

УДК 616.1/4+616.7

Полстяной А.А.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ ГИПЕРУРИКЕМИИ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ФАКТОРА РАЗВИТИЯ ПОДАГРЫ

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

*В статье рассмотрены современные представления о распространенности и этиологических факторах гиперурикемии, как основного этиопатогенетического фактора подагры. Проанализированы исторические аспекты развития научных представлений о подагре и причине её возникновения. Рассматриваются вопросы филогенетически обусловленных предпосылок высокого риска развития гиперурикемии у человека, как биологического вида. Освещены этногеографические факторы её возникновения, а также различные этиологические причины развития данной патологии. Показана роль различных лекарственных препаратов в возникновении гиперурикемии. Затронуты вопросы роли нарушения уратных транспортеров и связанных с ними изменений выделении уратов в почечных канальцах в процессе развития данного заболевания.*

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, мочевая кислота, пурины.

Подагра – хроническое системное метаболическое заболевание, которое характеризуется нарушением обмена пуринов, приводящим к отложению кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях, что сопровождается кристаллиндуцированным воспалением в местах фиксации уратов (суставы, периартикулярные ткани, внутренние органы). За последние годы в мире отмечается тенденция увеличения заболеваемости подагрой. Согласно эпидемиологическим данным, в странах Западной Европы и США она диагностирована по различным оценкам у 1-2% взрослого населения, а у лиц старше 50 лет — 6% [1]. В то же время, на начало 1990-х годов данный показатель составлял до 0,7% среди взрослого населения этих стран [1]. Таким образом, за период 1990 - 2010 годов отмечено примерно двукратное увеличение частоты случаев подагры [17, 28]. При этом на первом году заболевания диагностируется только в 15% случаев, а правильный диагноз у остальной части больных обычно устанавливается лишь на 5–8-м году [23, 35].

На Украине распространенность подагры на протяжении последних лет также остается на высоком уровне: заболеваемость составляет более 400 на 100 000 взрослого населения: 5–28 случаев на 1000 мужчин и 1–6 случаев на 1000 женщин [32, 33].

Подагрой преимущественно болеют мужчины. Женщины болеют значительно реже — 5–8% от всех случаев заболевания [31]. По различным данным, соотношение мужчин к женщинам составляет от 7:1 до 19:1. Пик заболеваемости наблюдается в 40–50 лет у мужчин и в 60 лет и старше — у женщин. [17, 22, 31, 33]. Во всём мире отмечается снижение возраста пациентов с впервые выявленной подагрой [22]. Помимо этого имеет место рост заболеваемости среди женщин, что отчасти связано с увеличением продолжительности жизни [22].

Из всех ревматических заболеваний подагра была описана первой, однако истинные причины её возникновения длительное время оставались не известными [15]. Первые документальные свидетельства о заболевании основываются на

описании подагрического артрита I плюснефалангового сустава, которое восходит к Древнему Египту, и датируются 2640 годом до н. э. [15]. В V веке до н. э. Гиппократ также описывал клинические симптомы подагрического артрита [11]. Примерно в 100 г. до н.э. в книге китайской медицины «Хуан Ди Нэй Цзин» приводилось краткое описание острого подагрического артрита. В дальнейшем, на протяжении веков, исследование подагры ограничивались только лишь подробным описанием её клинической картины. В 1797 году Scheele выделил новое вещество из материала, извлеченного из подагрического тофуса собственного уха [25]. Первоначально вещество получило название «уролитическая кислота». Но уже в 1798 году французский химик Fourcroy определил, что оно является компонентом мочи и впервые использовал термин «мочевая кислота» (МК) [6]. Столетием ранее, в 1679 году изобретатель микроскопа Антони ван Левенгук описал микроскопическое игольчатое строение кристаллов МК из подагрического тофуса, но не смог определить их природу. Английский физиолог Garrod в 1859 году при помощи льняной нитки, опущенной в подкисленную кровь пациента страдающего подагрой, открыл и документально подтвердил факт гиперурикемии (ГУЕ) при подагре [9]. Помимо этого он выдвинул гипотезу, что её причиной может являться увеличение синтеза МК или снижение её почечной экскреции, что подробнее было описано Freudweiler в 1899 году [7]. В 1898 году немецкий химик Эмиль Фишер доказал, что пурины, образующиеся при употреблении мяса и алкоголя, являются источником МК. И только лишь в 1961 году McCarty и Hollander обнаружили кристаллы МУН в синовиальной жидкости больных подагрой при помощи поляризационной микроскопии [16].

Согласно современным представлениям, облигатным фактором развития подагры является гиперурикемия – повышенная, относительно среднестатистической нормы, концентрация МК в плазме крови, где она находится в виде свободного урата натрия [16, 22, 30].

В норме верхняя граница МК в сыворотке

крови у здорового человека составляет: у детей до 14 лет - 120-320 мкмоль/л, у женщин - 150-360 мкмоль/л (6 мг/дл), у мужчин - 210-400 мкмоль/л (6,8 мг/дл) [2]. Содержание МК выше этих цифр расценивается как ГУЕ. Она считается фактором высокого риска развития подагры и является одним из её диагностических критериев [2, 39]. Так, по данным Фремингемского исследования, развитие подагрического артрита наблюдается у 17% мужчин и женщин с урекимией 7,0–7,9 мг/дл, у 25% — при 8–8,9 мг/дл и у 90% — при уровне МК более 9 мг/дл [30].

С 2006 года Европейская противоревматическая лига (EULAR) в своих рекомендациях по диагностике подагры предлагает оценивать уровень МК в крови свыше 360 мкмоль/л как ГУЕ [29]. В них отмечается, что условия для растворения кристаллов и предупреждения их образования достигаются при стабильной сывороточной концентрации МК  $\leq 360$  мкмоль/л ( $\leq 6$  мг/дл) [29]. Подобное изменение оценки целевого уровня МК в крови основано на результатах проведенных международных исследований, свидетельствующих о 4-кратном повышении риска развития подагры у мужчин и 17-кратном — у женщин, если уровень МК превышал 360 мкмоль/л [29, 33]. Степень ГУЕ определяет риск возникновения подагры, но её развитие также тесно связано с растворимостью уратов в различных жидкостях организма [22].

Мочевая кислота, или 2,6,8-триоксипурин, представляет собой конечный продукт обмена пуриновых оснований у человека. МК образуется главным образом в печени при участии фермента кантиноксидазы. Её источником являются аденин и гуанин — составные части нуклеиновых кислот (как эндогенных, так и в значительно меньшей степени поступающих с пищей), а также пуриновые нуклеозиды, из которых образованы АТФ, и подобные соединения. МК находится в сыворотке крови в двух формах: свободной (более 3/4) и связанной с белками и её суммарные запасы в организме составляют в норме 1000 мг при скорости их обновления в пределах 400 - 650 мг/сутки. Нормальный её клиренс составляет 9мл/мин. МК полностью фильтруется в почечных клубочках, реабсорбируется в проксимальных канальцах, а затем до 50% её секретируется в дистальных отделах нефронов, причем степень секреции зависит от содержания МК в крови. Метаболизм МК включает в себя механизмы, в первую очередь ферментные, обеспечивающие поддержание равновесия между процессами её продукцией и выведения. В норме около 70% МК элиминируется почками, остальные 30 % — подвергаются расщеплению до углекислого газа и аммиака в пищеварительном тракте при участии бактериальной флоры. МК характеризуется слабой степенью диссоциации, и при концентрации более 450 мкмоль/л ураты начинают формировать кристаллы. В условиях метаболического или респираторного

ацидоза растворимость уратов становится ещё меньше. По сути, в условиях выраженной ГУЕ (700-900 мкмоль/л) происходит постоянная циркуляция части МК в межклеточной среде в форме микрокристаллов. Основным механизмом развития подагры является длительная ГУЕ, в ответ на которую в организме возникает ряд приспособительных реакций, направленных на снижение содержания мочевой кислоты в крови в виде повышения выделения мочевой кислоты почками и отложения уратов в тканях [22].

Высокий риск развития ГУЕ у человека, как биологического вида, имеет под собой филогенетически обусловленные предпосылки. У всех млекопитающих, за исключением высших приматов (Simiiformes), включая человека, в печени присутствует активная форма уратоксидазы (уриказы) – фермента класса оксидоредуктаз, катализирующего процесс окисления МК с образованием аллантаина (который является главным конечным продуктом пуринового обмена и экскретируется почками в составе окончательной мочи), аллоксановой кислоты и мочевины [8]. При этом акцептором активных форм кислорода (АФК) служит аскорбиновая кислота (АК). Микроколичества МК реабсорбируются проксимальными канальцами нефрона. В филогенезе ранние приматы синтезировали АК, но этот процесс прекратился после мутации гена L-гулононолактонооксидаза минус, произошедшей около 35-55 млн. лет назад. Затем, вероятно 5-23 млн. лет назад, за этой мутацией последовала мутация ген уратоксидазы (уриказы) минус [12]. В результате этого катаболитом пуринов стала МК. В отсутствие синтеза АК ионы уратов стали основными захватчиками АФК и вся МК, как и прежде, подвергалась реабсорбции. Затем сформировались переносчики, которые в эпителии проксимальных канальцев начали секретировать всю МК в мочу. Позже в филогенезе сформировался еще один этап - постсекреторная реабсорбция МК [12].

Высказано мнение, что потеря гена уриказы у человека происходила путем постепенного его выключения. Согласно другой теории, мутация гена произошла в форме компенсации отсутствия синтеза АК и необходимости иметь в межклеточной среде гидрофильный захватчик АФК после выбивания синтеза АК (по принципу изначальной целесообразности) [13].

По результатам популяционных исследований, во многих странах мира прослеживается тенденция к увеличению частоты ГУЕ, которая значительно выше, чем распространенность подагры, и среди взрослого населения в разных регионах мира составляет от 2 до 48,8% [18]. По результатам многочисленных исследований частота ГУЕ среди населения различных стран составляет соответственно среди мужчин и женщин: США - 21,6% и 5,8%, страны западной Европы - 12,1% и 2,3% женщин, Россия - 19,6% и 3,8%, Япония - 34,5% и 11,6%, Турция - 19% и

5,8%, Китай - 21,6% и 8,6% [11, 22, 24]. На Украине распространенность ГУЕ составляет 15-20% [33]. При этом, так называемая «бессимптомная» ГУЕ, распространена шире, и её частота в мире составляет от 10% до 38,7% [11]. Городское население страдает от ГУЕ чаще, чем проживающее в сельской местности. Судя по всему, это связано с различиями в питании и распространенности других факторов риска её развития [11].

Низкий уровень урикемии у женщин репродуктивного возраста объясняется влиянием эстрогенов на процессы канальцевой экскреции уратов, увеличением их почечного клиренса. Во время менопаузы уровень урикемии приближается или становится равным таковому у мужчин соответствующего возраста. Подобные физиологические изменения сопровождаются увеличением частоты встречаемости подагры [22]. У мужчин уровень МК остается довольно постоянным на протяжении всей жизни. У детей он всегда ниже, чем у взрослых, и во время пубертатного периода он повышается, достигая таковых значений взрослых.

Также в различных исследованиях было показано, что возраст риска составлял у мужчин 30 лет, а для женщин – 50 лет. Аналогично, Qui et al. (2013) в большом исследовании (более 8000 участников старше 18 лет из различных частей Китая) также показали преобладание ГУЕ среди мужчин. При общей распространенности 13,7%, мужчины имели в 2,5 раза более высокую частоту ГУЕ, чем женщины (21% против 7,9%;  $p < 0,0001$ ) [20].

Также существуют этногеографические факторы риска возникновения ГУЕ: особенно часто она возникает у коренного населения южных островов Тихого Океана (Сейшельские острова, Самоа, Филиппины, Новая Зеландия и др.). Среди населения этих регионов её распространённость может достигать до 49,4% [5], что связано с характером рациона питания (преобладание морепродуктов с высоким содержанием пуринов) и генетически обусловленной низкой экскрецией уратов. Отмечено, что ГУЕ легче возникает у афроамериканцев, среди которых чаще встречается ожирение и патологии почек. Эти особенности особенно ярко проявляются на фоне иммиграционных процессов в мире и смены традиционного образа жизни многих народов [22].

Причины развития ГУЕ, как патогенетического фактора возникновения подагры разнообразны и включают в себя приобретенные и наследственные факторы [22]. По этиологии ГУЕ может быть: первичной (генетически детерминированной) и вторичной (вследствие особенностей питания, имеющихся заболеваний, действия лекарственных препаратов, токсинов, и др.) [33].

Первичная ГУЕ является наиболее распространенной причиной возникновения первичной подагры. Большинство авторов характеризуют

её как семейно-генетическую аномалию пуринового обмена, детерминированную, по-видимому, несколькими генами.

Причины первичной ГУЕ: [22, 33]:

– увеличение синтеза эндогенных пуринов, т.н. метаболический тип ГУЕ, характеризующийся высокой урикозурией при нормальном клиренсе МК;

– нарушение выведения МК почками (почечный тип ГУЕ), обусловленный низким клиренсом МК;

– сочетание обеих причин (смешанный тип первичной ГУЕ, проявлением которого является нормальная или пониженная уратурия при нормальном клиренсе МК).

Большую роль в развитии ГУЕ и связанной с нею подагры играют именно наследственные факторы: по различным исследованиям от 8% до 40% больных имеют указания на наличие в семейном анамнезе подагры либо бессимптомной ГУЕ. Исследования последних лет обосновали важную роль генетических факторов при подагре. Так, исследование Reginato (2012) показало, что гены SLC2A9, SLC22A12, ABCG2, SLC17A1 связаны с развитием подагры через ГУЕ путем кодирования уратных транспортеров, отвечающих за уровень МК в крови. Результаты исследований свидетельствуют о тесной взаимосвязи носительства гена SLC2A9 и концентрации МК в сыворотке крови. Этот ген кодирует собой переносчик глюкозы и фруктозы, известный как GLUT9, который является также высокоспецифическим транспортером уратов в клетках проксимальных почечных канальцев [4]. Наличие глюкозы или фруктозы способствует транспорту уратов данными рецепторами, которые в конечном итоге обуславливают реабсорбцию уратов из проксимальных почечных канальцев. Изменения упомянутых выше генов могут увеличить риск возникновения ГУЕ приблизительно вдвое [4, 5]. Например, потеря из-за мутаций функций в генах SLC2A9 и SLC22A12 вызывает наследственную ГУЕ, из-за уменьшения поглощения и выделения уратов [5].

Ведущие патогенетические механизмы ГУЕ и связанной с ней подагрой согласно Richette и Bardin у 85–95% случаев вызваны именно недостаточным выведением уратов почками, тогда как чрезмерная секреция МК является причиной в 5–15% случаев [22].

Две специфические причины первичной ГУЕ и связанной с ней подагры - недостаточность гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы и гиперактивность 5-фосфорибозил-1-пирофосфатсинтазы - сцепленные с X-хромосомой. Этим объясняется тот факт, что подагрой заболевают преимущественно лица мужского пола [34].

Гиперпродукция МК при первичной ГУЕ преимущественно вызвана дефицитом гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (ГФФТ), которая катализирует процессы реутилизации гу-

анина и гипоксантина. Полный дефицит ГГФТ приводит к развитию синдрома Леша-Найхена, который характеризуется ранним и особенно тяжелым течением подагры. Среди вариантов ювенильной наследственной подагры известны формы, вызванные мутацией канальцевого белка Тамма—Хорсфолла, нуклеарного печеночного фактора — RCAD-синдром (сочетание подагры с кистозной дисплазией почек и инсулиннезависимым сахарным диабетом) [1].

По мнению большинства авторов, неправильное питание с употреблением богатой пуринами пищи, которая вызывает в организме избыток субстрата для синтеза МК, переизбыток и неумеренное употребление алкоголя способствуют возникновению вторичной ГУЕ и усугубляют её. По статистическим данным наиболее часто подагра развивается среди населения стран с высоким потреблением мясных продуктов на душу населения [22]. W. Curie, изучивший 1077 случаев подагры, выявил наличие избыточной массы тела (на 10% и более) у 38,2% больных подагрой. В 1967 году Myers A. на популяции из 6000 человек показал, что существует прямая корреляция лишнего веса с частотой выявления ГУЕ. Неоднократно показано, что среди пациентов с подагрой частота ожирения крайне высока. Так, 10% лишнего веса отмечалось у 78% больных с ГУЕ и подагрой, а 30% - у 57%. Engelhardt и Wagner (1950) назвали ожирение интегральной частью триады, составляющими которой являются ГУЕ, подагра и сахарный диабет. R. Pittman и соавторы в 1999 году показали, что снижение веса, достигаемое умеренным ограничением углеводов и калорийности пищи при его сочетании с пропорциональным повышением белка и ненасыщенных жирных кислот, приводило у больных подагрой к значительному уменьшению уровня МК и дислипидемии [19].

Известна связь между ГУЕ, обусловленной ею подагрой, и злоупотреблением алкоголем. Этанол в количествах 50 г в день и более увеличивает риск заболевания у мужчин в 2,5 раза по сравнению с непьющими [27]. Влияние алкоголя на пуриновый обмен связано с несколькими механизмами. Употребление алкоголя само по себе вызывает увеличение концентрации в крови МК. Лактат, образующийся при метаболизме этанола, понижает почечную экскрецию уратов, поскольку конкурирует с ними за транспортную систему. Особенно выраженным гиперурикемическим эффектом обладает пиво, которое, в дополнение к указанным механизмам, является источником пуринов (преимущественно гуанозина). Кроме того в пиве и вине содержится молибден, который является кофактором фермента ксантиноксидазы, переводящей ксантин в гипоксантин - непосредственный предшественник МК. Такой же эффект оказывает свинец, содержащийся в портьейне и виски [36].

Одной из наиболее частых причин вторичной ГУЕ также является почечная недостаточность,

в результате которой уменьшается выведение мочевой кислоты из организма (вторичная почечная ГУЕ). Некоторые заболевания крови и лимфопролиферативные заболевания - хронический миелолейкоз, эссенциальная полицитемия, миеломная болезнь, хроническая гемолитическая анемия, пернициозная анемия, - могут сопровождаться возникновением ГУЕ вследствие распада клеточных ядер и усиленного катаболизма клеточных нуклеотидов [22, 33].

Причинами вторичной ГУЕ могут выступать также заболевания, сопровождающиеся процессами массивного распада нуклеотидов из клеточных ядер, а именно: тяжелая форма псориаза, саркоидоз и патологии, нарушающие процессы почечной экскреции (хроническая почечная недостаточность, болезни накопления, гликогеноз I, III, V типов, врожденная непереносимость фруктозы, гиперпаратиреоз, гипотиреоз, застойная сердечная недостаточность, гестозы, а также проведение курсов химио- и лучевой терапии) [33].

Особое место среди причин ГУЕ занимают лекарственные препараты, в первую очередь диуретики, салицилаты, цитостатики, особенно в высоких дозах, никотиновая кислота, фенилбутазон, диданозин, противотуберкулезные средства (пиразинамид и этамбутол). Иммуносупрессор циклоспорин А может увеличивать урикемию, снижая процессы экскреции уратов почками и вызывать их дисфункцию. Через несколько лет иммуносупрессивной терапии развитие тяжелой формы подагры отмечено у 10% пациентов. Кроме того, салицилаты (ацетилсалициловая кислота в низких дозах) вызывают нарушение выделения уратов почками. Никотиновая кислота, рибоксин метаболизируются до нуклеотидов и далее до МК. Сходным метаболизмом обладает противовирусный препарат изопринозин. Нарушение пуринового обмена вызывает, помимо этого, приём силденафила, статинов и даже ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [33].

Кроме того, ГУЕ могут вызывать токсические вещества, в частности свинец, который нарушает экскрецию уратов почками [22].

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о существенной вариативности этиологических факторов ГУЕ и её общей распространенности в мире. Исторически представление о ГУЕ было связано с её клиническими проявлениями, то есть подагрой и нефролитиазом. Распространение подагры возрастает с каждым годом, чем отчасти объясняется увеличение, в свою очередь, частоты встречаемости ГУЕ, которая является её ведущим базисным патогенетическим механизмом и основным фактором риска её развития. Человек как биологический вид характеризуется филогенетически обусловленными предпосылками развития ГУЕ, выражающимися в возникшей в ходе его эволюции мутации гена, вызвавшей отсутствие в ор-

ганизме уратоксидазы, расщепляющей МК. Причины развития ГУЕ разнообразны и включают в себя приобретенные и наследственные факторы, обуславливающие избыточное образование МК, снижением её почечной экскреции либо сочетание этих факторов. Среди причин ГУЕ следует отметить дефекты генов, отвечающих за активность ферментов, влияющих как на синтез мочевой кислоты (МК) (гиперпродукция), так и на её транспорт в почках (гипоэкскреция). Помимо этого причинами могут быть заболевания, сопровождающиеся массивным распадом нуклеотидов из клеточных ядер, гестозы, ожирение, а также химио- и лучевая терапия. Наряду с этим существуют такие факторы риска возникновения ГУЕ и связанной с ней подагры, как высокопуриновые продукты питания и алкогольные напитки, которые вызывают в организме избыток субстрата для синтеза МК. Не менее важным фактором является применение лекарственных препаратов, вызывающих ГУЕ.

### Література

1. Bingham C. Atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1 beta gene mutation / C. Bingham, S. Ellard, W. van't Hoff [et al.] // *Kidney International*. – 2003. – № 63. – P. 1645–1651.
2. Chizyński K. Hyperuricemia / K. Chizyński, M. Rózycka // *Polski Merkuriusz Lekarski*. – 2005. – Vol.19(113). – С. 693–696.
3. Chu N. Relationship between hyperuricemia and other cardiovascular risk factors among adults men in Taiwan / N. Chu, D. Wang, S. Liou, S. Shieh // *European Journal of Epidemiology*. – 2009. – № 16. – P. 13–17.
4. Dehghan A. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study / A. Dehghan, A. Köttgen, Q. Yang [et al.] // *Lancet*. – 2003. – № 372. – P. 1953–1961
5. Enomoto A. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels / A. Enomoto, H. Kimura, A. Chairoungdua [et al.] // *Nature*. – 2002. – № 417 (6887). – P. 447–452
6. Fourcroy A. *Système des connaissances chimiques, et leurs applications aux phénomènes de la nature et de l'art* / A. Fourcroy. – Paris : Baudoin, 1800. – 384 p.
7. Freudweiler M. Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Gichtknoten / M. Freudweiler // *Deutsches archiv fuer klinische medicin*. – 1899. – № 63. – P. 266–335
8. Friedman T.B. On the loss of uricolytic activity during primate evolution. Silencing of urate oxidase in a hominoid ancestor / T. B. Friedman, G. E. Polanco, J. C. Appold, J. E. Mayle // *Comparative Biochemistry and Physiology. - Part B*. – 1985. – № 81 (3). – P. 653–659.
9. Garrod A. B. *The nature and treatment of gout and rheumatic gout* / A. B. Garrod. – London : Walton and Maberly, 1859. – 658 p.
10. Hippocrates. *Aphorismi graeco-latini* / Hippocrates, (in J. Pigoreau translate). – Paris, 1631.
11. Ismail S. Hyperuricemia and its related factors in urban population. Izmir, Turkey / S. Ismail, A. Servet, P. Betul [et al.] // *Rheumatology International*. – 2009. – № 29. – P. 869–874.
12. Johnson R. J. The planetary biology of ascorbate and uric acid and their relationship with the epidemic of obesity and cardiovascular disease / R. J. Johnson, E. A. Gaucher, Y. Y. Sautin [et al.] // *Medicine Hypothesis*. – 2008. – № 71 (1). – P. 22–31.
13. Lee C. C. Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications / C. C. Lee, C. T. Caskey, X. W. Wu, D. M. Muzny // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1989. – №86(23). – P. 9412–9416.
14. Liu B. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis / B. Liu, T. Wang, H. N. Zhao // *BMC Public Health*. – 2011. – № 11. – P. 832–833.
15. Marson P. Some historical remarks on microcrystalline arthritis (gout and chondrocalcinosis) / P. Marson, G. Pasero // *Reumatismo*. – 2011. – № 63 (4). – P. 199–206.
16. McCarty D. J. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid / D. J. McCarty, J. L. Hollander // *Annals of Internal Medicine*. – 1961. – № 54. – P. 452–460.
17. Mikuls T. R. Gout epidemiology: results from the UK general practice research database, 1990–1999 / T. R. Mikuls, J. T. Farrar,

- W. B. Bilker [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2005. – № 64 (2). – P. 267–272.
18. Niskanen L. K. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study / L. K. Niskanen, D. E. Laaksonen, K. Nyyssonen [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2004. – № 164 (14). – P. 1546–1551.
19. Pittman J. R. Diagnosis and management of gout / J. R. Pittman, D. Pharm, M. H. Bross // *The American Family Physician*. – 1999. – № 59 (3). – P. 1799–1806.
20. Qiu L. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces / L. Qiu, X. Cheng, J. Wu [et al.] // *BMC Public Health*. – 2013. – № 13. – P. 664.
21. Reginato A. M. The genetics of hyperuricaemia and gout / A. M. Reginato, D. B. Mount, I. Yang, H. K. Choi // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2012. – № 69. – P. 116–119.
22. Richette P. Gout / P. Richette, T. Bardin // *Lancet*. – 2010. – № 375 (9711). – P. 318–328.
23. Roddy E. Is gout associated with reduced quality of life? A case-control study / E. Roddy, W. Zhang, M. Doherty // *Rheumatology (Oxford)*. – 2007. – № 46. – P. 1441–1444.
24. Saag K. G. Recent advances in the epidemiology of gout. / K. G. Saag, T. R. Mikuls // *Current Rheumatology Reports*. – 2005. – № 7. – P. 235–241.
25. Scheele C. W. *Examen chemicum calculi urinarii* / C. W. Scheele // *Opuscula Chem*. – 1776. – P. 72–79.
26. Smith E. U. Epidemiology of gout: an update / E. U. Smith, C. Diaz-Torne, F. Perez-Ruiz [et al.] // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. – 2010. – № 24. – P. 811–827.
27. Takahashi S. Increased visceral fat accumulation further aggravates the risk of insulin resistance in gout / S. Takahashi, Y. Moriwaki, Z. Tsutsumi // *Metabolism*. – 2001. – Vol. 50, Issue 4. – P. 393–398.
28. Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options / R. Terkeltaub // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2010. – № 6. – P. 30–38.
29. Zhang W. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT) / W. Zhang, M. Doherty, E. Pascual [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2006. – № 65. – P. 1301–1311.
30. Барскова В. Г. Хроническая подагра: причины развития, клинические проявления, лечение / В. Г. Барскова // *Терапевтический архив*. – 2010. – Т. 82, № 1. – С. 64–68.
31. Бенца Т. М. Подагра: діагностика та лікування / Т. М. Бенца // *Ліки України*. – 2005. – № 99. – С. 25–29.
32. Кобалава Ж. Д. Мочевая кислота – ключевое связующее звено кардиоренального континуума? Часть I / Ж. Д. Кобалава, В. В. Толкачева // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2003. – № 12. – С. 15–19.
33. Коваленко В. М. *Національний підручник з ревматології* / В. М. Коваленко, Н. М. Шуба. – К. : Моріон, 2013. – 672 с.
34. Максудова А. Н. Подагра / А. Н. Максудова, И. Г. Салихов, Р. А. Хабиров. – М. : МЕДпресс информ, 2008. – 96 с.
35. Мухин Н. А. Подагра - старые и новые проблемы / Н. А. Мухин, И. М. Балкаров, М. В. Лебедева // *Российский медицинский журнал*. – 1998. – № 4. – С. 18–23.
36. Насонов Е. Л. Механизмы развития подагрического воспаления / Е. Л. Насонов, В. А. Насонов, В. Г. Барскова // *Терапевтический архив*. – 2006. – № 6. – С. 77–84.
37. *Ревматология: клинические рекомендации* / под ред. Е. Л. Насонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 752 с.
38. Шуба Н. М. Гиперурикемия — мультиморбидная патология в ревматологии / Н.М. Шуба // *Украинский ревматологический журнал* – 2013. – Т. 52, № 1. – С. 14–22.
39. Яременко О.Б. Подагра и гиперурикемия. Что нового? / О.Б. Яременко // *Therapia*. – 2013. – Т.2. – № 77. – С. 11-18.

### References

1. Bingham C. Atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1 beta gene mutation / C. Bingham, S. Ellard, W. van't Hoff [et al.] // *Kidney International*. – 2003. – № 63. – P. 1645–1651.
2. Chizyński K. Hyperuricemia / K. Chizyński, M. Rózycka // *Polski Merkuriusz Lekarski*. – 2005. – Vol.19(113). – С. 693–696.
3. Chu N. Relationship between hyperuricemia and other cardiovascular risk factors among adults men in Taiwan / N. Chu, D. Wang, S. Liou, S. Shieh // *European Journal of Epidemiology*. – 2009. – № 16. – P. 13–17.
4. Dehghan A. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study / A. Dehghan, A. Köttgen, Q. Yang [et al.] // *Lancet*. – 2003. – № 372. – P. 1953–1961
5. Enomoto A. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels / A. Enomoto, H.

- Kimura, A. Chairoungdua [et al.] // *Nature*. – 2002. – № 417 (6887). – P. 447–452
6. Fourcroy A. Système des connaissances chimiques, et leurs applications aux phénomènes de la nature et de l'art / A. Fourcroy. – Paris : Baudouin, 1800. – 384 p.
  7. Freudweiler M. Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Gichtknoten / M. Freudweiler // *Deutsches archiv fuer klinische medizin*. – 1899. – № 63. – P. 266–335
  8. Friedman T.B. On the loss of uricolytic activity during primate evolution. Silencing of urate oxidase in a hominoid ancestor / T. B. Friedman, G. E. Polanco, J. C. Appold, J. E. Mayle // *Comparative Biochemistry and Physiology*. - Part B. – 1985. – № 81 (3). – P. 653–659.
  9. Garrod A. V. The nature and treatment of gout and rheumatic gout / A. V. Garrod. – London : Walton and Maberly, 1859. – 658 p.
  10. Hippocrates. Aphorismi graeco-latini / Hippocrates, (in J. Pigoreau translate). – Paris, 1631.
  11. Ismail S. Hyperuricemia and its related factors in urban population. Izmir, Turkey / S. Ismail, A. Servet, P. Betul [et al.] // *Rheumatology International*. – 2009. – № 29. – P. 869–874.
  12. Johnson R. J. The planetary biology of ascorbate and uric acid and their relationship with the epidemic of obesity and cardiovascular disease / R. J. Johnson, E. A. Gaucher, Y. Y. Sautin [et al.] // *Medicine Hypothesis*. – 2008. – № 71 (1). – P. 22–31.
  13. Lee C. C. Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications / C. C. Lee, C. T. Caskey, X. W. Wu, D. M. Muzny // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1989. – №86(23). – P. 9412–9416.
  14. Liu B. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis / B. Liu, T. Wang, H. N. Zhao // *BMC Public health*. – 2011. – № 11. – P. 832–833.
  15. Marson P. Some historical remarks on microcrystalline arthritis (gout and chondrocalcinosis) / P. Marson, G. Pasero // *Reumatismo*. – 2011. – № 63 (4). – P. 199–206.
  16. McCarty D. J. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid / D. J. McCarty, J. L. Hollander // *Annals of Internal Medicine*. – 1961. – № 54. – P. 452–460.
  17. Mikuls T. R. Gout epidemiology: results from the UK general practice research database, 1990–1999 / T. R. Mikuls, J. T. Farrar, W. B. Bilker [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2005. – № 64 (2). – P. 267–272.
  18. Niskanen L. K. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study / L. K. Niskanen, D. E. Laaksonen, K. Nyyssonen [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2004. – № 164 (14). – P. 1546–1551.
  19. Pittman J. R. Diagnosis and management of gout / J. R. Pittman, D. Pharm, M. H. Bross // *The American Family Physician*. – 1999. – № 59 (3). – P. 1799–1806.
  20. Qiu L. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces / L. Qiu, X. Cheng, J. Wu [et al.] // *BMC Public health*. – 2013. – № 13. – P. 664.
  21. Reginato A. M. The genetics of hyperuricaemia and gout / A. M. Reginato, D. B. Mount, I. Yang, H. K. Choi // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2012. – № 69. – P. 116–119.
  22. Richette P. Gout / P. Richette, T. Bardin // *Lancet*. – 2010. – № 375 (9711). – P. 318–328.
  23. Roddy E. Is gout associated with reduced quality of life? A case-control study / E. Roddy, W. Zhang, M. Doherty // *Rheumatology (Oxford)*. – 2007. – № 46. – P. 1441–1444.
  24. Saag K. G. Recent advances in the epidemiology of gout. / K. G. Saag, T. R. Mikuls // *Current Rheumatology Reports*. – 2005. – № 7. – P. 235–241.
  25. Scheele C. W. Examen chemicum calculi urinarii / C. W. Scheele // *Opuscula Chem*. – 1776. – P. 72–79.
  26. Smith E. U. Epidemiology of gout: an update / E. U. Smith, C. Diaz-Torne, F. Perez-Ruiz [et al.] // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. – 2010. – № 24. – P. 811–827.
  27. Takahashi S. Increased visceral fat accumulation further aggravates the risk of insulin resistance in gout / S. Takahashi, Y. Moriwaki, Z. Tsutsumi // *Metabolism*. – 2001. – Vol. 50, Issue 4. – P. 393–398.
  28. Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options / R. Terkeltaub // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2010. – № 6. – P. 30–38.
  29. Zhang W. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT) / W. Zhang, M. Doherty, E. Pascual [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2006. – № 65. – P. 1301–1311.
  30. Barskova V. G. Hronicheskaia podagra: prichiny razvitiia, klinicheskie pojavlenie, lechenie / V. G. Barskova // *Terapevticheskij arhiv*. – 2010. – T. 82, № 1. – S. 64–68.
  31. Benca T. M. Podagra: diagnostika ta likuvannja / T. M. Benca // *Liki Ukraini*. – 2005. – № 99. – S. 25–29.
  32. Kobalava Zh. D. Mochevaja kislota – kljuchevoe svjazujushhee zveno kardioresnalnogo kontinuumu? Chast' I / Zh. D. Kobalava, V. V. Tolkacheva // *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. – 2003. – № 12. – S. 15–19.
  33. Kovalenko V. M. Nacional'nij pidruchnik z revmatologii / V. M. Kovalenko, N. M. Shuba. – K. : Morion, 2013. – 672 s.
  34. Maksudova A. N. Podagra / A. N. Maksudova, I. G. Salihov, R. A. Habirov. – M. : MEDpress inform, 2008. – 96 s.
  35. Muhin N. A. Podagra - starye i novye problemy / N. A. Muhin, I. M. Balkarov, M. V. Lebedeva // *Rossiiskij medicinskij zhurnal*. – 1998. – № 4. – S. 18–23.
  36. Nasonov E. L. Mehanizmy razvitiia podagracheskogo vospaleniia / E. L. Nasonov, V. A. Nasonov, V. G. Barskova // *Terapevticheskij arhiv*. – 2006. – № 6. – S. 77–84.
  37. *Revmatologija: klinicheskie rekomendacii / pod red. E. L. Nasonova*. – M. : GJeOTAR-Media, 2011. – 752 s.
  38. Shuba N. M. Giperurikemija — mul'timorbidnaja patologija v revmatologii / N.M. Shuba // *Ukrainskij revmatologicheskij zhurnal*. – 2013. – T. 52, № 1. – S. 14–22.
  39. Jaremenko O.B. Podagra i giperurikemija. Chto novogo? / O.B. Jaremenko // *Therapia*. – 2013. – T.2, № 77. – S. 11-18.

## Реферат

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ ГІПЕРУРЕКІМІЇ ЯК ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ФАКТОРУ РОЗВИТКУ ПОДАГРИ

Полстяной А.О.

Ключові слова: гіперурекімія, подагра, сечова кислота, пурини.

У статті розглянуті сучасні уявлення про поширеність і етіологічні причини гіперурекімії, як основного етіопатогенетичного фактора подагри. Проаналізовано історичні аспекти розвитку наукових уявлень про подагру і причини її виникнення. Розглядаються питання філогенетично обумовлених передумов високого ризику розвитку гіперурекімії у людини, як біологічного виду. Висвітлено етногеографічні чинники її виникнення, а також різні етіологічні причини розвитку даної патології. Показана роль різних лікарських засобів у виникненні гіперурекімії. порушені питання про роль порушення уратних транспортерів і пов'язаних з ними змін виділення уратів в ниркових каналцях в процесі розвитку даного захворювання.

## Summary

MODERN CONCEPTIONS OF ETIOLOGY OF HYPERURICEMIA AS PATHOGENETIC FACTOR FOR GOUT

Polstianoy A. O.

Key words: hyperuricemia, gout, uric acid, purines.

This article describes the current conceptions of the prevalence and etiologic factors of hyperuricemia as the main etiopathogenetic factor of gout. It also presents in-depth analysis of the historical aspects in the development of scientific ideas of gout and its causes. Much attention was paid to phylogenetic preconditions for high risk factors of hyperuricemia in humans as a species. This article throws light upon ethno-geographical factors of hyperuricemia and various etiological causes of this disease. Some medications have been shown to contribute to the occurrence of hyperuricemia. The role of the impairment of urate transporters and related changes in the development of this disease were discussed as well.