сыворотке крови при 37° С даже при десятикратном превышении их концентрации, чему способствуют солилизаторы. Но в тканях и моче ураты кристаллизуются и при меньших концентрациях в следствие кислой реакции pH и при снижении температуры в тканях, например, при ожирении. Все виды ацидоза, в том числе лактат-ацидоз и кетоацидоз при алкоголизации, сахарном диабете, физическом переутомлении, способствуют обострению суставного синдрома при рецидивирующей и хронической подагре [31, 32].

Достаточно доказательств взаимосвязи подагры с метаболическим синдромом. Гиперурикемия играет определенную роль в развитии воспаления, гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний, адипогенеза и липогенеза, дисрегуляции инсулина и глюкозы, а также заболеваний печени [33]. Избыточное поступление

фруктозы с пищей приводит к стеатогепатозу, артериальной гипертензии, увеличению веса, нарушению толерантности к глюкозе и дислипидемии и является ключевым фактором биосинтеза урата. Аденозинмонофосфаткиназа (АМФК) является центральным регулятором процессов, которые, как правило, смягчают проявления метаболического синдрома. Гепатоциты, лейкоциты и другие клетки посредством метаболического контроля соотношения фруктозы и уратов через активацию АМФК, управляют ключевыми этапами прогрессирования метаболического синдрома. Ферменты гепатоцитов дезаминаза АМФ и фруктокиназа могут сместить гомеостаз в сторону прогрессирования метаболического синдрома. Предварительные данные свидетельствуют о том, что агенты, блокирующие внутриклеточный синтез урата, могут восстанавливать активность АМФК и способствовать поддержанию метаболического гомеостаза [34, 35]. Подагра и заболевания печени — это одновременно воспалительные и метаболические заболевания.

Патогенетические принципы лечения подагры в качестве «первой линии» терапии острого приступа артрита включают применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), колхицина и глюкокортикоидов (ГК) (уровень доказательности А). Применение нестероидных противовоспалительных препаратов должно учитывать индивидуальный риск повреждения почек, желудочно-кишечного кровотечения и при необходимости сопровождаться приёмом ингибиторов протонной помпы. Ибупрофен 800 мг 3–4 раза в день, индометацин или диклофенак в дозах до 200 мг в сутки — обычно применяемые препараты. Для успешного и безопасного применения НПВП необходимо помнить об их влиянии на желудочно-кишечный тракт и почки и необходимости тщательного контроля лабораторных параметров в связи с часто встречающимся жировым гепатозом и нефритом у больных с хронической тофусной подагрой [36].

Стандартный метод применения колхицина состоит в назначении 0,5 мг препарата каждый час, лечение проводят до наступления эффекта или развития побочных диспептических реакций: рвота, диарея, понос. В литературе последних лет поднимается вопрос о более осторожном назначении колхицина в стандартных дозах. Ранее распространенный алгоритм лечения колхицином до наступления диареи подвергается критике: при появлении любых первых нежелательных явлений на ЖКТ рекомендуется немедленная отмена препарата во избежание более серьезных эффектов. Чтобы негативный эффект колхицина не превысил его лечебный эффект, врачу не следует назначать колхицин пациенту, которого он видит впервые и без исследования функции почек (в частности, клиренса креатинина), особенно, если перед ним находится пожилой пациент. Хороший эффект применения глюкокортикоидов (ГК) при остром приступе известен давно, метод считается безопасным и показан при невозможности применения НПВП или колхицина из-за непереносимости препаратов, наличия почечной недостаточности, язвенного поражения ЖКТ. Переносятся препараты хорошо, частота побочных реакций в целом невелика, возможны

единичные случаи преходящей гипергликемии. Наряду с изолированным применением ГК был показан значительный терапевтический эффект сочетания ГКС с небольшими дозами колхицина, при этом по сравнению с индометацином побочных эффектов было значительно меньше [37].

Колхицин является широко используемым препаратом для лечения воспалительных заболеваний. В систематическом обзоре контролируемых клинических исследований почти пяти тысяч наблюдений представлен профиль побочных эффектов колхицина [38]. Показано, что колхицин увеличивает скорость развития диареи и желудочно-кишечных побочных явлений, но не увеличивает скорость развития почечных, печеночных, сенсорных, мышечных, инфекционных или гематологических побочных явлений или смерти [39].

Патогенез многих заболеваний человека был связан с избыточной продукцией активных форм кислорода, в частности супероксида и перекиси водорода, побочные продукты метаболизма, которые образуются в результате преждевременной реакции электронов с молекулярным кислородом прежде чем они достигнут комплекса IV дыхательной цепи. На сегодняшний день известно 32 генератора активных форм кислорода в клетках млекопитающих, 16 из которых находятся внутри митохондрий. Важно отметить, что хотя эти формы вредны при высоких их концентрациях, контролируемая и временная продукция пероксидов полезна клеткам. Глутатионилирование является временным ингибитором большинства метаболических путей, включая гликолиз, цикл Кребса, окислительное фосфорилирование, метаболизм аминокислот и жирных кислот, что приводит к смещению энергетических систем в сторону NADPH-продуцирующих путей и ингибированию продукции АФК [40]. Митохондриальные антиоксидантные системы гепатоцитов играют важную роль в прогрессировании воспалительных, дистрофических и метаболических заболеваний, таких как хроническая болезнь почек, сахарный диабет, подагра и неалкогольная жировая болезнь печени [41].

В клиническом исследовании 76 пациентов с различными формами неинфекционного воспаления (остеоартроз, фиброзит, ревматоидный артрит, подагра, флебит), боль в эпигастрии и диспепсия отмечались примерно в 31% случаев, гастроскопически были выявлены признаки эритемы (8 случаев), множественной эрозии (2 случая), гастрита (1 случай) и язвы двенадцатиперстной кишки (1 случай). Метаанализ научных данных показал, что глюкокортикоиды, НПВП, низкие дозы колхицина и канакинумаба эффективно лечат острую подагру. Доказательств для их ранжирования было недостаточно. Системный прием глюкокортикоидов оказался более безопасным, чем НПВП, а колхицин в более низких дозах оказался более безопасным, чем колхицин в более высоких дозах [42].

В исследовании P. Shekelle с соавт. (2017) уточняется, что имеются данные умеренного уровня доказательности, что уратснижающая терапия (Аллопуринол или фебуксостат) снижает долгосрочный риск развития острых приступов подагры через 1 год и более. Высокий уровень

доказательности показывает, что профилактика с ежедневным колхицином или НПВП снижает риск острых приступов подагры по крайней мере около 50% у пациентов, начинающих гипоурикемическую терапию, и умеренный уровень доказательности, что продолжительность профилактики должна быть больше, чем 8 недель. Более низкий уровень сывороточной мочевой кислоты снижает риск повторных острых приступов острого суставного синдрома при подагре [43]. Доказана роль мочегонных препаратов в параллельном формировании гиперурикемии и заболеваний мочевыделительной и пищеварительной систем, которые уменьшает проксимальную канальцевую реабсорбцию мочевой кислоты и обладают выраженной

гепатотоксичностью [44]. В научной литературе сообщается о развитии гранулематозного гепатита на фоне приёма аллопуринола [45, 46].

Таким образом, настоящий обзор продемонстрировал многоуровневые патогенетические взаимосвязи метаболизма пуриновых соединений и в частности, мочевой кислоты и ксантиноксидазы с органами мочевыделительной и пищеварительной систем в условиях нормального и повышенного содержания мочевой кислоты, а также их роль в формировании, прогрессировании подагры и заболеваний почек и желудочно-кишечного тракта, которые необходимо учитывать в терапевтических алгоритмах врачам общей врачебной практики и других специальностей.

Литература | References

- Xu L., Shi Y., Zhuang S. Recent advances on uric acid transporters. *Oncotarget*. 2017 Aug 10;8(59):100852-100862. doi: 10.18632/oncotarget.20135.
- Bhatnagar V., Richard E.L., Wu W. Analysis of ABCG2 and other urate transporters in uric acid homeostasis in chronic kidney disease: potential role of remote sensing and signaling. *Clin Kidney J*. 2016 Jun;9(3):444-53. doi: 10.1093/ckj/sfw010.
- Nigam S.K., Bhatnagar V. The systems biology of uric acid transporters: the role of remote sensing and signaling. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018 Jul;27(4):305-313. doi: 10.1097/MNH.0000000000000427.
- Li X., Yan Z., Tian J. Urate Transporter URAT1 in Hyperuricemia: New Insights from Hyperuricemic Models. *Ann Clin Lab Sci*. 2019 Ноябрь; 49 (6):756-762.
- Dong Y., Zhao T., Ai W. Novel urate transporter 1 (URAT1) inhibitors: a review of recent patent literature (2016-2019). *Expert Opin Ther Pat*. 2019 Nov;29(11):871-879. doi: 10.1080/13543776.2019.1676727.
- Chen M., Lu X., Lu C., Shen N. Soluble uric acid increases PDZK1 and ABCG2 expression in human intestinal cell lines via the TLR4-NLRP3 inflammasome and PI3K/Akt signaling pathway. *Arthritis Res Ther*. 2018 Feb 7;20(1):20. doi: 10.1186/s13075-018-1512-4.
- Fujita K., Ichida K. ABCG2 as a therapeutic target candidate for gout. *Expert Opin Ther Targets*. 2018 Feb;22(2):123-129. doi: 10.1080/14728222.2018.1420167.
- Toyoda Y., Mančíková A., Krylov V. Functional Characterization of Clinically-Relevant Rare Variants in ABCG2 Identified in a Gout and Hyperuricemia Cohort. *Cells*. 2019 Apr 18;8(4). pii: E363. doi: 10.3390/cells8040363.
- Tanaka M., Fukui M., Kuroda M. Pepsinogen I/II ratio is related to glucose, triacylglycerol, and uric acid levels. *Nutrition*. 2012. Apr;28(4):418-21. doi: 10.1016/j.nut.2011.09.006.
- Fujita K., Ichida K. ABCG2 as a therapeutic target candidate for gout. *Expert Opin Ther Targets*. 2018 Feb;22(2):123-129. doi: 10.1080/14728222.2018.1420167.
- Reginato A.M., Mount D.B., Yang I., Choi H.K. The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Oct;8(10):610-21. doi: 10.1038/nrrheum.2012.144.
- Boffetta P., Nordenvall C., Nyrén O., Ye W. A prospective study of gout and cancer. *Eur J. Cancer Prev*. 2009 Apr; 18(2):127-32. doi: 10.1097/CEJ.0b013e328313631a.
- Wang W., Xu D., Wang B. Increased Risk of Cancer in relation to Gout: A Review of Three Prospective Cohort Studies with 50,358 Subjects. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:680853. doi: 10.1155/2015/680853.
- Chuang J.P., Lee J.C., Leu T.H. Association of gout and colorectal cancer in Taiwan: a nationwide population-based cohort study. *BMJ Open*. 2019 Oct 9;9(10):e028892. doi: 10.1136/bmjopen-2019-028892.
- Liu X., Lv Q., Ren H. The altered gut microbiota of high-purine-induced hyperuricemic rats and its correlation with hyperuricemia. *PeerJ*. 2020 Mar 6;8:e8664. doi: 10.7717/peerj.8664.
- Pan L., Han P., Ma S. Abnormal metabolism of gut microbiota reveals the possible molecular mechanism of nephropathy induced by hyperuricemia. *Acta Pharm Sin B*. 2020 Feb;10(2):249-261. doi: 10.1016/j.apsb.2019.10.007.
- Guo Z., Zhang J., Wang Z. Intestinal Microbiota Distinguish Gout Patients from Healthy Humans. *Sci Rep*. 2016 Feb 8;6:20602. doi: 10.1038/srep20602.
- Wawro N., Amann U., Butt J. *Helicobacter pylori* Seropositivity: Prevalence, Associations, and the Impact on Incident Metabolic Diseases/Risk Factors in the Population-Based KORA Study. *Front Public Health*. 2019 Apr 24;7:96. doi: 10.3389/fpubh.2019.00096.
- Longo-Mbenza B., Nkondi Nsenga J., Vangu Ngoma D. Prevention of the metabolic syndrome insulin resistance and the atherosclerotic diseases in Africans infected by *Helicobacter pylori* infection and treated by antibiotics. *Int J Cardiol*. 2007 Oct 18;121(3):229-38. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.12.003.
- Herder C., Kannenberg J.M., Carstensen-Kirberg M. Serum levels of interleukin-22, cardiometabolic risk factors and incident type 2 diabetes: KORA F4/FF4 study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Jan 31;16(1):17. doi: 10.1186/s12933-017-0498-6.
- Guo Y., Li H., Liu Z. Impaired intestinal barrier function in a mouse model of hyperuricemia. *Mol Med Rep*. 2019 Oct;20(4):3292-3300. doi: 10.3892/mmr.2019.10586.
- Zhao J., Shi P., Sun Y., Sun J. DHA protects against experimental colitis in IL-10-deficient mice associated with the modulation of intestinal epithelial barrier function. *Br J Nutr*. 2015 Jul;114(2):181-8. doi: 10.1017/S0007114515001294.
- Weimei Su, Bin Zhou, Guangming Qin. Association with nutritional and metabolic status in healthy people Low PG I/II ratio as a marker of atrophic gastritis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May; 97(20): e10820. doi: 10.1097/MD.00000000000010820.
- Lazebnik L.B., Alekseenko S.A., Lyalyukova E.A. et al. Recommendations for the management of primary patients with symptoms of dyspepsia. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2018;5(153): 4-18. (In Russ.)

- Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А. и соавт. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;5(153):4-18.
25. Eun Bae S., Hoon Lee J., Soo Park Y. Decrease of serum total ghrelin in extensive atrophic gastritis: comparison with pepsinogens in histological reference. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(2):137-44. doi: 10.3109/00365521.2015.1083049.
 26. Cho J., Dalbeth N., Petrov M.S. Bidirectional relationship between gout and diabetes mellitus in individuals after acute pancreatitis: a nationwide cohort study. *J. Rheumatol*. 2019; 15. pii: jrheum.190487. doi: 10.3899/jrheum.190487.
 27. Gold-Smith F.D., Chand S.K., Petrov M.S. Post-pancreatitis diabetes mellitus: towards understanding the role of gastrointestinal motility. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018 Dec;64(4):363-375. doi: 10.23736/S1121-421X.18.02507-2.
 28. Lin K.C., Lin H.Y., Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J Reumatol*. 2000; 27 (6):1501-5.
 29. Min H.K., Kim H.R. Does normouricemic status in acute gouty arthritis really reflect a normal status? Consider confounders of serum levels of urate. *Korean J Intern Med*. 2020 Jan;35(1):62-64. doi: 10.3904/kjim.2019.423.
 30. Han J., Song X., Lu S. Adolescent Hyperuricemia with Lipid Storage Myopathy: A Clinical Study. *Med Sci Monit*. 2019 Nov 30;25:9103-9111. doi: 10.12659/MSM.918841.
 31. Thomas Bardin, Pascal Richette. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017; 15: 123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9PMCID: PMC5494879 PMID: 28669352.
 32. Sellin LI, Kielstein JT, de Groot K. Hyperuricemia — more than gout: Impact on cardiovascular risk and renal insufficiency. *Z Rheumatol*. 2015 May;74(4):322-8. doi: 10.1007/s00393-014-1481-1.
 33. Major T.J., Dalbeth N., Stahl E.A., Merriman T.R. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Jun;14(6):341-353. doi: 10.1038/s41584-018-0004-x.
 34. Thottam G.E., Krasnokutsky S., Pillinger M.H. Gout and Metabolic Syndrome: a Tangled Web. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Aug 26;19(10):60. doi: 10.1007/s11926-017-0688-y.
 35. Konyshko N.A., Konyshko G.S. A systematic review of the molecular mechanisms of regulation of uric acid metabolism in the human intestine. *Modern rheumatology*. 2023;17(5):118-122. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-118-122.
Конышко Н.А., Конышко Г.С. Систематический обзор молекулярных механизмов регуляции метаболизма мочевой кислоты в кишечнике человека. *Современная ревматология*. 2023;17(5):118-122. doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-118-122.
 36. Richette P. et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2016; 0:1–14 doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
 37. Nasonova V.A., Barskova V.G. Early diagnostic and treatment of gout — is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. *Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(1):5-7. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2004-1374.
Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(1):5-7. doi: 10.14412/1995-4484-2004-1374.
 38. Stewart S., Yang KCK., Atkins K. Adverse events during oral colchicine use: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2020 Feb 13;22(1):28. doi: 10.1186/s13075-020-2120-7.
 39. Abbott C.E., Xu R., Sigal S.H. Colchicine-Induced Hepatotoxicity. *ACG Case Rep J*. 2017; 4:e120. Epub 2017 Nov 22. doi: 10.14309 / crj.2017.120
 40. Mailloux R.J. Protein S-glutathionylation reactions as a global inhibitor of cell metabolism for the desensitization of hydrogen peroxide signals. *Redox Biol*. 2020 Mar 7; 32:101472. doi: 10.1016/j.redox.2020.101472.
 41. Yan J., Jiang J., He L. Mitochondrial superoxide/hydrogen peroxide: An emerging therapeutic target for metabolic diseases. *Free Radic Biol Med*. 2020 Mar 8;152:33-42. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.029.
 42. Wechalekar M.D., Vinik O., Moi J.H. The efficacy and safety of treatments for acute gout: results from a series of systematic literature reviews including Cochrane reviews on intraarticular glucocorticoids, colchicine, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and interleukin-1 inhibitors. *J. Rheumatol Suppl*. 2014; 92:15-25. doi: 10.3899/jrheum.140458.
 43. Shekelle P.G., Newberry S.J., FitzGerald J.D. Management of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017 Jan 3;166(1):37-51. doi: 10.7326/M16-0461.
 44. Zhang MY1, Niu JQ1, Wen XY1, Jin QL Liver failure associated with benzbromarone: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases*. 2019 Jul 6;7(13): 1717-1725. doi: 10.12998/wjcc.v7.i13.1717.
 45. Iqbal U., Siddiqui H.U., Anwar H., Chaudhary A., Quadri A.A. Allopurinol-Induced Granulomatous Hepatitis: A Case Report and Review of Literature. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2017 Sep 8;5(3):2324709617728302. doi: 10.1177/2324709617728302.
 46. Chawla S.K., Patel H.D., Parrino G.R., Soterakis J., Lopresti P.A., D'Angelo W.A. Allopurinol hepatotoxicity. Case report and literature review. *Arthritis Rheum*. 1977 Nov-Dec;20(8):1546-9. doi: 10.1002/art.1780200817.