

# Нарушения пуринового обмена: диагностика и терапия (клиническая лекция)

В.В. Борисов<sup>✉</sup>, Е.В. Ставровская

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>✉</sup>vvb56@yandex.ru

## Аннотация

В статье в виде клинической лекции представлены данные о значимости нарушений пуринового обмена в патогенезе ряда распространенных внутренних болезней и уратного нефролитиаза, их распространенности и значении в современной врачебной практике. На основе наиболее современных данных о патогенезе нарушений пуринового обмена обоснованы их диагностика и терапия ингибиторами ксантиноксидазы, особенности лечения аллопуринолом и преимущества наиболее современного препарата фебуксостат С позиций уролога отмечена тесная патогенетическая связь нарушений обмена пуринов с развитием уратного нефролитиаза, обоснованы диетотерапия и его лекарственное лечение, включая коррекцию гиперурикемии ингибиторами ксантиноксидазы.

**Ключевые слова:** пуриновый обмен, мочевая кислота, ингибиторы ксантиноксидазы, подагра, уратный нефролитиаз.

**Для цитирования:** Борисов В.В., Ставровская Е.В. Нарушения пуринового обмена: диагностика и терапия (клиническая лекция). Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 134–138. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190675

Lecture

## Purine metabolism disorders: diagnosis and treatment (clinical lecture)

Vladimir V. Borisov<sup>✉</sup>, Ekaterina V. Stavrovskaja

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>✉</sup>vvb56@yandex.ru

## Abstract

In a form of a clinical lecture the article presents data on significance of purine metabolism disorders in pathogenesis of some frequent internal diseases and uric acid nephrolithiasis, their incidence and meaning in modern medical practice. On the basis of most modern data on pathogenesis of purine metabolism disorders its diagnosis and treatment with xanthine oxidase inhibitors, aspects of allopurinol treatment and advantages of the most modern medication febuxostat are described. From urologist point of view a tight pathogenic association of purine metabolism disorders with development of uric acid nephrolithiasis, diet therapy and medical treatment are rationalized including hyperuricemia correction with xanthine oxidase inhibitors.

**Key words:** purine metabolism, uric acid, xanthine oxidase inhibitors, gout, uric acid nephrolithiasis.

**For citation:** Borisov V.V., Stavrovskaja E.V. Purine metabolism disorders: diagnosis and treatment (clinical lecture). Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 134–138. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190675

Фридрих Энгельс в своем произведении «Анти-Дюринг» писал: «Жизнь есть форма существования белковых тел, трансформация которых поддерживает их существование или приводит к их гибели». Если первую половину этого определения, как правило, цитируют повсеместно, вторую – как правило, забывают. Нарушения пуринового обмена, являющиеся основой возникновения и прогрессирования ряда заболеваний, появляются в результате нарушений метаболизма (трансформации) белков в организме. Один из самых известных американских химиков, дважды лауреат Нобелевской премии (1954, 1962 гг.) Лайнус Полинг (1901–1994 гг.) писал: «Здоровым организмом можно считать только тот, у которого все ферментные системы находятся в хорошо сбалансированном виде. Наступит время, когда врач будет лечить не язву, артрит или геморрой (что является лишь следствием), а первопричину – дефицит микроэлементов...». К нему можно лишь добавить недостаток витаминов, антиоксидантов и непосредственно связанные с ним нарушения деятельности ферментных систем, обеспечивающих процессы гомеостаза.

Распространенность нарушений обмена мочевой кислоты (МК) в популяции – гиперурикемия – регистрируется у 6–12% населения (во Франции – 17%), гиперурикозурия – у 19% [1]. Частота подагры четко не определена – 0,06–1,0% (не менее 1–4% взрослых мужчин), частота подагрического артрита колеблется от 5 до 50 на 1 тыс. мужчин. От подагры в России страдают около 1,5% населения. Принято считать эту болезнь чисто мужской, хотя данное утверждение не совсем справедливо. Действительно, мужчины болеют в 4 раза чаще женщин, но и они не защищены от этой болезни. За последние 20 лет число заболевших среди женщин удвоилось.

Гиперурикемия может быть ассоциирована с артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией, сахарным диабе-

том 2-го типа, инсулинорезистентностью, ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями [2–5].

Веками подагру воспринимали как аристократическую болезнь, вызванную злоупотреблением алкоголем и избыточно богатой диетой. Но ученые из Ноттингемского университета в Великобритании сделали предположение о том, что этот недуг может иметь наследственное происхождение. Подагра встречается значительно чаще у тех, в чьих семьях уже наблюдалось это заболевание. Так, если отец или мать болели подагрой, то у детей опасность стать жертвой этого недуга в два раза выше, а если от подагры страдает один из близнецов, то риск заболевания второго увеличивается в 8 раз.

Подагра – хроническое заболевание, связанное с нарушением обмена МК. Соли МК, как правило, повреждают почки и суставы. Это одно из самых распространенных суставных заболеваний у пожилых. Наши учителя говорили: если при ревматизме боль, будто суставы зажаты в тиски, то для определения интенсивности боли при подагре достаточно представить, что эти тиски зажимают еще на один оборот. Считается, что подагра – одна из первых болезней, описанных в медицине. В Европе ее называли «болезнью аристократов», в России – «отложением солей».

МК, конечный продукт пуринового обмена, находится в крови в виде мононатриевого урата, смешанный уратный пул в организме ~1000 мг (синтез de novo ~600 мг, поступление с пищей ~400 мг), уриколилизис в кишечнике составляет 1/3 (200 мг/сут), а его экскреция с мочой (урикозурия) – 2/3 (400–600 мг/сут). В норме процессы образования и выведения МК между собой уравновешены. Нормальный уровень МК сыворотки крови составляет 2,5–6,5 мг/дл (в среднем 4,0 мг/дл): у мужчин – менее 420 мкмоль/л (менее 7 мг/дл), у женщин – менее 360 мкмоль/л (менее 6 мг/дл) – 1 мг/дл равен 59,48 мкмоль/л. Согласно рекомендации Европей-

ской антиревматической лиги по диагностике подагры (2006 г.) предполагается считать гиперурикемией уровень МК > 360 мкмоль (6 мг/дл) – концентрация, при которой ураты не растворяются в жидкостных структурах человеческого организма [6]. Гиперурикемию в популяции диагностируют при уровне МК сыворотки крови выше 416 мкмоль/л (7,0 мг/дл). Подагра, как болезненная разновидность артритов, плохо поддающаяся лечению, наблюдается у каждого 40-го россиянина, что составляет в целом по стране приблизительно от 0,4 до 3,2 млн человек. Как выяснили исследователи из Университета Дьюка в Северной Каролине, подагра увеличивает риск смерти от инфаркта миокарда или мозгового инсульта на 15%. Она связана и с повышенным риском заболеваний почек, сахарного диабета. Страдающие подагрой в 2 раза чаще умирали от сердечной недостаточности, что связывают с наличием хронического воспаления в организме.

На протяжении нескольких веков ученые полагали, что подагра вызывается именно неправильным питанием. Есть расхожее мнение: «подагра – это образ жизни». Если пациент злоупотребляет алкоголем, мясными деликатесами, мало спит, подвержен постоянным стрессам, это может спровоцировать начало болезни. Ведь именно в мясных продуктах, морепродуктах, алкоголе (особенно в пиве и в вине), в коже домашней птицы содержится много пуринов. Пурины – природные азотистые соединения, которые в организме превращаются в МК.

Однако неправильное питание не является единственной причиной подагры. К факторам риска относят наследственную предрасположенность, сахарный диабет, АГ, ожирение. Исследователи из Университета Отаго в Новой Зеландии (<https://www.medikforum.ru>) опровергли этот древний миф, доказав, что в большинстве случаев виновником этой болезни являются генетические аномалии. Они даже сделали смелый вывод о том, что эта болезненная разновидность артрита не имеет отношения к употребляемой пище – если человек в избытке регулярно употребляет слишком много пива, вина и красного мяса, то риск развития у него подагры вырастает всего на 1%. В большинстве случаев подагра развивается при наличии генетических особенностей организма. Такие выводы они сделали на основе изучения лабораторных данных 16 760 взрослых европейского происхождения, проживавших в США.

Ураты – соли МК, образующейся при расщеплении пуринов. Кроме того, что они синтезируются организмом в процессах метаболизма, содержатся во множестве продуктов питания, больше всего в печени, макрели и пиве. При гиперурикемии возникает угроза развития подагры. Исследователи полагают, что генетические особенности определяют 23% объема образующихся в организме уратов, а влияние питания относительно. Генетические расстройства обуславливают нарушения активности основных ферментов, ответственных за их обмен. Дефекты в их структуре и деятельности могут приводить к потере их чувствительности, к торможению их активности по типу обратной связи при накоплении пуриновых нуклеотидов. Оно, в свою очередь, ведет к избыточному синтезу и накоплению МК. Если это происходит преимущественно в соединительнотканых структурах, возникает первичная подагра – дефект ферментов, участвующих в синтезе МК и механизмах ее экскреции почками.

Другим возможным механизмом накопления МК в организме могут стать ферментные расстройства в почечных канальцах с неспособностью выделять ее избыток. Гиперурикемия, как паранеопластический процесс и как нежелательное следствие химиотерапии, кроме того, может возникать в результате массивной гибели опухолевых клеток с высвобождением нуклеиновых кислот и повышенным образованием пуринов. Осложнением некоторых заболеваний, последствием отравления лекарствами, свинцом является вторичная подагра. Жалобы больных начи-

наются в тот момент, когда концентрация МК в крови превышает все нормы, достигает критического уровня и ее кристаллы начинают оседать в полости сустава, в почках, образуя там своеобразное «депо», место накопления.

Нельзя забывать и о том, что при развитии болезни и наличии конкретного патогенетического фактора страдают именно та система и те органы, которые в меньшей степени обеспечены конгенитальным запасом прочности [7]. Так, токсическое воздействие МК на почечные клубочки способно их повреждать, а иммунное воспаление почечного интерстиция вокруг кристаллов моноурата натрия может стать причиной сморщивания почек, АГ и пролиферативных изменений почечного интерстиция, сморщивания почек с развитием хронической почечной недостаточности (подагрические почки). Вариант поражения и течение болезненного процесса при нарушениях пуринового обмена определяются генетическими особенностями организма.

Выделение избыточных количеств малорастворимой МК с мочой (гиперурикозурия) может лежать в основе образования уратных камней почек, их воспаления, вести не только к интерстициальному нефриту, но и пиелонефриту со всеми осложнениями. Избыток животного белка, употребляемый бесконтрольно и одновременно, особенно в сочетании с алкоголем, может приводить к пуриновому кризу – генерализованной массивной обтурации почечных канальцев кристаллами МК и ее солями с развитием острой почечной недостаточности.

Транспортерами уратов являются белки – переносчики МК: URAT1 – органический анионный транспортер (SLC22A семьи) – находится в апикальной мембране проксимальных канальцев. У японцев с идиопатической гипоурикемией (в плазме Ас. Уг. менее 1 мг/дл) найдены мутации данного транспортера. Белки OAT1 (SLC22A8) и OAT3 (SLC22A8) способствуют выведению уратов с мочой. OAT4 (SLC22A11) участвует в процессах реабсорбции уратов, его активность зависит от мочегонных препаратов (в частности, от гидрохлоротиазида) [6, 8].

Лабораторными критериями нарушения обмена МК традиционно являются гиперурикемия – МК сыворотки крови более 300 мкмоль/л (6 мг/дл) – и гиперурикозурия – экскреция МК более 800 мг/сут (4,8 ммоль/сут). Если причины, лежащие в основе нарушения обмена МК, не ликвидируются, происходит ее дальнейшее избыточное накопление в организме до 5000–10 000 мг, затем и до 30 000 мг и более вместо нормального уровня, ориентировочно равного 1000 мг. Как мы отмечали, среди причин гиперурикемии не только увеличенный биосинтез МК, но и почечные механизмы (изменение реабсорбции, снижение секреции и потеря функционирующей почечной массы).

Генетически обусловленными ферментативными дефектами, приводящими к гиперпродукции пуринов, являются дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (синдром Леша–Нихена), повышение активности фосфорибозилпирофосфат-синтетазы, дефицит глюкозо-6-фосфатазы (гликогенез 1-го типа – синдром Гирке) и нарушения обмена аминокислот (цистинурия, синдром Менкеса – «болезнь кленового сиропа») и др. Частота нарушений пуринового обмена у лиц с отягощенным семейным анамнезом (119 молодых пробандов из 41 семьи) составляет 39,5%. Высокий риск развития уратной нефропатии (55,3%) имеют лица (чаще мужчины 5:1) с наследственным нарушением пуринового обмена, особенно по материнской и отцовской линиям одновременно [9].

Другие – в большей степени экзогенные – причины, вызывающие гиперурикемию и/или гиперурикозурию, – это социально-экономические факторы: отягощенный наследственный анамнез, профессиональные вредности (свинаец, кадмий), прием лекарственных препаратов, заболевания, сопровождающиеся нарушением обмена МК, а также особенности образа жизни, а именно – религиозные, семейные

традиции питания, изменение массы тела (в первую очередь ожирение), злоупотребление алкоголем (в том числе и пивом), регулярное употребление сладких безалкогольных напитков, избыточное увлечение посещением сауны или бани, частый неоправданный прием симптоматических лекарственных средств (мочегонные, анальгетики).

Причинами гиперурикемии при заболеваниях почек являются нарушение почечной элиминации МК при хронической почечной недостаточности, при поликистозной болезни почек, «анальгетическая» нефропатия как паранеопластическое проявление почечноклеточного рака, мочекаменная болезнь (МКБ). Причинами гиперурикемии могут быть не только онкологические, но и гематологические заболевания – полицитемия (болезнь Вакеза), в том числе вторичная (адаптационная) при легочной недостаточности, парапротеинемические гемобластозы (множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема; лимфомы и др.), злокачественные опухоли, хронические гемолитические анемии, пернициозная анемия и др.

Могут иметь значение псориаз (как результат ускоренного обновления эпидермальных клеток), саркоидоз, гипотиреоз, метаболический синдром (в том числе и обусловленный возрастным дефицитом андрогенов у мужчин), ожирение (абдоминальный и ягодично-бедренный типы), алкоголизм, а также АГ.

Лекарственно-индуцированная гиперурикемия может быть следствием приема тиазидных и петлевых диуретиков, низких доз ацетилсалициловой кислоты, нестероидных противовоспалительных препаратов (большие дозы могут вызывать анальгетическое поражение почек), цитостатиков, в том числе циклоспорина,  $\beta$ -адреноблокаторов, избытка витамина  $B_{12}$ , этамбутола и рифампицина, широко применяемых фтизиатрами, антикоагулянтов, а также результатом злоупотребления кофеином. При назначении тиазидных диуретиков в группы риска развития суставной подагры входят лица с абдоминальным ожирением, метаболическим синдромом, стойким снижением скорости клубочковой фильтрации вследствие хронической болезни почек, а также женщины в менопаузе и постменопаузе. Однако потребность в противоподагрической терапии снижается (примерно в 2 раза) при дозе гидрохлортиазида менее 25 мг/сут.

Повышенное образование МК может быть следствием и наследственных ферментных дефектов, и болезней, ведущих к гиперпродукции пуринов и повышению белкового катаболизма (алкоголизм, гипоксия, чрезмерные физические нагрузки), и, как мы только что указали, приема лекарственных средств. Снижение почечного клиренса уратов могут вызывать врожденные дефекты канальцевых функций, болезни, ведущие к снижению клиренса уратов (почечная недостаточность, гиперпаратиреоз, синдром Барттера, эклампсия, дегидратация, ацидоз и пр.), а также нерациональное питание и прием лекарств. Патологическими проявлениями повышенного пула МК являются суставной синдром (подагра), АГ, метаболический синдром, поражение почек («подагрические почки»), кристаллизация уратов в тканях, атопия («артритизм»), уратный нефролитиаз.

Общеизвестно, что подагра – хроническое заболевание, для которого характерны атаки острого артрита с кристаллами моноурата натрия в синовиальной жидкости, развитие подагрических узелков (тофусов) преимущественно в области суставов, повышение уровня МК в сыворотке крови и поражение почек. Частота подагрического артрита в зависимости от уровня МК в сыворотке крови здоровых составляет максимально 4,9% при 9,0 мг/дл (535 мкмоль/л), при 7,0–8,9 мг/дл – 0,5%, а при значениях ниже 7,0 мг/дл она всего 0,1%. При превышении уровня МК в сыворотке крови более 360 мкмоль/л отмечают рост частоты развития подагры 4-кратный у мужчин и 17-кратный – у женщин.

Патогномоничными для подагры являются два основных симптома: острые подагрические приступы (рецидивирую-

щие атаки острого артрита) и образование тофусов (депозитов кристаллов моноурата натрия) в тканях (подкожных, внутрикостных, почечных). Диагноз подагры достоверен при обнаружении кристаллов урата в суставной жидкости и при исключении инфекции. Подагра имеет свои эпидемиологические закономерности. Ей страдают преимущественно мужчины 40–50 лет (соотношение м/ж 7:1; 9:1). Женщины чаще заболевают в постменопаузальный период в связи с прекращением урикозурического действия эстрогенов. Интересно, что еще в IV в. до н.э. в своем труде «О вине и пьянстве» Сенека писал: «...подагрой часто заболевают и женщины, соперничающие с мужчинами в приверженности излишествам... женщины и полуночничают, и пьют столько же...». Сегодня в связи с увеличением продолжительности жизни, алкоголизацией и переяданием, гиподинамией отмечается значительное увеличение случаев заболевания подагрой, в том числе у женщин. Имеет значение и бесконтрольное применение диуретиков для лечения АГ, а у женщин – для снижения массы тела. У подростков и молодых людей подагра развивается крайне редко [10].

Патологические проявления расстройств обмена пуринов полиморфны. Существенное пагубное влияние на него может оказывать сопутствующий алкоголизм (80–90%). Поражение почек при подагре усугубляют АГ (70%), гиперлипидемия (60%), метаболический синдром (68%). Нарушения углеводного обмена (20%), кроме метаболического синдрома, бывают непосредственно обусловлены и дефицитом метаболизма пуринов. Выработку собственного инсулина  $\beta$ -клетками pancreas способны блокировать эндогенный аллоксан, образующийся при этом в организме. Развивающиеся диабетический гломерулосклероз, АГ, артериосклероз ускоряют развитие и прогрессирование почечной недостаточности у больных подагрой.

Степень нарушений обмена пуринов характеризует прежде всего уровень МК и ее солей в сыворотке крови (гиперурикемия). Общепринято, что у жителей Европы содержание урата натрия в сыворотке крови в норме при 37°C составляет 2–6 мг%. При гиперурикемии в тканевой жидкости мягких тканей, особенно в суставах или вокруг них и в моче образуются отложения уратов (тофусы). Фагоцитоз скопленных кристаллов полиморфно-ядерными лейкоцитами в суставной щели могут вызывать острый подагрический артрит. Его переход в хронический приводит к деформации, постоянной мучительной суставной боли, ограничению подвижности и трофическим расстройствам.

Игольчатые кристаллы урата натрия обладают отрицательным двойным лучепреломлением в поляризационном микроскопе. При этом в синовиальной и суставной жидкостях бывают видны полиморфно-ядерные лейкоциты, содержащие желтые кристаллы с ориентацией длинной оси в направлении поляризованного света и окрашенные в голубой цвет при перпендикулярной ориентации. Кристаллы пирофосфата кальция, имеющие также двойное лучепреломление, могут быть обнаружены в синовиальной жидкости (псевдоподагра).

За последние годы в мире регистрируется неуклонный рост заболеваемости МКБ. Так, в Российской Федерации за период с 2002 по 2014 г. был отмечен прирост числа пациентов на +34,5%, с 629 453 до 846 570 человек. В среднем по РФ в 2014 г. число пациентов с МКБ на 100 тыс. населения составило 578,8, тогда как в 2002 г. оно равнялось 440,5 (+31,4%). Это относится и к больным с уратным нефролитиазом, развивающимся вследствие нарушений пуринового обмена. Они составляют около 18%. Значительное число и рост частоты МКБ ложатся тяжким бременем как на пациентов и их семьи, так и на государство в целом [11].

Нарушения пуринового обмена, кроме того, могут проявляться уратным нефролитиазом. Он относится к формам заболевания, при которых возможно медикаментозное растворение камней, эффективны меры профилакти-

ки и метафилактики камнеобразования. Поэтому урологи, нефрологи, терапевты, эндокринологи в лечении этих пациентов должны иметь своей целью не только избавление пациента от камня, но и рекомендовать наиболее эффективные методы лечения, снижающие частоту рецидивов при МКБ. Тем не менее метафилактика МКБ не всегда является эффективной, более того, не всегда удается диагностировать у пациента те или иные характерные литогенные нарушения метаболизма пуринов.

При экзогенно-алиментарных причинах гиперурикемии и гиперурикозурии одним из основных и неотъемлемых методов снижения риска камнеобразования является рациональное питание. Так, в рекомендациях Американской и Европейской ассоциаций урологов по ведению пациентов с МКБ указано, что специалист непременно должен учитывать особенности стереотипа питания каждого больного. В США давно отметили изменение качества и количества пищи, принимаемой больными МКБ, а также их вкусовых предпочтений. Взаимосвязь питания и МКБ была доказана давно, но объективных инструментов, которые оценивали бы эту взаимосвязь, до недавнего времени практически не было. В настоящее время с помощью исследования химического состава мочевого камня после его самостоятельного отхождения или удаления, а также биохимического исследования крови и мочи, уточнения стереотипа питания пациента можно предполагать возможные причины камнеобразования и путем их коррекции снижать вероятность его рецидива. Одним из наиболее эффективных и распространенных методов оценки стереотипа питания является опрос пациентов с помощью анкетирования.

Для изучения взаимосвязи стереотипа питания и МКБ сотрудниками Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина была разработана Анкета оценки стереотипа питания (АСП). Этот опросник находится в свободном доступе в сети Интернет на сайте [www.nethealth.ru](http://www.nethealth.ru) в разделе «Тестирования». Его основная часть содержит вопросы, касающиеся преимущественного употребления той или иной группы пищевых продуктов. Все продукты питания, наиболее часто реализуемые и употребляемые на территории нашей страны, объединены в подгруппы согласно их торговой классификации. По завершении анкетирования электронная система способна для каждого пациента рассчитать количество употребляемых в сутки питательных веществ. Нормы потребления каждого продукта рассчитаны на 1 кг массы тела больного и вычисляются автоматически при заполнении пациентом графы «масса тела». Полученные данные сравнивают со среднесуточной нормой их потребления для среднестатистического человека. При выявлении отклонений от нормы по одному или нескольким параметрам специалист может сделать вывод о необходимых изменениях в стереотипе питания больного, т.е. определить индивидуальные нормы потребления элементов питания для каждого. Таким образом, в зависимости от полученных данных появляется возможность не только оценить пищевые предпочтения человека, но и внести соответствующие коррективы с целью метафилактики нефролитиаза.

Электронная версия АСП помогает оценить особенности питания не только у больных МКБ, но и у лиц, страдающих другими заболеваниями. Заключение по результатам анкетирования позволяет подробно объяснить пациенту, употребление каких именно продуктов ему стоит ограничить, а каких, напротив, увеличить. С помощью АСП возможно и проведение контроля за соблюдением пациентом диетических рекомендаций [12].

В Германии подагра является одним из наиболее распространенных заболеваний из группы связанных с питанием. До 30% мужчин и до 6% женщин имеют повышенное содержание МК в крови, поэтому часть из них рано или поздно заболевают подагрой. У больных гиперурике-

мией и уратным нефролитиазом применяют диетотерапию, направленную на уменьшение употребления белка, продуктов, в избытке содержащих пурины и соли калия, обильное питье до 2,5 и даже 3 л/сут (при отсутствии противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы). Количество потребляемой жидкости увеличивают на 30%, равномерно распределяя ее на дневное время суток. Рекомендуют ограничивать вплоть до исключения красное мясо, субпродукты, жирную рыбу, копчености, соленья, грибы, щавель, сельдерей, перец, бобовые, шоколад, исключить крепкие спиртные напитки, красное вино, пиво, крепкий чай и кофе. Количество соли уменьшают до 6–8 г в день. Желательно употреблять молоко и молочные продукты, фрукты и ягоды, овощи, вегетарианские супы, подсушенный хлеб, щелочные минеральные воды.

Нарушения пуринового обмена бывают обусловлены усилением синтеза МК – экзогенным (алиментарным) и эндогенным – как следствие нарушенного метаболизма. В основе клинических проявлений нарушений пуринового обмена лежат повышенный синтез, избыточное накопление и расстройство элиминации МК и ее солей в организме. Именно это требует обязательной коррекции уровня МК путем применения ингибиторов ксантиноксидазы. Во внутренней медицине, бесспорно, ведущее место занимает подагра. В лечении подагры еще с середины XX в. нашел широкое применение аллопуринол – химическое соединение, структурно подобное гипоксантину, являющееся эффективным ингибитором ксантиноксидазы. Его применение приводит к накоплению гипоксантина и ксантина, которые лучше растворимы в воде (почти в 10 раз) и выводятся легче, чем МК. Будучи структурным аналогом гипоксантина, он ингибирует ксантиноксидазу, превращающую гипоксантин в ксантин и ксантин в МК. Он, подобно гипоксантину, окисляется в гидроксипуринол, но при этом остается прочно связанным с активным центром фермента, вызывая его инактивацию. Кроме того, будучи псевдосубстратом, аллопуринол может превращаться в нуклеотид по «запасному» пути и вызывать торможение синтеза пуринов *de novo*. Именно это снижает уровень МК и ее солей в жидких средах организма и моче, что способствует растворению имеющихся уратных отложений, предотвращая их дальнейшее образование в тканях. Показаниями к назначению аллопуринола при условии выявления гиперурикемии являются лечение и профилактика подагры и гиперурикемии различного генеза (в том числе в сочетании с уратной нефропатией и уратным нефролитиазом), повышенное образование уратов вследствие ферментных нарушений и уратные и уратно-оксалатно-кальциевые почечные камни при наличии гиперурикозурии.

Несмотря на известную эффективность и широкие возможности дозирования, побочные явления при приеме аллопуринола, к сожалению, достаточно многочисленны. Его относительно низкие дозировки имеют сравнительно небольшую эффективность, а достаточно высокие дают выраженные нежелательные побочные эффекты. Со стороны центральной и периферической нервной системы это слабость, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, атаксия, сонливость, вплоть до депрессии, комы, парезов, парестезий, судорог, невропатии, нарушений зрения. Пищеварительная система реагирует диспепсией (тошнота, рвота, диарея), нарушениями функции печени (транзиторное повышение активности трансаминаз сыворотки крови), реже могут возникать гепатит, стоматит, стеаторея. Со стороны мочевой системы возможен интерстициальный нефрит.

Более современным и менее токсичным ингибитором ксантиноксидазы является фебуксостат (Аденурик) – лекарственное средство, также эффективно подавляющее образование МК. МК, как мы уже отмечали, конечный продукт метаболизма пуринов, образуется при трансформации гипоксантин – ксантин – МК. Ксантиноксидаза –

катализатор обоих этапов этой реакции. Фебуксостат является производным 2-арилтиазола, его значительное преимущество в том, что он уменьшает урикемию путем селективного подавления активности ксантиноксидазы, не только окисленной, но и восстановленной. Фебуксостат – мощный и, в отличие от аллопуринола, селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы, его константа угнетения *in vitro* составляет менее 1 нМ. Он в значительной степени подавляет активность обеих форм ксантиноксидазы. Важно учитывать, что, эффективно уменьшая урикемию, в терапевтических концентрациях фебуксостат не влияет на активность других ферментов, участвующих в метаболизме пуринов или пиримидинов (гуаниндезаминаза, оротидин-монофосфат-декарбоксилаза, пуриноклеозидфосфориллаза). Наиболее частыми побочными реакциями этого препарата в клинических исследованиях и в процессе постмаркетингового надзора были проявления подагры, значительно реже – нарушения функции печени, диарея, тошнота, головная боль, сыпь и отеки. Со стороны почек и мочевых путей нечасто наблюдали почечную недостаточность, гематурию, поллакиурию, протеинурию, редко – тубулоинтерстициальный нефрит. Эти обстоятельства позволяют рекомендовать широкое применение фебуксостата у больных подагрой и при других заболеваниях, сопровождающихся гиперурикемией и другими расстройствами пуринового обмена.

Поскольку проявления гиперурикемии могут быть следствием и повышенной экскреции МК, бывает необходимо дополнительное назначение средств, способствующих усилению выведения уратов с мочой (урикозурические препараты). И, наконец, поскольку возможны нарушения кристаллизации МК в моче (уратный нефролитиаз), необходимо ощелачивание мочи путем назначения цитратов. Сегодня исследования биохимиков, физиологов и урологов позволили создать четкие предпосылки для понимания процесса литогенеза при уратном нефролитиазе. В водных растворах МК (протонированная форма урата) в 17 раз менее растворима, чем ее натриевая соль. Моча при pH=5 становится насыщенной уратами при концентрации 15 мг%. Поскольку pH мочи у здоровых в норме ниже pH МК (5,75), ураты в моче представлены в основном МК. Если pH мочи достигает 7, то в ней может раствориться 150–200 мг уратов на 100 мл. МК становится основной формой кристаллических уратов при pH мочи ниже 5,75. Такое значение pH характерно для дистальных почечных канальцев и собирательных трубочек. Если кристаллы этого конечного продукта катаболизма пуринов образуются в системе выведения мочи, т.е. в зоне, проксимальной от области закисления мочи, это будут кристаллы урата натрия; в самой же области закисления окажутся кристаллы МК. Поэтому большинство уратных камней, образующихся в мочевыводящих путях, состоят из малорастворимой кето-формы МК. Интенсивность их образования можно в значительной мере уменьшить, смещая pH мочи в щелочном направлении (при этом будут доминировать более растворимая форма – урат натрия и енольная форма МК). Коррекция урикемии ингибиторами ксантиноксидазы в сочетании с длительным приемом ощелачивающих средств, к которым относят цитраты, при pH мочи 6,2–6,8 может обеспечить переход МК в растворимую енольную форму и усиление об-

разования урата натрия, может обеспечить растворение уратных конкрементов.

В завершение этой клинической лекции авторы хотели бы подчеркнуть, что именно знания патогенеза нарушенного пуринового обмена и их постоянное совершенствование, создание новых лекарственных препаратов являются основой дальнейших успехов в терапии и профилактике целого ряда распространенных заболеваний.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

#### Литература/References

1. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Лебедева М.В. и др. Уратная нефропатия – от «бессимптомной» гиперурикозурии до хронического гемодиализа. *Нефрология*. 1997; 3 (1): 7–10. [Mukhin N.A., Balkarov I.M., Lebedeva M.V. et al. Uratnaia nefropatiia – ot "bessimptomnoi" giperurikozurii do khronicheskogo gemodializa. *Nefrologiia*. 1997; 3 (1): 7–10 (in Russian).]
2. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Денисов И.С. и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2012; 50 (6): 15–8. [Barskova V.G., Eliseev M.S., Denisov I.S. et al. Chastota metabolicheskogo sindroma i soputstvuiushchikh zabolevanii u bol'nykh podagroi. *Dannye mnogotsentrovogo issledovaniia. Nauchno-prakticheskaia revmatologiya*. 2012; 50 (6): 15–8 (in Russian).]
3. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Мочевая кислота – независимый предиктор сердечно-сосудистых событий. Урикозурический потенциал лозартана. *Клин. фармакология и терапия*. 2011; 20 (3). [Kobalava Zh.D., Tolkacheva V.V. Mochevaia kislota – nezavisimyi prediktor serdechno-sosudistykh sobytii. *Urikozuricheskiy potentsial lozartana. Klin. farmakologiya i terapiia*. 2011; 20 (3) (in Russian).]
4. Кобалава Ж.Д. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Клин. фармакология и терапия*. 2002; 3: 9–12. [Kobalava Zh.D. Mochevaia kislota – marker i/ili novyi faktor riska serdechno-sosudistykh oslozhenii. *Klin. farmakologiya i terapiia*. 2002; 3: 9–12 (in Russian).]
5. Fang J, Alderman MN. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiological follow-up study, 1971–1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA* 2000; 283: 2404–10.
6. Барскова В.Г. Рациональные подходы к диагностике подагры (по материалам рекомендаций Европейской антивреumaticкой лиги). *Современная ревматология*. 2007; 1: 10–2. [Barskova V.G. Ratsional'nye podkhody k diagnostike podagry (po materialam rekomendatsii Evropeiskoi antivreumaticheskoi ligi). *Sovremennaiia revmatologiya*. 2007; 1: 10–2 (in Russian).]
7. Борисов В.В. Нарушения пуринового обмена и их коррекция: взгляд уролога. Клиническая лекция. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (9): 129–133. [Borisov V.V. Violations of purine metabolism and their correction. *The urologist's point of view. Consilium Medicum*. 2017; 19 (9): 129–133 (in Russian).]
8. Kolz M, Jonson T, Teumer A et al. Meta-Analysis of 28141 Individuals Identifies Common Variants within Five New Loci That Influence Uric Acid Concentrations. *PLoS Genet* 2009; 5 (6): e1000504.
9. Лебедева М.В. Ранняя диагностика уратного поражения почек. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. [Lebedeva M.V. Ranniaia diagnostika uratnogo porazheniia почек. *Avtoferat dis. ... kand. med. nauk. Moscow*, 1998 (in Russian).]
10. Насонова В.А., Барскова В.А. Подагра. В кн.: Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Руководство для врачей. Под ред. В.А.Насоновой, Е.Л.Насоновой. М.: Литтерра, 2007; с. 188–200. [Nasonova V.A., Barskova V.A. Gout. In: *Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases. A guide for doctors*. Ed. V.A.Nasonova, E.L.Nasonova. Moscow: Litterra, 2007; p. 188–200 (in Russian).]
11. Шкодкин С.В., Батищев А.А., Невский А.А. Анализ эпидемиологии уратитиаза в Российской Федерации согласно данным официальной статистики за 1990–2014 годы. *Урологические ведомости*. 2016; спецвып.: 106–7. [Shkodkin S.V., Batishchev A.A., Nevskii A.A. Analiz epidemiologii uratitiazia v Rossiiskoi Federatsii sogleasno dannym ofitsial'noi statistiki za 1990–2014 gody. *Urologicheskie vedomosti*. 2016; spets-vyp.: 106–7 (in Russian).]
12. Шадеркина В.А. Стереотипы питания у пациентов с мочекаменной болезнью: провести правильную оценку и дать рекомендации «Дайджест урологии». 2017; 5: 44–5. [Shaderkina V.A. Stereotipy pitaniia u patsientov s mochekamennoi bolezn'iu: provesti pravil'nuu otsenku i dat' rekomendatsii "Daidzhest urologii". 2017; 5: 44–5 (in Russian).]

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Борисов Владимир Викторович** – д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: vvb56@yandex.ru

**Ставровская Екатерина Викторовна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Vladimir V. Borisov** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: vvb56@yandex.ru

**Ekaterina V. Stavrovskaja** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019