

ПОДАГРИЧЕСКИЙ АРТРИТ –

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Подагра относится к достаточно частым ревматологическим заболеваниям, значимость которых становится все более важной междисциплинарной проблемой.

Известно, что около 2,5% мужчин старше 30 лет и женщин старше 50 лет страдают подагрой. К 80-летнему возрасту заболевание регистрируется уже у 9% мужчин и 6% женщин. Рост заболеваемости, высокая коморбидность, а также низкая комплаентность больных подагрой ставят все новые вопросы при выборе адекватной комплексной терапии.

Несмотря на то, что лечение этого заболевания хорошо известно и широко обсуждается в литературе, стойкой ремиссии подагры удается достичь очень редко. В литературе имеются данные о том, что менее 1/2 пациентов с подагрой получают уратснижающую терапию, при этом нередко препараты назначаются в дозах, явно недостаточных для получения эффекта [1].

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, фебуксостат, аллопуринол, рекомендации EULAR по лечению подагры.

V.I. MAZUROV, RAS academician, MD, Prof., M.S. PETROVA, PhD in medicine, O.V. INAMOVA, PhD in medicine, M.M. MUSEICHUK
Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg

GOUTY ARTHRITIS – MODERN VIEW OF THE PROBLEM

Gout is a fairly common rheumatic disease, the significance of which becomes an increasingly important interdisciplinary problem. It is known that about 2.5% of men over the age of 30 and women over the age of 50 suffer from gout. By the age of 80 y.o. the disease is registered already in 9% of men and 6% women. The increased incidence, high comorbidity, and low compliance of patients with gout put new questions when the adequate complex therapy is sought.

Despite the fact that the treatment of this disease is well known and widely discussed in the literature, it's possible to achieve remission of gout only in very rare cases. In the literature, there is evidence that less than 1/2 of patients with gout get ordinary therapy, while often drugs are prescribed in doses not sufficient to obtain the effect [1].

Keywords: gout, hyperuricemia, febuxostat, allopurinol, EULAR recommendations for the treatment of gout.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В отличие от большинства млекопитающих, у которых сывороточный уровень мочевой кислоты (МК) составляет около 2 мг/дл, у представителей отряда приматов, включая человека, этот показатель в норме равен 6–7 мг/дл [2]. Это объясняется отсутствием у приматов фермента уриказы, окисляющей МК до более растворимого соединения аллантаина [2, 3].

В норме, находясь во внеклеточной жидкости, богатой ионами натрия, МК преимущественно существует в виде соли – однозамещенного урата натрия (монурата натрия (МУН)) [6, 10]. Такая же ее форма преобладает и в плазме крови. При перенасыщении раствора урата в плазме, что может произойти при гиперурикемии (ГУ), формируются кристаллы этой соли, способные провоцировать локальную воспалительную реакцию [11].

В качестве основной причины, ведущей к развитию воспаления при подагре, рассматривается высвобождение кристаллов МУН из внутри- и околосуставных тофусов [12], где кристаллы обычно окружены и удерживаются кольцом из фибриногена и других белков плазмы.

В результате расщепления C5 (белка альтернативного каскада комплемента), катализируемого обнаженной поверхностью кристаллов, формируется C5b-C9 – мембрано-атакующий комплекс (МАК), происходят активация эндотелия и экспрессия главного хемоаттрактанта нейтрофилов IL-8 (CXCL8). Нейтрофильная инфильтрация суставной

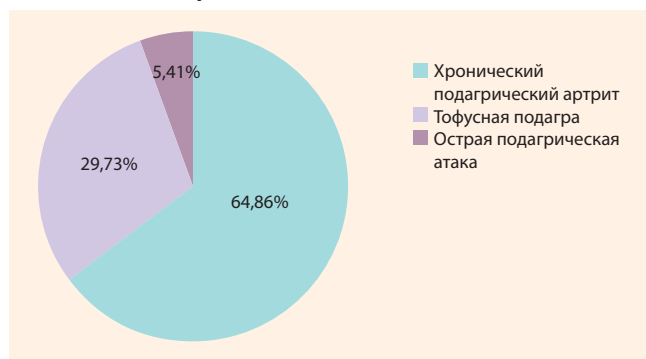
сумки и синовиальной жидкости – характерная патогенетическая черта воспаления при подагрическом артрите [12]. Фагоцитоз кристаллов МУН нейтрофилами стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов, в т.ч. моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) [13], вызывая тем самым усиление воспалительной реакции [12].

В качестве основной причины, ведущей к развитию воспаления при подагре, рассматривается высвобождение кристаллов МУН из внутри- и околосуставных тофусов, где кристаллы обычно окружены и удерживаются кольцом из фибриногена и других белков плазмы

Кроме того, синтез некоторых провоспалительных цитокинов индуцируется самими кристаллами в клетках моноцитарно-макрофагального ряда, в т.ч. IL-1 и фактора некроза опухоли α (TNFα), которые стимулируют активацию эндотелия, равно как и экспрессию E-селектинов – молекул клеточной адгезии [12, 14].

В качестве другого механизма развития воспаления при подагре обсуждается фагоцитоз кристаллов МУН макрофагами в результате распознавания кристаллов с помощью toll-like-рецепторов (TLR) – мембранных патоген-распознающих рецепторов – TLR-2 и TLR-4, и последующего MyD88 (myeloid differentiation primary response protein 88) – зависимого сигналинга [12].

Рисунок 1. Распределение обследованных пациентов по клиническому течению заболевания



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным официальной статистики за 2001–2007 гг., распространенность подагры в России составила 310 больных на 100 тыс. населения [16]. В большинстве западных стран частота подагры составляет 200–350 на 100 тыс. человек. Это означает, что данным заболеванием страдают 0,13–0,37% лиц от общего числа в популяции. По сравнению с предыдущими десятилетиями частота и распространенность заболевания увеличились: распространенность заболевания в США оценивается в 3,9%, в Соединенном Королевстве – 2,49%, а частота заболевания – 1,77 на 1000 человеко-лет [10], что выше, чем в предыдущих анализах.

Данные авторов

В октябре 2003 г. на базе клинической ревматологической больницы №25 г. Санкт-Петербурга организован Городской клинический центр подагры, где пациенты с данным диагнозом могут получить амбулаторную консультацию, рекомендации по обследованию и лечению, а при необходимости – госпитализироваться. Нами был проведен одномоментный ретроспективный анализ 414 медицинских карт пациентов, госпитализированных в период с 1 ноября 2015 г. по 1 ноября 2016 г. с диагнозом «подагра», среди них мужчины составили 88,4%, женщины – 11,5%. Большая часть (97,3%) пациентов страдала первичной подагрой. Средний возраст пациентов составил $57,4 \pm 10,7$ года, из них 53,6% – больные трудоспособного возраста. Длительность заболевания составляла в среднем $13,2 \pm 8,9$ года. У значительной части пациентов (37,8%) длительность заболевания превышала 10 лет.

В связи с острой подагрической атакой 5,41% больных госпитализированы в день обращения. Более половины пациентов (64,86%) госпитализированы с обострением хронического подагрического артрита. У 29,73% выявлены признаки продвинутой стадии заболевания с формированием тофусов (рис. 1). Рецидивирующее течение заболевания потребовало повторных госпитализаций у 6,76% пациентов. Длительность госпитализации составила в среднем $14,94 \pm 3,73$ койко-дня. Анализ длительности временной нетрудоспособности показал, что у

пациентов с подагрой моложе 65 лет данный показатель составил 28,1 дня в год, а эпизоды острого подагрического воспаления приводят к потере в среднем 27,1 дня в год. Полученные данные подтверждают высокую социальную значимость этого заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Началом заболевания традиционно считают первый приступ острого подагрического артрита, хотя нередко до его развития длительное время может наблюдаться гиперурикемия. Более чем у половины пациентов первым клиническим проявлением является моноартрит 1-го плюснефалангового сустава, со временем этот сустав поражается практически у всех больных, нередко в патологический процесс вовлекаются мелкие суставы кистей, коленные и локтевые суставы. Длительность острой подагрической атаки может составлять 2–10 дней, иногда для исчезновения всех симптомов требуются 2–3 нед. Повторные приступы возникают через несколько месяцев, у большинства пациентов повторный приступ развивается в течение первого года, но иногда межприступный период продолжается несколько лет. В первые годы заболевания поражение суставов протекает по типу острого артрита с полным обратным развитием и восстановлением функции суставов. Постепенно подагрические атаки учащаются, боли сохраняются и в межприступный период, происходит формирование тофусов (наиболее часто – в области ушных раковин, локтевых суставов, пальцев кистей, стоп).

По данным официальной статистики за 2001–2007 гг., распространенность подагры в России составила 310 больных на 100 тыс. населения

В 2014 г. Dalbet и Stamp предложили современную систему стадирования:

1. Гиперурикемия без доказательств отложения кристаллов МУН или симптомов подагры.
2. Гиперурикемия с доказанным депонированием кристаллов МУН при поляризационной микроскопии или использовании методик визуализации (ультразвуковое исследование (УЗИ), двухэнергетическая компьютерная томография (DECT)) без проявлений подагры.
3. Отложение кристаллов МУН и предшествующий или текущий приступ острого подагрического артрита.
4. Продвинутая стадия подагры с формированием тофусов.

Предложенная классификация фокусирует внимание на патоморфологической основе заболевания – нарушении обмена, гиперурикемии и формировании кристаллов МУН, а также обеспечивает рациональную основу для выявления и лечения бессимптомных форм болезни (бессимптомная гиперурикемия) [16].

Развитие подагрической атаки обычно возникает у больных с концентрацией уратов в сыворотке крови более 0,41 ммоль/л, при этом риск развития заболевания

возрастает с увеличением концентрации уратов в крови. Однако лишь у 22% больных с высоким уровнем мочевой кислоты (выше 0,400 ммоль/л) развиваются симптомы подагры. Таким образом, гиперурикемия – обязательное, но недостаточное состояние для развития подагры. Для манифестации заболевания необходимы воздействие факторов, способствующих формированию кристаллов МУН (рН и температура внутренних сред организма и пр.), а также развитие ответа на отложение кристаллов в суставах и тканях.

ДИАГНОСТИКА

Классический вариант острой подагрической атаки с поражением первого плюснефалангового сустава позволяет с большой вероятностью заподозрить у пациента подагру. В общеклинических лабораторных исследованиях возможно выявить повышение СОЭ, острофазовых белков. Уровень МК во время обострения суставного синдрома может не превышать нормальных значений и повышаться к 10–14 дню после стихания артрита. Важнейшим критерием для диагностики подагры является обнаружение кристаллов МУН. «Золотым стандартом» является поляризационная микроскопия синовиальной жидкости или содержимого образований, подозрительных на тофусы. Диагностическое значение имеет обнаружение игольчатых кристаллов МУН, расположенных вне или внутриклеточно и обладающих двойным лучепреломлением (окрашиваются в желтый цвет при расположении параллельно оси красного луча). Также существуют современные неинвазивные инструментальные методики для визуализации кристаллов МУН. К ним относятся УЗИ [17] и DECT [18, 19].

Более чем у половины пациентов первым клиническим проявлением является моноартрит 1-го плюснефалангового сустава, со временем этот сустав поражается практически у всех больных, нередко в патологический процесс вовлекаются мелкие суставы кистей, коленные и локтевые суставы

Традиционно используемая лучевая методика исследования – рентгенография суставов не является методом ранней диагностики и способна выявить специфические признаки заболевания лишь в поздней стадии (симптом «пробойника»).

ЛЕЧЕНИЕ

В лечении подагры важное место занимает образование пациентов, необходимо обозначить важность диеты, снижения массы тела, нормализации образа жизни. Существуют исследования, доказывающие, что нормализация массы тела (достигнутая диетой или хирургически) эффективна в снижении уровня МК. Кроме того, регулярная физическая активность может снижать уровень смер-

ности, связанный с гиперурикемией [23]. Доказана связь между избыточным потреблением мяса и алкоголя и увеличением риска возникновения подагрической атаки [21]. Также доказана связь между употреблением молочных продуктов и снижением уровня уратов (особенно кисломолочной продукции, низкокалорийных йогуртов). Изменение образа жизни, соблюдение диеты рассматривают как профилактику кардиоваскулярных осложнений, нередко сопутствующих подагре [22].

Важнейшим критерием для диагностики подагры является обнаружение кристаллов МУН. «Золотым стандартом» является поляризационная микроскопия синовиальной жидкости или содержимого образований, подозрительных на тофусы

В 2016 г. представлены обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры [1]. Впервые предложены принципы и рекомендации лечения подагры с использованием стратегии T2T («Treat to Target»). Данные подходы уже используются в лечении других ревматологических заболеваний, при подагре они также актуальны, т. к. здесь легко можно определить мишень, а исходы заболевания зависят от стойкого снижения уровня МК до целевых значений. В данной концепции учитываются не только целевые оптимумы лечения, но и рекомендации для профилактики атак и мониторинг коморбидности. Главный принцип рекомендаций – снижение уровня МК должно поддерживаться противовоспалительной стратегией с учетом коморбидности. Многочисленные дискуссии о лечении бессимптомной гиперурикемии подтверждают необходимость проведения дальнейших исследований совместно с кардиологами и нефрологами [23–25].

Концепция T2T основывается на оценке тяжести течения заболевания, а также на оценке активности. Для пациентов, страдающих подагрическим артритом, термин «тяжесть течения» отражает различные параметры, такие как частота атак, количество пораженных суставов, распространенность и величина тофусов, а также наличие коморбидности.

Следует выделить два направления при лечении пациента с подагрой: купирование острой подагрической атаки и коррекция гиперурикемии.

Для успешного купирования острого суставного синдрома основополагающим принципом является как можно более раннее начало лечения – концепция «pill in the rocket». Это утверждение еще раз обращает внимание на актуальность образовательной работы – необходимо научить пациента оказывать себе помощь уже при начальных признаках обострения. Для купирования острой подагрической атаки рекомендованы нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС) и колхицин. При тяжелых обострениях, а также наличии противопоказаний к традиционным противовоспалительным препаратам следует рассмотреть применение блокаторов интерлейкина 1 (ИЛ-1, канакинумаб, рилон-

цент) – провоспалительного цитокина, играющего ведущую роль в развитии подагрического артрита (рис. 2).

Эффективная коррекция гиперурикемии у пациента с подагрой является залогом успешного лечения. В настоящее время рекомендовано начинать уратснижающую терапию (УСТ) после первого острого артрита, также УСТ показана всем пациентам с рецидивирующими артритами (длительность заболевания более 2 лет, тофусы, уратная артропатия и/или МКБ). Инициировать УСТ рекомендовано как можно раньше у пациентов с дебютом в возрасте до 40 лет, высоким уровнем МК (> 8 мг/дл; 480 мкмоль/л) и/или сопутствующими заболеваниями (хроническая болезнь почек (ХБП), гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН)). Терапия должна проводиться препаратами в эффективной дозе под контролем уровня МК, необходимо поддерживать целевое значение МК – ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л). Более низкий уровень МК – ниже 5 мг/дл (300 мкмоль/л) рекомендован для пациентов с тяжелым течением подагры (тофусы, хроническая артропатия, частые обострения) для ускоренного растворения кристаллов МК и разрешения подагры. Значительное снижение уровня МК (ниже 3 мг/дл (180 мкмоль/л) на длительный период не рекомендовано.

Препаратом выбора при отсутствии у пациента признаков значимого поражения почек является аллопуринол – ингибитор ксантиноксидазы (КО), нарушающий превращение гипоксантина в ксантин и далее в МК.

Препарат назначается в малой дозе – 50 – 100 мг/сут с постепенным повышением на 100 мг каждые 2 – 4 нед. до достижения целевых значений МК. По данным многочисленных исследований, на фоне регулярного приема 300 мг/сут аллопуринола у 30 – 50% пациентов с нормальной почечной функцией не удавалось достичь целевого уровня МК [27, 28]. Лечение аллопуринолом в дозе 600 – 800 мг/сут эффективно в 75 – 80% случаев [1].

В случаях, когда целевое значение МК не может быть достигнуто максимально переносимой дозой аллопуринола, а также при наличии противопоказаний к аллопуринолу или его непереносимости препаратом выбора является фебуксостат – непуринный (не влияющий на другие пути пуринового и пиримидинового обмена) ингибитор КО. Фебуксостат, как и аллопуринол, ингибирует фермент путем присоединения к молибден-птеридиновому центру, единому у всех пуринов, но, в отличие от аллопуринола, ингибирующего лишь редуцированную форму фермента, фебуксостат формирует комплекс с обеими формами КО – редуцированной и окисленной, что обеспечивает более выраженное снижение уровня МК. Кроме того, имеются данные, что у пациентов с поражением почек фебуксостат не приводит к прогрессированию почечной недостаточности [20, 29].

Кроме того, в качестве УСТ возможно назначение урикозурического препарата (бензбромарон, пробеницид) в варианте монотерапии – при непереносимости аллопуринола или в комбинации с аллопуринолом или фебуксостатом.

Рисунок 2. Алгоритм лечения острой подагрической атаки [1]

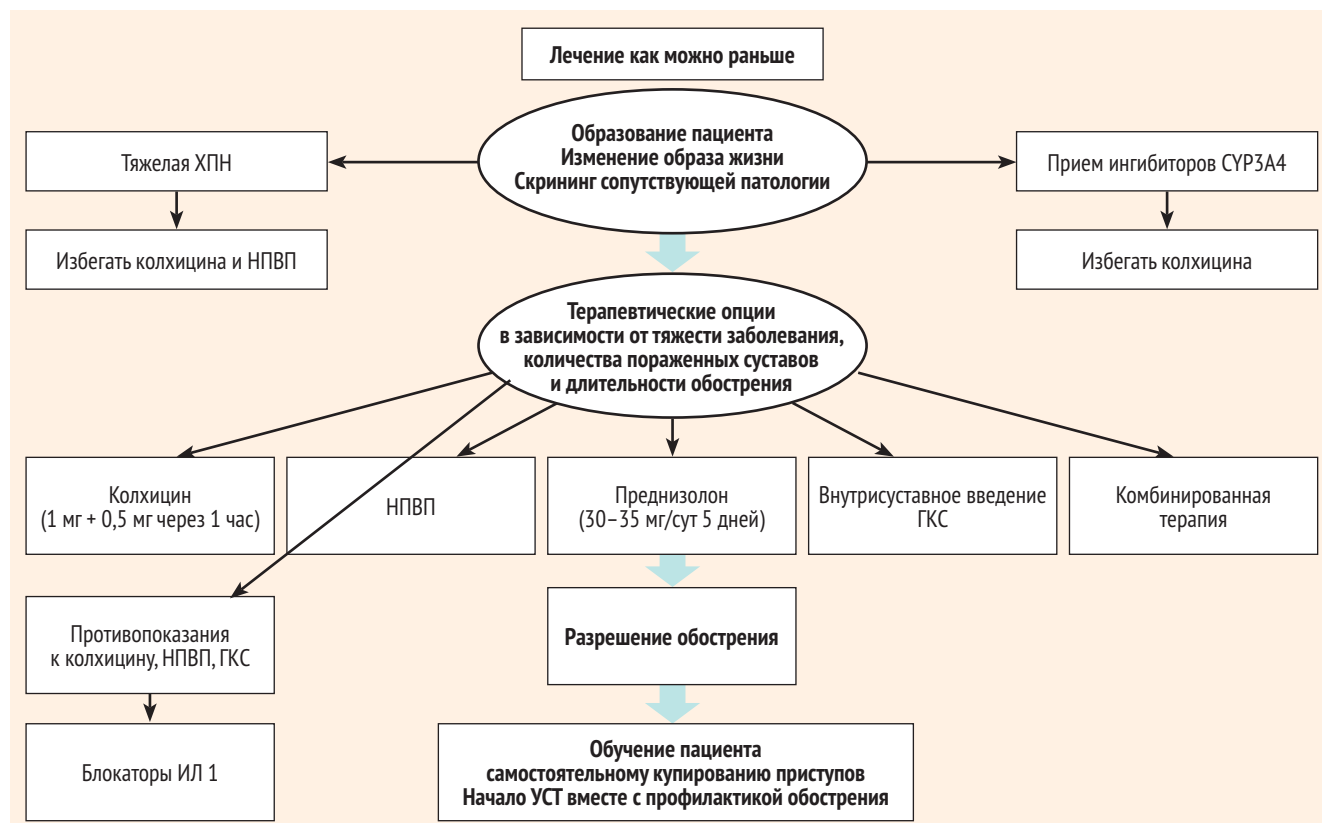
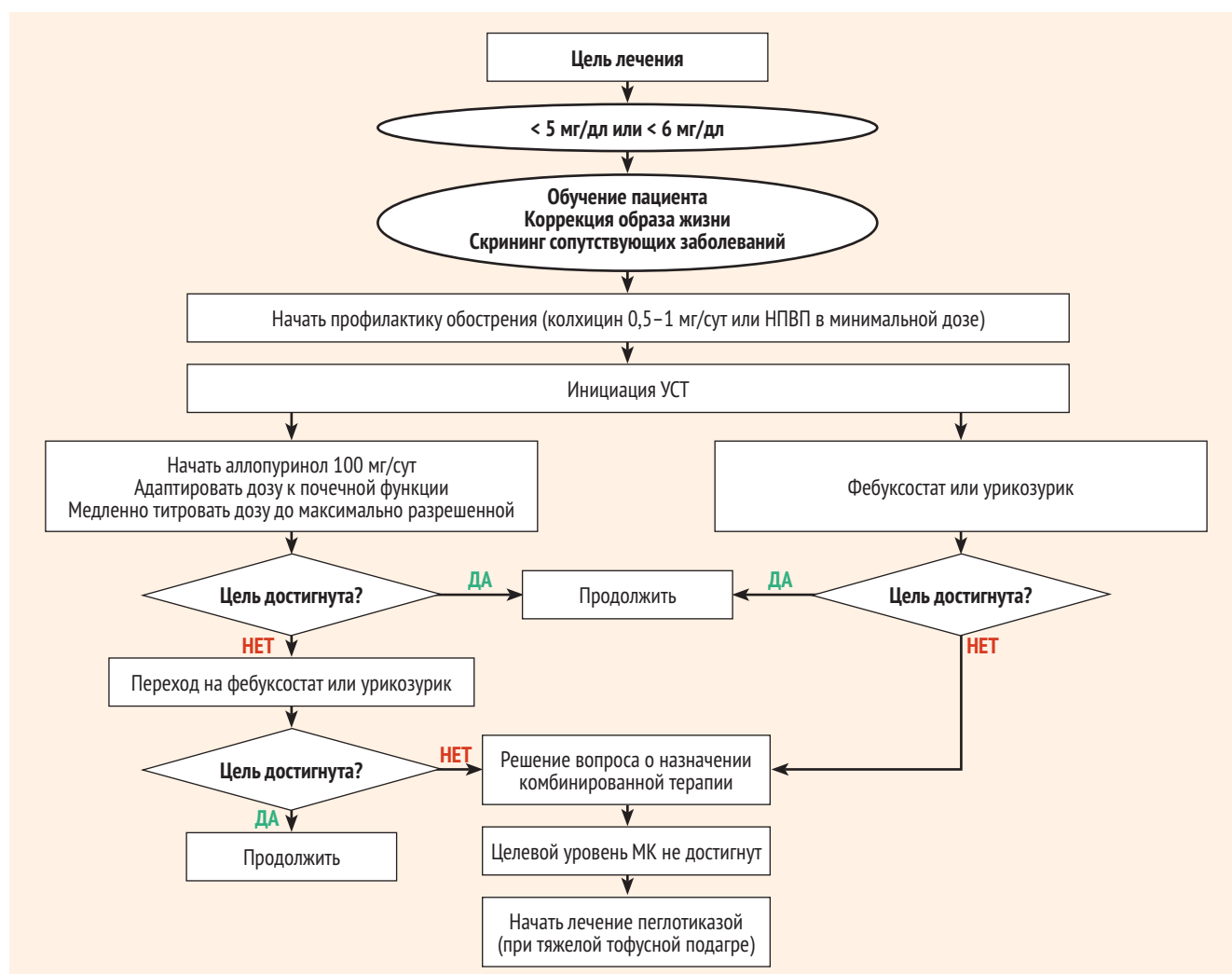


Рисунок 3. Алгоритм лечения гиперурикемии у пациентов с подагрой [1]

Во время инициации УСТ высок риск обострений подагрического артрита, в связи с чем рекомендовано проведение профилактической противовоспалительной терапии. Согласно обновленным рекомендациям EULAR, профилактика рекомендована в течение 6 мес. После начала УСТ рекомендован прием колхицина 0,5–1 мг/сут (доза должна быть уменьшена у пациентов с почечной недостаточностью). При непереносимости колхицина или наличии противопоказаний следует начать профилактику низкими дозами НПВП [1].

Пациентам с тяжелым течением подагрического артрита, у которых целевое значение МК не может быть достигнуто с помощью доступных медикаментов в максимальных дозировках (включая комбинации), показана пеглотиказа – рекомбинантная уриказа, расщепляющая МК в хорошо растворимый аллантиин (рис. 3).

Данные авторов

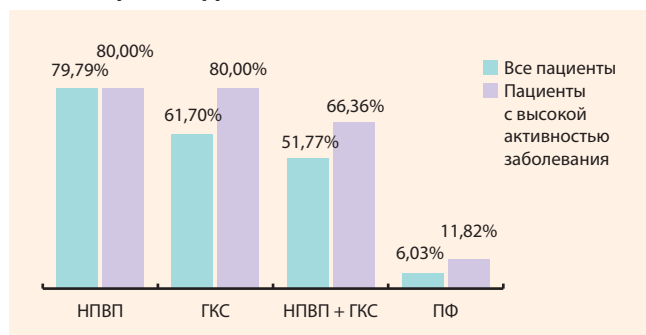
На базе Городского клинического центра подагры для лечения пациентов с острой подагрической атакой и обострением подагрического артрита использовались НПВП,

ГКС. Кроме того, у больных с выраженным обострением, недостаточным ответом на стандартную терапию, признаками поражения почек были использованы методы экстракорпоральной гемокоррекции: плазмаферез (ПФ) и плазмообмен аутоплазмой.

Для купирования суставного синдрома у 79,69% были использованы НПВП, у 61,70% – ГКС, у 51,77% пациентов потребовалось применение обеих групп препаратов. 6,03% больных проведена эфферентная терапия – ПФ и плазмообмен аутоплазмой (все они получали ГКС парентерально). В группе с высокой активностью заболевания (162 человека – 150 мужчин и 12 женщин) экстракорпоральная гемокоррекция использована в 11,82% случаев. ГКС получали 80,00% пациентов, НПВП – также 80,00%. Обе группы препаратов применялись у 66,36% исследуемых (рис. 4). Небольшая часть пациентов с учетом сопутствующей патологии получала только анальгетики (7,45% в общей группе и 7,27% среди пациентов с высокой активностью заболевания).

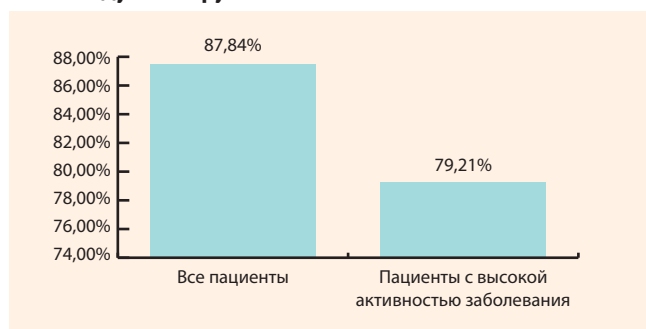
Для коррекции гиперурикемии после стихания острой подагрической атаки 87,84% пациентов получали аллопу-

Рисунок 4. Распределение проводимой терапии в исследуемых группах



ринол в средней дозе $113 \pm 55,1$ мг/сут. Такая невысокая доза аллопуринола может быть объяснена тем, что пациентам была начата УСТ с низких доз препарата – 50–100 мг/сут, даны подробные рекомендации по повышению дозы аллопуринола и контролю уровня МК после выписки из стационара. В группе пациентов с высокой активностью заболевания начать УСТ удалось лишь в 79,21% случаев (рис. 5).

Рисунок 5. Доля пациентов, получающих аллопуринол в исследуемых группах



АССОЦИИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Каждый пациент с подагрой должен быть регулярно обследован на предмет выявления ассоциированных заболеваний и факторов кардиоваскулярного риска, включая почечную недостаточность, ИБС, ХСН, цереброваскулярные заболевания, облитерирующий атеросклероз, ожирение, гиперлипидемию, гипертензию, диабет.

Гиперурикемия и подагра ассоциированы с развитием ХБП. В Великобритании популяционное исследование показало, что распространенность ХБП (>2 ст.) среди пациентов с уровнем МК > 10 мг/дл (584,9 мкмоль/л) и подагрой составляла 86% и 53% [25]. ХБП представляется одним из главных факторов риска развития подагры, в свою очередь и подагра может вызывать ХБП. Поэтому мониторинг функции почек (скорость клубочковой фильтрации) должно осуществляться так же часто, как и определение уровня МК [1].

В 1998 г. были опубликованы результаты крупного исследования Rathmann et al., целью которого было установление связи между гиперурикемией и компонентами синдрома инсулинорезистентности, или метаболического синдрома (МС). В исследование были включены 4053 человека – представители европеоидной и негроидной рас в возрасте от 18 до 30 лет. Ассоциация гиперурикемии с повышением индекса массы тела, уровнем инсулина и триглицеридов натощак, а также со снижением уровней холестерина липопротеидов высокой плотности наблюдалась у всех исследуемых и сохранялась после корректировки результатов по возрасту, уровню образования и физической активности, по критериям курения, приема алкоголя, оральных контрацептивных средств, уровню креатинина. После корректировки по компонентам МС сохранялась независимая ассоциация повышенных уровней триглицеридов с гиперурикемией у мужчин обеих рас [20].

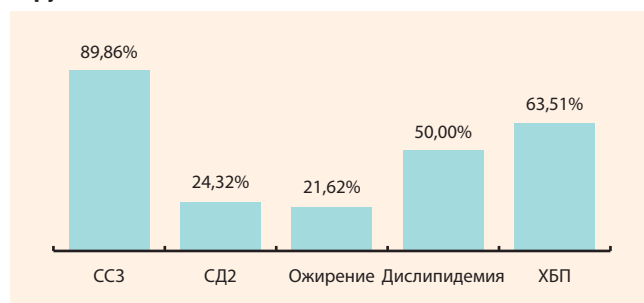
Впервые предложены принципы и рекомендации лечения подагры с использованием стратегии T2T («Treat to Target»). Данные подходы уже используются в лечении других ревматологических заболеваний, при подагре они также актуальны, т. к. здесь легко можно определить мишень, а исходы заболевания зависят от стойкого снижения уровня МК до целевых значений

Данные авторов

При анализе сопутствующей патологии у пациентов Городского клинического центра подагры заболевания сердечно-сосудистой системы выявлены у 89,86% больных. Гипертонической болезнью (ГБ) страдают 59,46%, ГБ и ИБС – 22,97%, перенесли инфаркт миокарда (ИМ) 7,43% пациентов. В группе пациентов с длительностью заболевания более 10 лет поражения сердечно-сосудистой системы отмечены в 92,59% случаев: ГБ – в 55,56%, сочетание ГБ и ИБС – в 25,93%, перенесли ИМ 11,11% (рис. 6).

Сахарным диабетом страдают 24,32%, у 21,62% диагностировано ожирение, гиперхолестеринемия выявлена у 50% пациентов. Признаки ХБП отмечены у 63,51%.

Рисунок 6. Сопутствующие заболевания в исследуемой группе



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подагра – наиболее частое воспалительное заболевание у мужчин и у женщин в постменопаузе. Оно имеет высокую социальную значимость, поражая пациентов трудоспособного возраста и требуя госпитализации для купирования суставного синдрома. Нередко выявляются тяжелые сопутствующие заболевания системы кровообращения, почек, нарушения липидного обмена, течение которых усугубляется на фоне гиперурикемии. Несмотря на накопленные в настоящее время знания о патофизиологических основах болезни, методах диагностики и терапии, многие пациенты не получают достаточ-

но эффективного лечения. Нельзя переоценить значение образовательной работы с больными – организации школ пациентов, проведения структурированного обучения. Высокая коморбидность, развитие подагрической нефропатии, негативных явлений на фоне противоподагрической терапии значительно ограничивают возможности медикаментозной терапии, требуют более тщательного выбора препаратов, проведения мониторинга безопасности. Также остаются нерешенными вопросы о необходимости УСТ у лиц с выявленной бессимптомной гиперурикемией, необходимо выделение пациентов группы риска по манифестации подагры на фоне бессимптомной гиперурикемии.



ЛИТЕРАТУРА

- Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017, 76: 29-42.
- Pillinger MH, Rosenthal P, Abeles AM. Hyperuricemia and gout. New insights into pathogenesis and treatment. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*, 2007, 65(3): 215-221.
- Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Annals of Internal Medicine*. 2005, 143: 499-516.
- Sanderson IR, He Y. Nucleotide uptake and metabolism by intestinal epithelial cells. *The Journal of Nutrition*, 1994 January, 124: 1245-1605.
- Sonoda T, Tatibana M. Metabolic fate of pyrimidines and purines in dietary nucleic acids ingested by mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 1978, 521: 55-66.
- Terkeltaub R, Bushinsky DA, Becker MA. Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics. *Arthritis Research and Therapy*, 2006, 8(Suppl 1): S4.
- Sorensen LB. Degradation of uric acid in man. *Metabolism*, 1959, 8: 687-703.
- Rudolph FB. The biochemistry and physiology of nucleotides. *The Journal of Nutrition*, 1994 January, 124: 1245-1605.
- Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis*, 2005 Feb, 64(2): 267-72.
- Kutzing MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2008, 324: 1-7.
- So A. Developments in the scientific and clinical understanding of gout. *Arthritis Research & Therapy*, 2008, 10: 221.
- Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Evil humors take their toll as innate immunity makes gouty joints TREM-ble. *Arthritis & Rheumatism*, 2006 Feb, 54(2): 383-386.
- Murakami Y, Akahoshi T, Hayashi I, Endo H, Kawai S, Inoue M, Kondo H, Kitasato H. Induction of Triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in murine resident peritoneal macrophages by monosodium urate monohydrate crystals. *Arthritis & Rheumatism*, 2006 Feb, 54(2): 455-462.
- Martinson F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunological Reviews*, 2010, 233: 218-232.
- Заболеемость населения России (в 2000–2006 гг.). Статистические материалы Министерства здравоохранения и социального развития РФ (за 2001–2007 гг.).
- Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann Rheum Dis*, 2014, 73: 1598-600. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205304.
- Grassi W, Meenagh G, Pascual E, Filippucci E. Crystal clear-sonographic assessment of gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum*, 2006, 36(3): 197-202.
- Nicolaou S, Yong-Hing C, Galea-Soler S, Hou D, Louis L, Munk P. Dual-energy CT as a potential new diagnostic tool in the management of gout in the acute setting. *Am J Roentgenol*, 2010, 194: 1072-1078.
- Choi H, Burns L, Shojania K, Koenig N, Reid G, Abufayyah M et al. Dual energy CT in gout: a prospective validation study. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71: 1466-1471.
- Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Annals Epidemiol*, 1998, 8: 250-261. doi: 10.1016/S1047-2797(97)00204-4.
- Moi JH, Sriranganathan MK, Falzon L et al. Lifestyle interventions for the treatment of gout: a summary of 2 Cochrane systematic reviews. *J Rheumatol*, 2014, 92(Suppl): 26-32. doi:10.3899/jrheum.140459.
- Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23: 192-202. doi:10.1097/BOR.0b013e3283438e13.
- Yamanaka H. Gout and hyperuricemia in young people. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23: 156-160. doi:10.1097/BOR.0b013e3283432d35.
- Baker JF, Schumacher HR, Krishnan E. Serum uric acid level and risk for peripheral arterial disease: analysis of data from the multiple risk factor intervention trial. *Angiology*, 2007, 58: 450-457. doi:10.1177/0003319707303444.
- Jalal DI, Chonchol M, Chen W et al. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61: 134-146. doi:10.1053/j.ajkd.2012.07.021.
- Schlesinger N, Mysler E, Lin HY et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomized study. *Ann Rheum Dis*, 2011 Jul, 70(7): 1264-1271.
- Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2013, 15: 435-442. doi:10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x.
- Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65: 543-549. doi:10.1053/j.ajkd.2014.11.016.
- Saag KG, Whelton A, Becker MA et al. Impact of febuxostat on renal function in gout subjects with moderate-to-severe renal impairment. *Arthritis Rheumatol*, 2016. [Epub ahead of print 19 Feb 2016]. doi:10.1002/art.39654doi:10.1002/art.39654.

Загадки подагры

И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова, И.А. Иськова, Ю.А. Мошко, Г.А. Шахбазиди

Mysteries of the gout

I.L. Kliaritskaia, E.V. Maksimova, I.A. Iskova, Y.A. Moshko, G. Shakhbazidi

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: подагра, мочевая кислота, история

Резюме

Загадки подагры

И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова, И.А. Иськова, Ю.А. Мошко, Г.А. Шахбазиди

Подагра в настоящее время является одним из самых интересных ревматологических заболеваний, а также одним из самых древних заболеваний, известных человечеству. В основе гиперурикемии и, в конечном счете, подагры, безусловно, лежат какие-то генетические нарушения. Еще Гален считал подагру наследственным заболеванием, а современные подсчеты показывают, что более 80% больных подагрой обладают наследственной предрасположенностью к этому недугу. Ранее подагра считалась болезнью богатых и знаменитых людей, которые могли позволить себе слишком много жирной пищи и вина. В настоящее время известно, что жирная пища и чрезмерное употребление алкоголя могут способствовать развитию подагры, но они не являются определяющими причинами болезни. Подагрой болели очень многие известные люди, оставившие свой след в мировой истории. Это были люди гениальные, о которых знала вся мировая общественность. Высокий уровень мочевой кислоты в организме несколько коррелирует с умственной активностью мозга, поэтому люди, в чьей крови отмечается повышенное ее содержание, являются людьми с особо выдающимися умственными способностями, но причины этой взаимосвязи на сегодняшний день в мире еще никто конкретно не назвал. В настоящее время для оптимального лечения подагры рекомендуется комбинация нефармакологических и фармакологических подходов.

Ключевые слова: подагра, мочевая кислота, история

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; главный внештатный федеральный гастроэнтеролог по Республике Крым и г. Севастополю Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: klira3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Максимова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Иськова Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: irinasimf@ya.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Мошко Юрий Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: crimtj@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Шахбазиди Георгия Андреевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: stylian@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Abstract

Mysteries of the gout

I.L. Kliaritskaia, E.V. Maksimova, I.A. Iskova, Y.A. Moshko, G. Shakhbazidi

Gout is currently one of the most interesting rheumatological diseases, as well as one of the most ancient diseases known to mankind. At the heart of hyperuricemia and, ultimately, gout, there are certainly some genetic disorders. Even Galen considered gout a hereditary disease, and modern estimates show that more than 80% of patients with gout have a hereditary predisposition to this ailment. Earlier, gout was considered a disease of the rich and famous people who could afford too much fatty food and wine. It is now known that fatty foods and excessive consumption of alcohol can contribute to the development of gout, but they are not the determining causes of the disease. Many famous people suffered from gout, leaving their mark on world history. They were people of genius, of which the entire world public was aware. The high level of uric acid in the body is somewhat correlated with mental activity of the brain, therefore people whose blood is marked with increased levels of it are people with particularly outstanding mental abilities, but no one has specifically named the cause of this relationship to date. At present, a combination of non-pharmacological and pharmacological approaches is recommended for the optimal treatment of gout.

Keywords: gout, uric acid, history

Подагра в настоящее время является одним из самых интересных ревматологических заболеваний, а также одним из самых древних заболеваний, известных человечеству. Первое упоминание о подагре относится к V веку до нашей эры, когда впервые Гиппократ назвал «подагрой» острые боли в стопе [1]. Более 2400 лет назад Гиппократ описал признаки подагры, выявил взаимосвязь между привычкой чрезмерно есть и усилением сезонных приступов, установил влияние наследственности на развитие этого недуга. Проследил Гиппократ и связь подагры с состоянием эндокринной системы: «Евнух никогда не болеет подагрой и никогда не лысеет. У мужчины не бывает подагры до половой зрелости, а у женщин – до менопаузы». Первый известный больной подагрой – тиран Сиракуз Гиерон (V век до н.э.). Даже в больших пальцах стоп мумий египетских фараонов при исследовании были обнаружены кристаллы мочевой кислоты. Первое описание подагрического тофуса принадлежит Клавдию Галену (129-199 г н.э.). Клавдий Гален лечил от подагры императора Луция Септимия Севера, облегчая его состояние посредством диеты, гимнастики и радоновыми омовениями. Клавдий Гален советовал: «Вставайте из-за стола слегка голодными, и вы будете всегда здоровы» [1].

Только в конце XVIII века английский ученый Уильям Хайд Воластон указал на причину подагры – наличие мочевой кислоты в подагрических узлах. А через 100 лет соли мочевой кислоты были обнаружены в суставной жидкости больных подагрой [2].

С латинского подагра дословно переводится как «нога в капкане» (от «pod» – стопа и «agros» – капкан). Действительно, чаще всего подагра поражает плюснефаланговые суставы стопы, хотя возможна и другая локализация. В Древней Греции, в зависимости от места, куда впивался этот «капкан боли», различали: гонагру (поражение колена) и омагру (поражение суставов плеча) [3].

Подагра имеет очень много красочных и образ-

ных определений: «царская болезнь», «болезнь королей», «король болезней», «болезнь аристократов», «признак гениальности», «болезнь пиратов, королей и аристократов» [4-8]. И действительно, подагрой болели очень многие известные люди, оставившие свой след в мировой истории. Это были люди гениальные, о которых знала вся мировая общественность. Среди них отмечалось много ученых, литераторов, композиторов, артистов, художников. Одно время подагру называли «болезнью столиц» (так как она облюбовывала поочередно все преуспевающие города древности (Афины, Александрия, Рим, Константинополь)). Позднее «страной подагры» стала Англия, а затем Голландия. Известный английский врач XVII века Т. Сиденгам, который тоже страдал подагрой, писал: «Подагра поражает больше богатых, чем бедных, больше умных, чем простоватых. Знаменитые короли, императоры, философы становятся ее жертвами» [9].

Д.Г. Рохлин в книге «Болезни древних людей» описывает обнаруженные им при раскопках богатых погребений в Новгороде кости со следами подагры («...вот следствие постоянных пиров с объеданием, возлияниями») [5].

Подагру умоляли о пощаде: «Будь милостива к нам, ты, всему миру известная и всех устрашающая подагра, пусть причиняемая тобою боль будет легкой и кратковременной, а не ужасной и невыносимой, пусть она не превращает нас в калек» (Лукиан). Ею угрожали: «Подагра злая, скрючь седых вельмож; пусть, как их честность, и они хромают» (Шекспир).

Проходили столетия, и в XX в. отмечена новая волна подагрического диатеза: в Западной Европе в послевоенные годы частота болезни возросла в 15-20 раз. В США насчитывается 2 млн. больных. Возникла тенденция к омоложению болезни, дебют которой раньше развивался к 35-40 годам. Хотя по-прежнему подавляющее большинство больных (95%) составляют мужчины, неуклонно растет и заболеваемость женщин (чаще «мужеподобных»), что

заставляет вспомнить сказания Сенеки: «Тяжелые времена, исчезла старая добродетель, даже женщины стали болеть подагрой» [10].

История открытия роли мочевой кислоты в развитии подагры относится к 1776 г., когда Шееле обнаружил мочевую кислоту в образующихся у подагриков почечных камнях. Столетие спустя в трудах медико-хирургического общества Гаррод писал по этому поводу еще определеннее: «В крови больного подагрой постоянно содержится мочевая кислота в форме урата натрия, который может быть выделен из нее в кристаллической форме». Свои наблюдения Гаррод подтверждал эффектным экспериментом – опускал нитку в кровь больных подагрой, где она покрывалась кристаллами мочекаменных соединений. Надо заметить, что на отложение солей в суставах больных подагрой указывал еще в средние века знаменитый врач и натуропат Парацельс, описывая этот феномен с помощью характерной для того времени алхимической терминологии. Парацельс утверждал, что суставы подагриков сначала пропитываются слизистым, жгучим, подобно адскому огню, вязким веществом тартарус (намек на подземное царство мертвых Тартар), из которого под воздействием духа соли удаляется влага, а землистые соли при этом выпадают в осадок. Накопление солей мочевой кислоты в тканях и суставных сумках нередко приводит к развитию острого приступа подагры, яркое описание которого дал еще в 1735 г. Томас Сиденгам [11]. Томас Сиденгам сам страдал подагрой 34 года и знал не понаслышке, о чем писал!

«Жертва ложится в постель в полном здравии, – писал Сиденгам. – Около двух часов ночи она просыпается из-за острой боли в большом пальце ноги; более редкая – в пятке, локте или подъеме. Боль подобна боли при вывихе, и все же чувство такое, как будто на пораженные места льется холодная вода. Затем следуют озноб, дрожь и небольшой жар. Боль, сначала умеренная, становится более сильной. С ее усилением усиливаются озноб и дрожь. Через некоторое время все это достигает наибольшей высоты, распространяясь на кости и связки предплюсны и плюсны. То ощущается сильнейшее растяжение, разрывание связок, то это грызущая боль, то это давление и натяжение. Теперь чувствительность пораженной части настолько сильна и жива, что она не может переносить ни тяжесть одеяла, ни толчки от чьего-то хождения по комнате. Ночь проходит в пытке...» [11].

В основе гиперурикемии и, в конечном счете, подагры, безусловно, лежат какие-то генетические нарушения [12]. Еще Гален считал подагру наследственным заболеванием, а современные подсчеты показывают, что более 80% подагриков обладают наследственной предрасположенностью к этому недугу. Ранее подагра считалась болезнью богатых и знаменитых людей, которые могли позволить себе слишком много жирной пищи и вина. В настоящее время известно, что жирная пища и чрезмерное употребление алкоголя могут способствовать раз-

витию подагры, но они не являются определяющими причинами болезни [13].

Подагрой болели очень многие известные люди, оставившие свой след в мировой истории. Это были люди гениальные, о которых знала вся мировая общественность: Исаак Ньютон, Альберт Эйнштейн (по имеющимся сведениям, даже умер от осложнений подагры), Чарльз Дарвин, Петр I, Александр Македонский, многие члены семьи Медичи из Флоренции, Л.Н. Толстой, Микеланджело, Леонардо да Винчи, Бенджамин Франклин [1, 5, 10, 14].

Высокий уровень мочевой кислоты в организме несколько коррелирует с умственной активностью мозга, поэтому люди, в чьей крови отмечается повышенное ее содержание, являются людьми с особыми выдающимися умственными способностями, но причины этой взаимосвязи на сегодняшний день в мире еще никто конкретно не назвал.

Впервые на возможную связь подагры с повышенной умственной активностью указал английский исследователь Э.Орван в своей статье «Происхождение человека», опубликованной в знаменитом научном журнале «Nature» в 1955 г. [15].

Он обратил внимание на то, что структура мочевой кислоты чрезвычайно схожа со структурой кофеина и теобромина – веществ, содержащихся в кофе и чае и способных стимулировать умственную активность. Последние вещества являются «мозговыми стимуляторами», потому что ингибируют в клетках мозга фермент фосфодиэстеразу, которая, в свою очередь, уничтожает другое соединение – циклический аденозинмонофосфат (ЦАМФ). А это последнее вещество образуется в результате поступления в клетки всевозможных сигналов и служит универсальным активатором множества внутриклеточных процессов. Следовательно, если мочевая кислота хотя бы частично обладает действием кофеина и теобромина, то при концентрации этой кислоты, в 20–30 раз превышающей нормальную, она будет постоянно стимулировать мозговую, да и физическую активность подагриков [15].

В своей статье Э.Орван указал, что наши родственники, приматы, лишены фермента уриказы, который у прочих млекопитающих расщепляет мочевую кислоту до более простых органических соединений. Следовательно, мозг приматов должен был постоянно испытывать на себе стимулирующее влияние мочевой кислоты, что и могло во многом предопределить дальнейшее появление разумных существ именно в этой ветви эволюции позвоночных. У подагриков стимулирующее влияние мочевой кислоты увеличено многократно, что и создает предпосылки для проявления необыкновенной работоспособности и гениальности [15].

В настоящее время для оптимального лечения подагры рекомендуется комбинация нефармакологических и фармакологических подходов и должно учитывать:

- Специфические факторы (сывороточный уровень мочевой кислоты (МК), количество предше-

ствующих атак, рентгенография)

- Стадию болезни (асимптоматическая гиперурикемия с отсутствием/наличием депозитов моноурата натрия (МУН), острый артрит/межприступный период, хроническая тофусная подагра)

- Общие факторы риска (возраст, пол, ожирение, приём гиперурикемических препаратов, наличие сопутствующих заболеваний, полипрагмазия, генетические факторы) [16].

Рекомендуется обучение больного правильно-му образу жизни (уменьшение веса тела при ожирении, диета с ограничением пуринов животного происхождения, уменьшение приема алкоголя, особенно пива, подслащенных сахаром напитков). Ограничение в пищевом рационе богатых пуринами продуктов животного происхождения и снижение массы тела способствует снижению сывороточного уровня МК. Алкоголь, особенно пиво и крепкие спиртные напитки являются независимым фактором риска для подагры. Диета, обогащенная молочными продуктами с низким содержанием жира, приводит к снижению сывороточного уровня МК и частоты приступов артрита [16, 17].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и колхицин, а также глюкокортикоиды (ГК) рекомендуются «первой линией» терапии острого приступа артрита (уровень доказательности А). Выбор конкретного препарата должен определяться исходя из наличия и отсутствия противопоказаний, с учетом лекарственных взаимодействий. Лечение НПВП и колхицином желательно начинать как можно раньше от начала приступа артрита. Каждый пациент должен быть обучен самостоятельному применению указанных препаратов при развитии первых признаков острого приступа артрита [18].

Использовать высокие дозы колхицина не рекомендуется, так как это почти всегда вызывает нежелательные реакции (НР), целесообразно использование низких доз (1,5 мг в первый день (1 мг и через час ещё 0,5 мг и 1 мг со следующего дня) может быть достаточно у большинства пациентов [16].

Рекомендуется введение внутрисуставно ГК или внутримышечное введение ГК или назначение средних доз ГК перорально с быстрой отменой (30-35 мг преднизолона в сутки на несколько (4-6 дней) с последующей быстрой полной отменой). Данная терапия эффективна и сопоставима по безопасности с НПВП в лечении острого приступа артрита.

При наличии абсолютных противопоказаний и/или неэффективности НПВП, колхицина и ГК, для купирования острого приступа рекомендуется рассмотрение вопроса о применении моноклональных антител к интерлейкину (ИЛ)-1 (канакинумаб). Применение канакинумаба следует избегать при наличии инфекционных заболеваний [17].

Рекомендуется проведение уратснижающей терапии всем больным со стойкой гиперурикемией (ГУ) и острыми атаками артрита (в том числе, в анамнезе), хроническим артритом, наличием тофу-

сов (независимо от локализации и метода выявления (при осмотре, методами лучевой диагностики). Пациентам с дебютом подагры в возрасте менее 40 лет, при наличии почечной патологии, коморбидных заболеваний уратснижающую терапию следует инициировать сразу после первого приступа артрита. Проведение уратснижающей терапии в других случаях (при неосложненной подагре) показано при неэффективности нефармакологических методов лечения [17].

Целью уратснижающей терапии является предупреждение образования и растворение имеющихся кристаллов МУН. Для её достижения рекомендуется поддержание уровня МК ниже точки supersaturation сыворотки уратами (<360 мкмоль/л). У больных с тяжелой тофусной подагрой рекомендуется поддержание сывороточного уровня МК < 300 мкмоль/л. Не рекомендуется длительное поддержание сывороточного уровня МК ниже 180 мкмоль/л [18].

Аллопуринол – эффективное средство для длительного лечения у больных с хронической подагрой и препарат первой линии терапии при нормальной функции почек; его эффект в отношении снижения сывороточного уровня МК зависит от дозы. Рекомендуется назначение препарата в исходно низкой дозе (50-100 мг ежедневно) с последующим увеличением (при необходимости) по 100 мг каждые две-четыре недели.

Рекомендуется коррекция максимальной дозировки аллопуринола с клиренсом креатинина у пациентов с нарушением функции почек. В случае развития НР, связанных с применением аллопуринола, а также при недостижении целевого уровня МК сыворотки при применении максимально допустимых доз аллопуринола рекомендуется назначение других ингибиторов ксантиноксидазы (фебуксостат) или некоторых урикозуриков (бензбромарон) (при СКФ > 30 мл/мин) или сочетанное применение ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринола, фебуксостата) и урикозуриков [16]. Фебуксостат назначают внутрь, по 80 мг 1 раз в сутки в течение 2-4 недель.

Фебуксостат и бензбромарон могут применяться у больных с мягкой и умеренной почечной недостаточностью, их эффективность в отношении влияния на сывороточный уровень МК при применении средних доз препаратов превышает таковую у аллопуринола; при этом прием бензбромарона требует контроля в связи с риском гепатотоксичности). У больных подагрой со сниженной функцией почек фебуксостат и бензбромарон чаще, чем аллопуринол позволяют достигать целевого уровня МК.

Рекомендуется коррекция гиперлипидемии, артериальной гипертензии, гипергликемии, ожирения и отказ от курения. Данная рекомендация является важным компонентом ведения больных с подагрой.

У больных с подагрой рекомендуется исключить прием диуретиков, за исключением наличия жиз-

ненных показаний. В качестве альтернативы могут быть использованы другие гипотензивные препараты.

Лозартан, амлодипин и фенофибрат имеют умеренный урикозурический эффект, их рекомендовано использовать у пациентов с подагрой при наличии прямых показаний.

Пациентам с высоким сывороточный уровнем холестерина рекомендуется назначение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов).

Рекомендуется для профилактики приступов артрита в течение первых месяцев после начала уратснижающей терапии использовать колхицин (0,5 мг в сутки) и/или НПВП (с гастропротекцией при показании). При наличии абсолютных противопоказаний и/или неэффективности НПВП и колхицина для профилактики приступов артрита в первые месяцы уратснижающей терапии возможно назначение канакинумаба [16-18].

Литература

1. Лисицын Ю.П. История медицины: Учебник. – М: ГЭОТАР – МЕД, 2004.
2. Подагра / В. Г. Барскова // Перу – Полуприцеп. – М.: Большая российская энциклопедия, 2014. – С. 524. – (Большая российская энциклопедия: [в 35 т.] / гл. ред. Ю. С. Осипов; 2004–2017, т. 26)
3. Pillinger M. H., Rosenthal P., Abeles A.M. Hyperuricemia and gout: new insights into pathogenesis and treatment // *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*. – 2007. — Vol. 65, № 3. – P. 215-221.
4. Насонова В., Барскова В. Болезнь изобилия // *Наука и жизнь*. – 2004. – № 7.
5. Гулиева Г.П., Ягода А.В. Подагра в возрастном и половом аспекте // *Науч.-практич. ревматология*. – 2002. – № 4. – С.51.
6. Под ред. С.А. Насонова. Клинические рекомендации. Ревматология. – ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 112-119. – 288 с.
7. Насонова В.А., Фоломеева О.М., Эрдес П.Ф. Ревматические болезни в России в начале XXI века // *Научн.- практ. ревматология*. – 2003. – № 1. – С.6-10.
8. Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Денисов П.С., Барскова В.Г. Факторы риска подагры: половые различия // *Науч.-практ. ревматология*. – 2011. – № 6. – С.28-31.
9. Елисеев М.С. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR) // *Науч.- прак. ревматология*. – 2015. – № 6. – 581-585.
10. Kuo C.F., Grainge M.J., Zhang W., et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors // *Nat Rev Rheumatol*. – 2015. – № 11. – 649–662.
11. Taylor W.J., Fransen J., Jansen T.L., et al. Study for Updated Gout Classification Criteria (SUGAR): identification of features to classify gout // *Arthritis Care & Research*. – 2015. – № 67 (9). – P. 1304-1315.
12. Neogi T., Jansen T., Dalbeth N., et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology // European League Against Rheumatism collaborative initiative. – *Ann Rheum Dis*. – 2015. – № 74 (10). – P.1789-1798.
13. Hamburger M., Baraf H.S., Adamson T.C. 3rd, et al. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia // *Postgrad Med*. – 2011. –Vol. 123 (6), Suppl 1. – P. 3-36.
14. Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Барскова В.Г. Клинические особенности подагры у женщин: результаты сравнительного исследования // *Научно-практическая ревматология*. – 2014. – № 2 (52). – С.178-182.
15. Засельский В., Лалаянц П. Природа гениальности // *Огонёк*. — 1996. — № 27. — С. 4-7
16. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // *Ann Rheum Dis*. – 2016. – № 1. – P.1–14.
17. Клинические рекомендации по подагре Министерства здравоохранения Российской Федерации 2016 года <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=174#/text>
18. Федеральные клинические рекомендации по подагре 2014 года http://rheumatolog.ru/media/filer_public/6b/7f/6b7fabdc-ab3a-4a2d-ac70-5dc044cb7453/podagra.pdf

Ирина ШИРОКОВА, Юлия ПРОЖЕРИНА, к.б.н., «Ремедиум»

10.21518 / 1561-5936-2018-3-33-38

Новый шаг в лечении «болезни королей»

Многовековая история изучения подагры позволила добиться значительных успехов в лечении этого хронического системного заболевания, существенно снижающего качество жизни. Однако наблюдающийся в последние годы неуклонный рост количества пациентов, страдающих подагрой, при зачастую несвоевременной диагностике потребовал принятия новых серьезных мер, включая разработку современных методов фармакотерапии [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Панская хвороба, болезнь аристократов, королевский недуг, нога в капкане – все эти определения в свое время дали подагре (ros, rodis – нога, ага – капкан) – заболеванию, приступы которого сопровождаются сильнейшими болевыми ощущениями. Как отметил Евгений Насонов, главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава России, «подагрические боли – одно из самых болезненных состояний в медицине» [2]. Согласно результатам эпидемиологических исследований, их испытывают не менее 1–3% взрослого населения, причем в большей степени мужчины. Соотношение мужчин и женщин составляет 4:1, а среди лиц старше 65 лет – 3:1 [3].

Это различие объясняется тем, что уровень мочевой кислоты (а именно его повышенное значение обуславливает развитие подагры) на протяжении практически всей жизни у мужчин выше, чем у женщин. У представительниц женского пола данный показатель повышается после менопаузы, но в целом он на 1 мг ниже, чем у мужчин. Между тем в последние годы эта тенденция начала меняться, что связано с широким применением диуретиков (как для лечения артериальной гипертензии, так и для похудения)

и с ростом распространенности хронической почечной недостаточности. В результате увеличивается доля женщин, страдающих подагрой, а соотношение заболевших мужчин и женщин постепенно выравнивается [4]. Также отмечено, что у мужчин пик заболеваемости в основном приходится на 40–50 лет, тогда как у женщин – на 60 лет и старше. Однако в последнее время болезнь все чаще развивается у лиц молодого возраста [3].

SUMMARY

Keywords: *gout, pharmacotherapy, febuxostat*

The centuries-long history of the gout study made it possible to achieve a significant success in the treatment of this chronic systemic disease, which significantly reduces the quality of life. However, in recent years a steady increase in the number of gout patients with frequently delayed diagnosis has required the adoption of new serious measures including the development of modern pharmacotherapy methods [1].

Irina SHIROKOVA, Julia PROZHERINA, PhD in biology, Remedium.

A NEW STEP IN THE TREATMENT OF «KING'S DISEASES»

Ключевые слова:

подагра, фармакотерапия, фебуксостат

Причины подагры разнообразны. Среди них выделяют дефекты генов, которые отвечают за активность ферментов, влияющих как на синтез мочевой кислоты (гиперпродукция), так и на ее транспорт в почках (гипоэкскреция). К развитию подагры могут привести заболевания, сопровождающиеся массивным распадом нуклеотидов из клеточных ядер (гиперурикемия), включая болезни крови, лимфопролиферативные заболевания, тяжелый псориаз, саркоидоз и другие патологии, нарушающие почечную экскрецию (гипотиреоз, гиперпаратиреоз, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, гестозы, ожирение и т.д.), а также химио- и лучевая терапия. Кроме того, гиперурикемию могут вызывать загрязнение окружающей среды (работа бензиновых двигателей) и токсические вещества (свинец) вследствие нарушения экскреции уратов почками [5].

Существуют и другие факторы риска развития подагры, например высокопуриновые продукты питания, вызывающие в организме избыток субстрата для синтеза мочевой кислоты. Развитию заболевания также способствует употребление жирной пищи и алкоголя, который, метаболизируясь до молочной кислоты, препятствует экскреции уратов. При этом наибольшую опасность представляют крепкие алкогольные напитки и пиво, а также продукты, содержащие фруктозу.

Подобным образом могут действовать и большие физические нагрузки.

Еще одним важным фактором риска является применение лекарственных препаратов. К ним относятся, например, противотуберкулезные ЛС (пиразинамид и этамбутол), которые способны вызывать гиперурикемию и обострение подагры. Аналогичным эффектом обладает диданозин, применяемый при ВИЧ. К развитию подагры может приводить прием иммуносупрессора циклоспорина и ряд других ЛС [5].

ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

Когда-то подагру рассматривали в основном как «суставное» заболевание, которое при хроническом течении не только существенно ухудшает качество жизни пациента, но и может приводить к инвалидизации. Однако со временем выяснилось, что при подагре поражаются не только суставы (суставный синдром – самое яркое проявление этой болезни), но и целый ряд органов и систем, прежде всего почки. При этом поражение почек нередко предшествует типичному подагрическому артриту, возникая за много лет до появления суставного синдрома, и во многом определяет прогноз развития болезни.

Согласно современным представлениям, подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами.

С учетом этого в развитии подагры выделяют 3 основные стадии:

- гиперурикемию и накопление уратов в организме;
- отложение уратов в тканях;
- воспаление в ответ на микрокристаллические депозиты [6].

Следует подчеркнуть, что подагра и гиперурикемия, под которой в соответствии с рекомендациями Европейской антиревматической лиги по диагностике подагры понимают патологию, развивающуюся при уровне мочевой кислоты, превышающем 360 мкмоль/л (6 мг/дл), нетождествен-

ны. Так, гиперурикемия достаточно широко распространена в популяции и у большинства носит бессимптомный характер, в то время как только у части больных развивается подагра. По статистике, она выявляется примерно у 10% людей с гиперурикемией. Помимо гиперурикемии, к развитию подагры приводят такие факторы, как недостаточная васкуляризация тканей (сухожилия, хрящи, связки), высокая концентрация уратов, локальная температура (переохлаждение периферических суставов способствует образованию микротофусов), pH (при кислых значениях pH ураты кристаллизуются, в щелочной среде растворимость мочевой кислоты повышается) [6].

Подходы к лечению подагры во многом определяются стадией течения заболевания и характером изменений, поэтому терапия этого заболевания должна быть максимально персонализированной [6].

ЛЕЧЕНИЕ: ОБЩИЕ ПОДХОДЫ

Долгое время единственным способом лечения подагры оставалась диета. Свою важную роль она сохраняет и сегодня. Главной целью диеты является снижение мочекислых соединений в организме, что может быть достигнуто следующими способами:

- ограничением количества продуктов, богатых пуриновыми основаниями (мяса, рыбы);
- введением продуктов, бедных пуриновыми основаниями (молока, круп);
- введением достаточного количества жидкости;
- уменьшением массы тела [7].

По словам Максима Елисеева, заведующего лабораторией микрокристаллических артритов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», основные принципы диетотерапии при подагре остаются неизменными на протяжении столетий, однако некоторые из них пересмотрены. Доказано, что, в отличие от пурино-содержащих продуктов животного происхождения, богатая пуринами растительная пища существенно не влияет на сывороточный уровень мочевой кислоты. Не составляет исключение и табуированный ранее

соевый белок, потребление которого может немного повышать сывороточный уровень мочевой кислоты, но это не имеет клинического значения. Если говорить о доказательной базе, то практически во всех исследованиях, посвященных диетотерапии, изучается возможность влияния различных рационов питания на риск развития подагры, но не на частоту приступов артрита у пациентов, уже имеющих диагноз подагры. «Единственное проспективное исследование, проведенное как двойное слепое плацебо-контролируемое, доказало, что от некоторых пищевых продуктов для больных подагрой может быть и реальная польза, – отметил эксперт. – Обогащенное гликомакропептидом и экстрактом молочного жира G600 обезжиренное молоко снижало риск приступов артрита в сравнении с плацебо. Несколько крупных исследований показали дозозависимый эффект регулярного потребления кофе (при эпизодическом потреблении этого не происходит) вне зависимости от наличия кофеина. Весьма скромное снижение сывороточного уровня мочевой кислоты отмечается при приеме экстракта зеленого чая». Он также отметил, что вопреки широко распространенному мнению безопасным в отношении уровня урикемии и риска развития подагры (в отличие от пива и крепких спиртных напитков) является потребление небольшого количества сухого вина, для которого показан ряд метаболически благоприятных эффектов, включая профилактику нарушений углеводного, липидного обмена, снижение артериального давления (АД). «Безусловно, значение диеты в лечении подагры велико, однако в подавляющем большинстве случаев этого явно недостаточно для достижения целевого уровня мочевой кислоты без параллельного приема уратснижающих препаратов, – отметил Максим Елисеев. – Однако возможность и необходимость назначения последних должны быть оценены только после купирования острого артрита, по причине которого пациенты чаще всего и обращаются к врачу» [8].

УРАТСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ: НОВЫЙ ВИТОК РАЗВИТИЯ

В 2016 г., по истечении 10 лет после публикации, впервые были обновлены уже упомянутые выше международные рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению подагры. Заключительный вариант обновленных рекомендаций включает 3 базовых постулата и 11 позиций, оговаривающих принципы проведения симптоматической терапии острого приступа артрита и, что более важно, стратегии уратснижающей терапии. Среди причин, которые послужили основанием для обновления рекомендаций, – появление в течение последнего десятилетия как новых ЛС, используемых в терапии подагры, для лечения острого приступа артрита (ингибиторы интерлейкина 1 – ИЛ-1), так и уратснижающих препаратов (новые ингибиторы ксантиноксидазы, урикозурики, препараты уриказы). За это время вышло множество публикаций, содержащих данные об уже имеющихся препаратах, например аллопуриноле, колхицине, нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП), появились сведения о взаимосвязи подагры и гиперурикемии с коморбидными заболеваниями и о возможностях медикаментозной и немедикаментозной терапии, направленной на снижение сердечно-сосудистого риска, в т. ч. в отношении уровня урикемии [9].

Доказано, что правильно подобранная уратснижающая терапия позволяет снизить частоту обострений подагры и предупреждает их повторное появление после растворения всех кристаллов. Кроме того, эффективная уратснижающая терапия уменьшает размер и количество тофусов и способствует их полному исчезновению. В качестве средства терапии, как правило, назначают урикостатики, которые используются с целью поддержания целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови менее 6 мг/дл, т. е. ниже точки супернасыщения моноурата натрия, с целью растворения всех имеющихся тофусов и после их растворения поддержания уровня в сыворотке менее 6 мг/дл путем сни-

жения дозы уратснижающих препаратов во избежание нового образования кристаллов [10].

Согласно обновленным рекомендациям, препаратами первой линии терапии острого приступа артрита остаются колхицин (в течение 12 ч от начала приступа) в нагрузочной дозе 1 мг с последующим приемом через 1 ч 0,5 мг в первый день и/или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в сочетании с ингибиторами протонной помпы (если необходимо), глюкокортикостероиды (ГК) для приема внутрь (в дозе, эквивалентной 30–35 мг/сут преднизолона, в течение 3–5 дней) или аспирация содержимого сустава с последующим введением ГК. Однако применение колхицина имеет ряд ограничений. Использование колхицина и НПВП необходимо избегать у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени. Колхицин не должен назначаться пациентам, принимающим сильные ингибиторы гликопротеина-Р и/или изофермента CYP3A4, такие как циклоспорин или кларитромицин. У пациентов с частыми приступами артрита и противопоказаниями к назначению колхицина, НПВП и ГК (внутрь и инъекционно) следует рассмотреть возможность использования для лечения приступа ИЛ-1. Кроме того, противопоказанием к их назначению является текущая инфекция.

Согласно международным рекомендациям, начинать уратснижающую терапию сразу после установления диагноза рекомендуется у пациентов молодого возраста (моложе 40 лет) или при очень высоком сывороточном уровне мочевой кислоты (>8,0 мг/дл или 480 мкмоль/л), и/или при наличии сопутствующих заболеваний: почечной недостаточности, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН). У пациентов с нормальной почечной функцией в качестве первой линии терапии рекомендуется аллопуринол, который назначают начиная с низких доз (100 мг/сут) и увеличивая при необходимости на 100 мг каждые 2–4 недели до достижения целевого

кроме того...

Локализация производства готовой лекарственной формы ситаглиптина

Международная фармацевтическая компания MSD и российский производитель «Акрихин» объявили о запуске локального производства готовой лекарственной формы перорального сахароснижающего препарата ситаглиптина в дозировке 100 мг. Согласно совместному пресс-релизу компаний, ситаглиптин выпускается на производственном комплексе АО «Акрихин» в Старой Купавне (Московская область). Процесс производства включает входной контроль качества, подготовку активного фармацевтического ингредиента и вспомогательных веществ, приготовление лекарственной формы, упаковку и выпускающий контроль качества. В настоящее время на заводе в Старой Купавне выпущено 75 тыс. упаковок ситаглиптина, до конца года планируется произвести до 200 тыс. упаковок. Препарат появится в продаже в российских аптеках во II квартале 2018 г. Пока же в обращении находятся партии ЛС, которые были упакованы на заводе «Акрихина». Ситаглиптин – первый в своем классе ингибитор дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4), разработанный MSD. В России препарат был одобрен для применения в лечении сахарного диабета в 2007 г., включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов с 2015 г. Совместный проект MSD и АО «Акрихин» по локализации производства продукции зарубежной компании был запущен в 2012 г. За 5 лет работы на территории РФ был налажен выпуск на стадии упаковки 7 препаратов MSD для лечения сердечно-сосудистых, аллергических, респираторных заболеваний, сахарного диабета и грибковых инфекций. Проект по организации производства готовой лекарственной формы для четырех локализованных препаратов был запущен в 2014 г., его планируется завершить до конца 2018 г. Совокупный объем инвестиций MSD и АО «Акрихин» в проект составит 330 млн руб.

сывороточного уровня мочевой кислоты. Если целевой уровень мочевой кислоты не достигается с помощью адекватной дозы аллопуринола, этот препарат должен быть заменен [9].

Долгое время сегмент противоподагрических уратснижающих средств, влияющих на обмен мочевой кислоты, был представлен только двумя МНН – аллопуринолом и колхицином. Однако еще в 1998 г. японская компания Teijin предложила альтернативный вариант лечения подагры, разработав молекулу инновационного ЛС уратснижающей терапии – фебуксостат [10]. В 2008 г. препарат был разрешен к применению Европейским медицинским агентством под торговым названием Adenuric, а спустя год – FDA [11, 12]. В феврале 2009 г. он был выпущен на рынок США под патентованным названием Uloric® [11]. В 2016 г. препарат был зарегистрирован в России, где ему присвоено торговое название Аденурик® (компания Menarini-Von Heyden GmbH) [13]. В 2017 г. этот бренд успешно выведен на отечественный рынок.

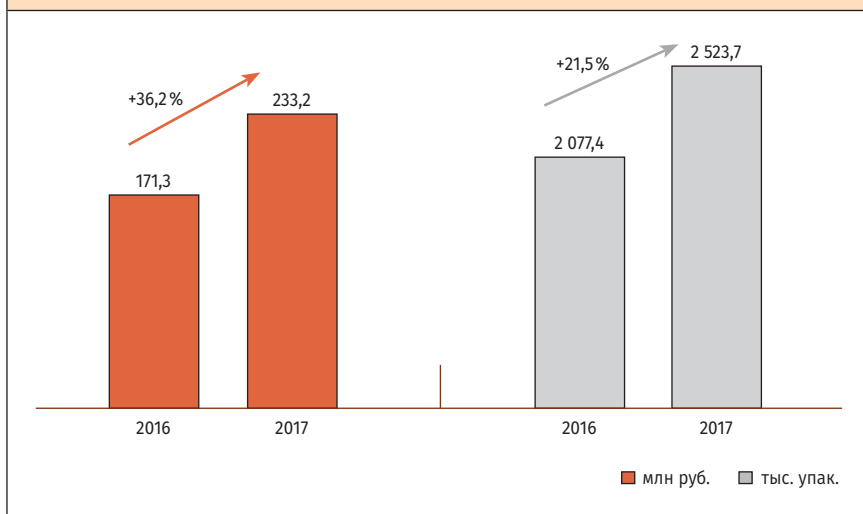
С ПОЗИЦИИ РЫНКА И СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ

По данным компании IQVIA, объем российского рынка противоподагрических уратснижающих средств¹, влияющих на обмен мочевой кислоты (колхицин и ингибиторы ксантин-дегидрогеназы), по итогам 2017 г. вырос на 36,2% в стоимостном и на 21,5% в натуральном выражении, достигнув объема 233,2 млн руб. в ценах закупки, или 2,5 млн упаковок (рис. 1).

Наибольший объем продаж приходится на препараты на основе аллопуринола, применяемые в качестве средства для долгосрочного медикаментозного лечения больных с хронической подагрой. На втором месте по объему реализации – препараты колхицина. Замыкает тройку уратснижающих средств инновационный препарат фебуксостат (табл.).

Важно отметить, что возглавляющий данный рейтинг аллопуринол применяется для коррекции гиперурике-

РИСУНОК 1 Динамика рынка противоподагрических уратснижающих средств



Источник: IQVIA

ТАБЛИЦА Динамика рынка противоподагрических уратснижающих средств

МНН	млн руб.		тыс. уп.	
	2016	2017	2016	2017
Аллопуринол	170,3	204,4	2 076,0	2 490,7
Колхицин	1,0	18,3	1,4	28,3
Фебуксостат	-	10,5	-	4,7

Источник: IQVIA

мии при подагре уже более 30 лет. Ингибируя ксантиноксидазу, он оказывает двойное действие, выражающееся в ингибировании трансформации гипоксантина в мочевую кислоту и устранении выработки продуктов кислородного стресса. В то же время для аллопуринола выявлен целый ряд недостатков, включая серьезные токсические реакции на этот препарат. При этом может наблюдаться эозинофилия, васкулит, гепатит, прогрессирующая почечная недостаточность [11]. Кроме того, возможно появление таких аллергических реакций, как зуд, кожные высыпания, отек Квинке, диспепсические явления, повышение температуры тела, агранулоцитоз, синдром Стивена – Джонсона и др. Противопоказаниями к применению аллопуринола служат выраженные нарушения функции печени, гемохроматоз, беременность, детский возраст (кроме злокачественных заболеваний с гиперурикемией). Взаимодействие аллопуринола с другими ЛС способно

приводить к супрессии костного мозга (при сочетанном приеме с циклофосфамидом), увеличению частоты кожной сыпи (при сочетанном приеме с ампициллином) [3].

Также выяснилось, что у ряда больных аллопуринол неэффективен даже при достижении максимальной дозы. И наконец, аллопуринол структурно похож на гипоксантин и участвует в широком спектре пуриновых и пиримидиновых реакций, что лишает его селективности и адресного воздействия на патологический процесс, вызывающий болезнь [11].

Все сказанное выше способствовало появлению нового препарата уратснижающей терапии фебуксостат. Препарат показан к применению пациентами с хронической гиперурикемией при заболеваниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов, в т. ч. при наличии тофусов и/или подагрического артрита. Фебуксостат – 2-(3-циано-4-изобутоксифенил) – 4-метилтиазол-5-карбок-

¹Учитывались объемы продаж ЛС АТС-группы M04.

сильная кислота (рис. 2) – сильный селективный непуринный ингибитор ксантиноксидазы, его константа ингибирования *in vitro* не превышает 1 нМ. Важно, что фебуксостат, в отличие от аллопуринола, подавляет активность как окисленной, так и восстановленной формы фермента ксантиноксидазы [3].

Препарат обладает целым рядом значимых преимуществ. Во-первых, в отличие от аллопуринола, который связывается только с редуцированной формой энзима, фебуксостат формирует комплекс с обеими формами ксантиноксиредуктазы (КОР) – редуцированной и окисленной (MoVI и MoIV), которые могут обмениваться ионами молибдена. Во-вторых, формируя кристаллическую связь с энзимом, фебуксостат практически полностью заполняет узкие каналы, ведущие к молибденовому центру, стойко подавляя активность фермента, тогда как аллопуринол является ингибитором механизма действия энзима и временно устраняет его активность. В-третьих, если фермент, ингибированный аллопуринолом, реактивируется быстро ($t_{1/2} = 300$ мин при 25 °С) под действием спонтанной реоксидации молибденового центра, то фебуксостат, напротив, подавляет энзим длительно из-за крайне стабильных связей (вследствие того, что он не разрушается под действием окислительного статуса кофакторов). Наконец, фебуксостат практически не влияет на другие ферменты пуринового и пиримидинового метаболизма, в отличие от аллопуринола, что позволяет называть его селективным ингибитором ксантиноксидазы [11].

Рекомендуемая начальная доза фебуксостата составляет 80 мг/сут. Если в течение месяца уровень мочевой кислоты в крови не снижается до целевых значений (<360 мкмоль/л), дозу увеличивают до 120 мг/сут.

Препарат можно принимать независимо от приема пищи. Противопоказаниями для его назначения являются повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ, возраст до 18 лет, беременность и период лактации, а также наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и сахарозы.

Прием фебуксостата не приводит к прогрессированию хронической болезни почек по сравнению с приемом аллопуринола, доза которого титруется в зависимости от функции почек. Лекарственное взаимодействие фебуксостата с другими препаратами клинически незначимо.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПОДТВЕРЖДАЮТ

Эффективность фебуксостата изучена в большом количестве международных клинических исследований (КИ) фаз II и III FACT, APEX, CONFIRMS, а также расширенных долгосрочных открытых исследованиях FOCUS, EXCEL. В этих КИ действие фебуксостата сравнивалось с действием плацебо и аллопуринола. В многоцентровом плацебо-контролируемом КИ FOCUS у пациентов с подагрой изучались эффективность и профиль безопасности фебуксостата в дозах 40, 80 и 120 мг/сут. Результаты исследования продемонстрировали, что количество больных с уровнем мочевой кислоты менее 6,0 мг/дл и степень снижения уровня мочевой кислоты были достоверно выше у принимавших фебуксостат, чем у получавших плацебо.

В другом плацебо-контролируемом КИ EXCEL в течение 40 недель у пациентов с подагрой сравнивалась эффективность фебуксостата (80 или 120 мг) и аллопуринола (300 мг). В исследовании приняли участие свыше тысячи пациентов с уровнем мочевой кислоты более 480 мкмоль/л. После одного месяца терапии показатель менее 360 мкмоль/л достигнут более чем у 80% больных, принимавших фебуксостат (обе дозы), и только у 46% больных, получавших аллопуринол. Тофусы устранены в 46, 36 и 29% случаев соответственно.

Во всех группах терапии частота нежелательных явлений (включая сердечно-сосудистые), скорректированная с учетом десятикратного различия доз фебуксостата и аллопуринола, была примерно одинаковой.

Таким образом, долговременная эффективность фебуксостата в обеих

исследуемых дозах обеспечивала практически полное нивелирование подагрических приступов и уменьшение среднего количества тофусов.

Аналогичные результаты получены в ходе 28-недельного мультицентрового рандомизированного двойного слепого исследования фазы III CONFIRMS. Особого внимания заслуживают результаты постмаркетинговых исследований эффективности и профиля безопасности фебуксостата. Одно из них – мультицентровое открытое проспективное обсервационное КИ, проведенное в условиях рутинной медицинской практики в Германии с участием 5 948 тыс. пациентов (72,6% из них – мужчины). Средний возраст участников составил 63,7 года. Лечение фебуксостатом в течение четырех недель позволило статистически достоверно снизить уровень мочевой кислоты с $534,0 \pm 114,6$ до $372,0 \pm 150,0$ мкмоль/л. При этом 67% пациентов достигли целевого уровня данного показателя ($366,0 \pm 59,4$ мкмоль/л).

Результаты исследования, проведенного в 2015 г. в Японии с участием пациентов в возрастной категории от 65 лет, подтвердили эффективность фебуксостата в отношении снижения уровня мочевой кислоты в данной группе больных. При этом указанный эффект был более существенным среди женщин и не зависел от исходного уровня мочевой кислоты.

Таким образом, фебуксостат (Аденурик®) продемонстрировал эффективность в отношении снижения уровня мочевой кислоты. При этом профиль безопасности и его переносимость оказались значительно выше, чем таковые аллопуринола. Важно и то, что пациентам пожилого возраста не требуется коррекции дозы препарата и его можно назначать при хронической почечной недостаточности [3].

ГЛОБАЛЬНЫЕ ТРЕНДЫ И ПРОГНОЗЫ

Согласно экспертным оценкам, рост распространенности подагры во всем мире, вызванный изменением образа жизни (увеличение потребления алкоголя, диета с высоким содержанием

ем пуринов, повышение доли людей, страдающих ожирением и заболеваниями почек, а также потребление диуретиков), будет способствовать развитию соответствующего сегмента фармотрасли в ближайшие годы. Наиболее высокий рост ожидает нишу уратснижающих препаратов. Речь идет главным образом об ингибиторах ксантиноксидазы и урикозурических ЛС. По прогнозу, внедрение и все более широкое применение соответствующих методов лечения будут стимулировать развитие отрасли в течение прогнозируемого периода (до 2025 г.) [14]. И если, например, в 2015 г. мировой уровень рынка препаратов для терапии подагры оценивался в 1,8 млрд долл. [14], то к 2025 г. он достигнет 8,3 млрд долл. согласно новому докладу Grand View Research, Inc. В основе прогноза – внедрение препаратов, снижающих уровень уратов, регистрация новых эффективных биологических ЛС и увеличение числа пациентов, страдающих хронической подагрой. Если в 2015 г. в данном сегменте рынка географически доминировала Северная Америка, то в прогнозируемом периоде самый высокий рост придется на Азиатско-Тихоокеанский регион благодаря растущей информированности населения о подагре и возможностях ее

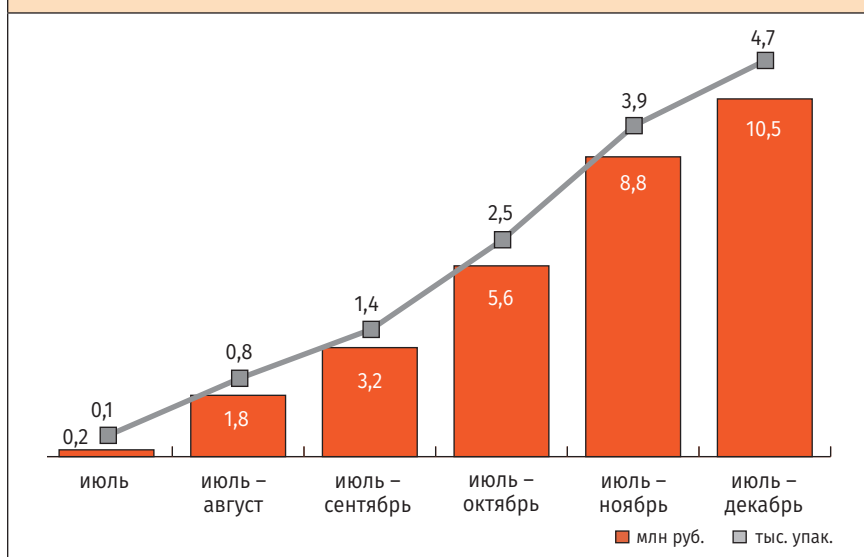
лечения, а также увеличению расходов на здравоохранение и объемов инвестиций со стороны ключевых игроков [15].

Что касается препаратов, оказывающих значительное влияние на рынок в последние несколько лет, то GBI Research, ведущий поставщик бизнес-аналитики, называет такие ЛС, как Кристекса, Юлорик, Колкрис и Аденоурик [16].

...И РОССИЙСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Востребованность на российском фармацевтическом рынке препарата Аденоурик стремительно растет. С момента лонча этого бренда в розничном сегменте было реализовано почти 5 тыс. упаковок этого ЛС на сумму 10,5 млн руб. (рис. 2). И судя по всему, это не предел – продажи данного препарата в России и дальше будут уверенно расти.

РИСУНОК 2 Динамика продаж препарата Аденоурик® в 2017 г. накопительным итогом



Источник: розничный аудит IQVIA

ИСТОЧНИКИ

1. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение подагры в условиях общей врачебной практики, 2013.
2. Научный подход к выбору лекарственного препарата. Интервью с Е.Л. Насоновым. <http://www.paininfo.ru/events/social/interview/322.html>.
3. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Петрова М.С. Эффективность и профиль безопасности нового антигиперурикемического препарата Аденоурик (фебуксостат) при подагре. Эффективная фармакотерапия. Ревматология. Травматология. Ортопедия, 2017, 1 (12). <http://umedp.ru/upload/iblock/b9c/adenuurik.pdf>.
4. Можно ли излечить подагру? Интервью с В.Г. Барсковой. <http://www.paininfo.ru/events/social/interview/335.html>.
5. Шуба Н.М., Воронова Т.Д. Подагра – мультиморбидная патология. Украинский ревматологический журнал, 2015, 1 (59).
6. Подагра. Руководство для врачей общей практики (семейных врачей). МЗ РФ. 2015.
7. Барановский А.Ю., Назаренко Л.И. Диетотерапия при подагре. Практическая диетология, 2013, 3 (7). <https://praktik-dietolog.ru/article/144.html>.
8. Елисеев М.С. Алгоритм диагностики и лечения подагры. РМЖ, 2015, 7: 410.
9. Елисеев М.С. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. Научно-практическая ревматология, 2017, 55 (6): 600–609, <http://rsp.ima-press.net/rsp/article/view/2462/1632>.

10. Цурко В.В. Уратснижающая терапия подагры, акцент на фебуксостат (по материалам Рекомендаций Европейской антиревматической лиги). Трудный пациент, 2017, 15 (3): 24–26. <http://t-pacient.ru/wp-content/uploads/2017/06/3.pdf>.
11. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Насонов Е.Л. Фебуксостат – новый препарат в терапии подагры. Научно-практическая ревматология, 2011, 2: 52–58.
12. Balaji N., Sultana S. Ultra-high performance liquid chromatographic determination of genotoxic impurities in febusostat drug substance and products. Asian J Pharm Clin Res, 2017, 10(1). P.: 324–330.
13. Государственный реестр лекарственных средств. Ссылка: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения: 27.03.2018.
14. Gout Therapeutics Market Analysis By Drug Class (Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs [NSAIDs], Corticosteroids, Colchicine, Urate-Lowering Agents), By Disease Condition (Acute Gout, Chronic Gout), And Segment Forecasts, 2014–2025. Market research report, 2017.
15. Gout Therapeutics Market Worth \$8.3 Billion By 2025. CAGR: 16.1%. Source: <https://www.grandviewresearch.com/press-release/global-gout-therapeutics-market/>.
16. Gout Therapeutics Market to 2017- Entry of Novel Therapies such as Krystexxa, Uloric, Adenuric and Colcrys to Drive Market, GBI Research. 2011. <http://www.bionity.com/en/studies/6664/gout-therapeutics-market-to-2017-entry-of-novel-therapies-such-as-krystexxa-uloric-adenuuric-and-colcrys-to-drive-market.html>



Лечение пациентов с подагрой: четкое следование национальным и международным рекомендациям

✉ В.В. Цурко¹, М.А. Громова¹, О.А. Обухова²

¹ Кафедра факультетской терапии Лечебного факультета ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва

² Консультативно-диагностическое отделение № 2 ГБУЗ “Городская клиническая больница им. В.М. Буянова” Департамента здравоохранения города Москвы

В последнее 10-летие, по данным многочисленных эпидемиологических исследований, отмечается достоверное возрастание заболеваемости подагрой. Стратегия ведения пациентов с этой патологией в клинической практике постоянно пересматривается и совершенствуется. Уратснижающую терапию следует назначать всем пациентам с частыми обострениями подагры, тофусами, рентгенологическими признаками повреждения суставов. Препаратом первой линии является аллопуринол, в том числе для пациентов с хронической болезнью почек, в начальной дозе ≤ 100 мг/сут, с последующим титрованием дозы до достижения целевого уровня сывороточной мочевой кислоты < 6 мг/дл (< 360 мкмоль/л), т.е. с использованием стратегии “лечение до достижения цели”. Уратснижающую терапию настоятельно рекомендовано проводить на фоне профилактической противовоспалительной терапии продолжительностью не менее 3–6 мес. Цель данной статьи – обосновать для врачей разных специальностей, принимающих решения по поводу лечения подагры уратснижающими препаратами, необходимость обязательного достижения целевого уровня сывороточной мочевой кислоты, профилактики обострений суставного синдрома и осложнений сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, уратснижающая терапия, целевой уровень мочевой кислоты.

Введение

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов **моноурата натрия** (МУН) и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с **гиперурикемией** (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Несмотря на разработку значительного количества рекомендаций по диагностике и лечению подагры, внедрение в практику новых терапевтических подходов и применение современных уратснижающих препа-

ратов, число больных хронической тофусной подагрой не только не уменьшается, а продолжает увеличиваться, причем распространенность подагры превышает таковую других ревматических болезней. Врачи разных специальностей всё чаще встречаются с этой патологией у женщин в постменопаузе и у лиц пожилого возраста [2].

Современным инструментом оптимизации лечения является внедрение в клиническую практику стандартов, основанных на рекомендациях и согласованных между ведущими экспертами разных стран. В последние годы произошла “революция” в лечении подагры: появились новые фармацевтические препараты, включенные в

Контактная информация: Цурко Владимир Викторович, vvturko@mail.ru

современные рекомендации научных обществ, среди которых Европейская антиревматическая лига, Британское общество ревматологов, Американская коллегия ревматологов и еще несколько национальных сообществ стран Европы, включая и Ассоциацию ревматологов России [3–7].

Диагноз подагры с учетом клинической стадии

В течении подагры различают следующие клинические стадии:

- асимптоматическая ГУ с отсутствием или наличием кристаллов МУН, обнаруженных при помощи методов лучевой диагностики и/или при микроскопическом анализе синовиальной жидкости/синовиальной оболочки (в том числе при электронном микроскопическом анализе этого же материала в целях научного исследования). Вероятность развития острого приступа подагры при варианте бессимптомной ГУ с наличием кристаллов МУН достигает 100%;
- впервые возникший острый подагрический артрит, особенно в дебюте болезни, чаще всего локализуется в области периферических суставов нижних конечностей (I плюснефаланговые, предплюсна, голеностопные и коленные суставы). Диагноз острого подагрического артрита базируется на диагностических критериях S. Wallase et al. [8] и признан Всемирной организацией здравоохранения в 2000 г.;
- длительность рецидивирующего артрита с различной временной характеристикой межприступного периода варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев и даже лет, но у 60–80% пациентов рецидив острого артрита случается в течение 1-го года болезни. С годами эффективность противовоспалительной терапии снижается и при суставном синдроме вовлекаются другие суставы. Вероятность перехода болезни в хроническую стадию очень высокая;
- хроническая тофусная подагра с полиморбидной патологией или без нее.

В основе образования тофусов, специфического и характерного для подагры симптома, характеризующего ее давность и тяжесть, лежит процесс отложения уратов в тканях. Величина тофусов связана не только с длительностью подагры, но и со степенью ГУ [9, 10]. Неоднократно поднимался вопрос о возможном существовании бессимптомных тофусов без клинических признаков подагры. Неожиданное развитие тофусов при отсутствии признаков предшествующего артрита объясняют наличием миелопролиферативных болезней или наследственными ферментативными нарушениями.

Основные принципы и рекомендации по питанию пациентов с подагрой

Рекомендации по питанию при подагре были разработаны в XX веке и активно использовались клиницистами. С тех пор принципы доказательной медицины получили широкое влияние на исследовательскую практику, а также на разработку методических рекомендаций по ведению таких пациентов, но уровень доказательности диетических рекомендаций остался невысоким [11].

Принципы питания при подагре, исходя из последних рекомендаций, представляются следующим образом:

- снижение массы тела, если она избыточная. Нормализация массы тела должна проводиться медленно (0,5–1 кг/нед), так как увеличение содержания кетоновых тел, связанное со строгим голоданием, вызывает ГУ;
- ограничение употребления алкогольных напитков. При этом 1–2 бокала вина у мужчин и 1 бокал вина у женщин не увеличивают риск развития ГУ и подагры. По данным исследований, уровень **сывороточной мочевой кислоты (сМК)** у пациентов, которые ограничили или отказались от употребления алкоголя, была на 1,6 мг/дл ниже по сравнению с пациентами, которые этого не сделали. Кроме того, было продемонстрировано, что, не-

смотря на прием уратснижающих препаратов, у пьющих пациентов (≥ 30 единиц алкоголя в неделю) приступы обострения артрита длятся дольше [12]. При чрезмерном употреблении алкоголь превращается в молочную кислоту, а также уменьшает почечную экскрецию сМК и конкурентно ингибирует ее секрецию проксимальными канальцами. Хроническое употребление алкоголя увеличивает продукцию пуринов и повышает уровень сМК, ускоряя разложение аденозинтрифосфата до аденозинмонофосфата — предшественника уратов. Более выраженный гиперурикемический эффект пива по сравнению с другими алкогольными напитками объясняется высоким содержанием пуринов, преимущественно гуанозина. Так, 1 бокал пива повышает концентрацию сМК на 0,16 мг/дл;

- ограничение употребления сладких безалкогольных напитков;
- уменьшение потребления красного мяса;
- употребление рыбы. Может быть рекомендовано умеренное потребление рыбы, богатой ω_3 -жирными кислотами (2–3 раза в неделю);
- увеличение потребления нежирных молочных продуктов;
- увеличение потребления растительных белков, овощей и фруктов;
- поддержание водного баланса (более 2 л воды в день);
- отказ от курения;
- регулярная физическая активность.

Важно отметить, что только изменение рациона снижает уровень сМК не более чем на 15%. При этом коррекция диеты совместно со снижением массы тела дает больший результат по уменьшению частоты обострения суставного синдрома [13].

Рекомендации по выбору терапии острого или обострения хронического подагрического артрита

Основными препаратами для лечения острого или обострения хронического по-

дагрического артрита являются колхицин, **нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)** и **глюкокортикостероиды (ГКС)** (перорально, внутрисуставно или внутримышечно) [14]. Настоятельно рекомендуемым международными экспертами препаратом выбора для лечения острого подагрического артрита является колхицин, который назначают в первые 12 ч с момента приступа. В исследовании AGREE было показано, что прием низкой дозы колхицина (1,8 мг) в течение 12 ч с момента начала приступа так же эффективен, как и прием высокой дозы (4,8 мг), но при этом по безопасности сравним с плацебо [15]. Для купирования обострения рекомендуется применение 1,2 мг колхицина с последующим приемом через 1 ч 0,6 мг в 1-й день и последующей противовоспалительной терапией до полного купирования артрита. Фармакокинетическое исследование показало, что сильные ингибиторы Р-гликопротеина и/или изофермента СУР3А4, такие как циклоспорин, кларитромицин, верапамил и кетоконазол, при одновременном приеме с колхицином увеличивают концентрацию колхицина в плазме крови, повышая риск развития серьезных побочных эффектов [16]. У пациентов с тяжелой **хронической болезнью почек (ХБП)** следует воздерживаться от его назначения, поскольку снижение дозы может стать причиной неадекватного терапевтического действия [16].

Также препаратами первой линии при лечении обострения суставного синдрома являются НПВП, однако, по данным R.T. Keenan et al., более 90% пациентов имели по крайней мере 1 противопоказание к их назначению [17]. Для купирования обострения подагрического артрита, особенно при неэффективности и/или непереносимости НПВП, можно рекомендовать преднизолон внутрь в дозе 30–35 мг в течение 5 дней или рассмотреть внутримышечные, внутривенные или внутрисуставные инъекции ГКС, имеющие благоприятный профиль безопасности, при невозможности принимать пероральные препараты.

В качестве дополнительного лечения в первые дни развившегося острого или обострения хронического подагрического артрита рекомендуется локально применять лед. Рекомендации предусматривают и комбинированную терапию у пациентов с тяжелой полиартикулярной подагрой: прием колхицина и НПВП, или колхицина и ГКС, или НПВП и ГКС. У пациентов с частыми приступами острого подагрического артрита и при наличии противопоказаний/неэффективности/плохой переносимости колхицина, НПВП и ГКС рекомендуется использовать блокаторы **интерлейкина-1** (ИЛ-1) или адренокортикотропный гормон [14].

Интерлейкин-1 α играет решающую роль в воспалении, вызванном отложением кристаллов МУН. Анти-ИЛ-1 β -моноклональное антитело канакинумаб (150 мг подкожно) более эффективно купирует боль, чем триамцинолона ацетонид (40 мг подкожно), у пациентов с приступом острого артрита и наличием противопоказаний, непереносимостью НПВП и/или колхицина. Препарат зарегистрирован в Европе исключительно для использования у пациентов, имеющих противопоказания к колхицину, НПВП и ГКС. Препарат анакинра — антагонист рецептора ИЛ-1 в дозе 100 мг подкожно в течение 3 дней может эффективно снижать интенсивность боли у пациентов с острым приступом. Блокаторы ИЛ-1 из-за риска развития сепсиса противопоказаны при активном инфекционном заболевании, что предполагает необходимость проведения скрининга на скрытые инфекции [18].

Рекомендации по выбору уратснижающей терапии у пациентов с подагрой

Эксперты единогласно отмечают, что в настоящий момент основным патогенетически обоснованным лечением подагры является **уратснижающая терапия (УСТ)**. Но у большинства пациентов при терапии малыми и средними дозами она неэффек-

тивна, только $\leq 50\%$ из них получают оптимальную терапию, снижающую уровень сМК до целевого [3]. Кроме того, проведение адекватной УСТ не всегда возможно, нередко она либо не назначается вовсе, либо сопряжена с серьезными ошибками, среди которых незнание показаний и противопоказаний как для подобной терапии в целом, так и для отдельных препаратов, схем лечения, целей терапии, способов оценки эффективности, неуверенность в положительном результате лечения и т.д. Особенно актуальными являются правильная инициация и корректировка терапии для предотвращения формирования и стимулирования растворения уже имеющихся у пациентов с хронической тофусной подагрой кристаллов МУН.

Эксперты настоятельно рекомендуют назначение УСТ каждому пациенту с наличием тофусов, рентгенологических признаков повреждения суставов, ≥ 2 обострений в год. Также она показана пациентам с коморбидной ХБП средней и тяжелой степени тяжести, с концентрацией сМК >9 мг/дл (>535 мкмоль/л) или мочекаменной болезнью. Правильно подобранная УСТ способствует снижению частоты обострений подагры, уменьшению размеров и количества тофусов, их исчезновению и предупреждает повторное появление всех кристаллов после растворения, тем самым улучшая течение основного заболевания и качество жизни пациентов [18]. Не следует назначать УСТ при первом приступе, а также при бессимптомной ГУ, пациентам без тофусов или с редкими обострениями суставного синдрома (≤ 2 раз в год) [14], но некоторыми экспертами это положение подвергается сомнению.

Препаратом УСТ первой линии для всех пациентов, в том числе с ХБП средней и тяжелой степени тяжести, является аллопуринол. В России зарегистрирован Милурит (аллопуринол) — ингибитор **ксантиноксидазы (КО)**, который представляет собой пиразолопиримидин и аналог гипоксантина. Фермент КО катализирует 2 стадии пу-

ринового обмена: окисление гипоксантина до ксантина, а затем окисление ксантина до мочевой кислоты. Уратснижающий эффект ингибиторов КО обусловлен уменьшением интенсивности процессов окисления. Прием аллопуринола начинают с малой дозы (50–100 мг/сут) для снижения риска развития острых приступов артрита на старте УСТ и предотвращения серьезных нежелательных кожных реакций, возникающих при применении больших доз препарата в начале лечения. Как показала практика, наиболее часто назначаемой дозой аллопуринола является 300 мг/сут, на фоне приема которой далеко не всегда удается достичь целевого уровня сМК (<6 мг/дл или <360 мкмоль/л). Это диктует необходимость дальнейшего увеличения дозы. Лечение аллопуринолом в дозе 600–800 мг/сут позволяет достичь целевого уровня сМК у большинства пациентов с подагрой — у 75–80%. Отсрочка начала УСТ может привести к ускоренному отложению кристаллов МУН в соединительной и костной ткани, к более трудному их растворению в дальнейшем и длительной стойкой ГУ, что негативно влияет на сердечно-сосудистую систему и почки [14, 19, 20].

Доза аллопуринола подбирается также с учетом клиренса креатинина. Наибольшее опасение при приеме аллопуринола у пациентов с нарушением функции почек вызывает возможность развития нежелательных кожных реакций (кожной сыпи, сопровождающейся, как правило, эозинофилией и системными проявлениями) или даже синдрома Стивенса—Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Кроме того, выявлено, что аллель HLA-B*5801 связан с повышенным риском развития нежелательных кожных реакций [21].

Еще одним уратснижающим препаратом является фебуксостат — селективный непуринный ингибитор КО, производное 2-арилтиазола, который назначается при непереносимости аллопуринола или невозможности достижения целевых уровней сМК на фоне приема максимальных пере-

носимых доз аллопуринола. В результате селективного ингибирования фебуксостатом окисленной и восстановленной форм КО снижается концентрация сМК. Препарат не приводит к образованию активных форм кислорода и за счет этого механизма уменьшает воспаление, которому способствует оксидативный стресс. В терапевтических концентрациях фебуксостат не ингибирует другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов или пиримидинов. Препарат метаболизируется в печени, при этом почки не являются основным путем выведения, что позволяет использовать препарат для лечения пациентов с легкой или умеренной ХБП. Наличие аллергических реакций на аллопуринол в анамнезе не является противопоказанием для приема фебуксостата. Однако практически всегда необходима замена фебуксостата на аллопуринол у пациентов с серьезной коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы (ишемической болезнью сердца или сердечной недостаточностью) [22].

Достижение и поддержание целевого уровня сМК необходимо для всех пациентов, получающих УСТ. Для пациентов с клинической ремиссией, получающих УСТ, например без обострения суставного синдрома в течение >1 года и без тофусов, возможно снижение дозы уратснижающего препарата или, в редких случаях, прекращение терапии. При неэффективности или невозможности проведения стандартной терапии следует рассматривать изменение стратегии УСТ — возможно применение урикозурических препаратов, которые рекомендуется применять отдельно от аллопуринола и фебуксостата или в комбинации с ними у тех пациентов, у которых монотерапия ингибиторами КО не позволяет достичь целевого уровня сМК, несмотря на прием максимальной переносимой дозы, а также у пациентов с продолжающимися частыми обострениями артрита (>2 обострений в год) или с неразрешимыми подкожными тофусами.

Препаратом выбора является пробенецид (500 мг 1–2 раза в сутки с последующим титрованием дозы) (не зарегистрирован в РФ). Необходимо обеспечивать подщелачивание мочи для пациентов, получающих урикозурическое лечение. Выбор аллопуринола или фебуксостата вместо пробенецида особенно рекомендуется для пациентов с ХБП средней и тяжелой степени тяжести. Настоятельно рекомендуется вновь рассмотреть в качестве терапии первой линии пеглотиказу или назначать ее пациентам с подагрой, у которых лечение ингибиторами КО, урикозурическими и другими препаратами не было эффективным и у которых остаются частые обострения подагры (≥ 2 обострений в год) или имеются неразрешимые подкожные тофусы.

Профилактическая терапия обострений у пациентов с подагрой

Профилактическую терапию обострений суставного синдрома при подагре следует проводить в первые 3–6 мес УСТ в комбинации с низкими дозами колхицина и/или НПВП или использовать преднизолон [3, 7]. В связи с данной экспертной рекомендацией нами было проведено наблюдательное рандомизированное неинтервенционное исследование, в которое было включено 143 пациента с установленным диагнозом подагры, обратившихся на амбулаторный прием в период с января по ноябрь 2019 г., с целью оценить эффективность 12-недельного курса УСТ препаратом Милурит (аллопуринол) на фоне профилактического приема НПВП мелоксикама. На фоне лечения мелоксикамом 7,5 мг/сут более чем у 2/3 пациентов не отмечалось ухудшения суставного синдрома при увеличении дозы аллопуринола до 300 мг/сут. К концу 12-й недели терапии было достигнуто статистически значимое уменьшение выраженности как боли, так и признаков воспаления по клинико-лабораторным данным, а также отмечалось улучшение подвижности пораженных суставов и повышение качества жизни пациентов.

Кроме того, достоверно различались скорость оседания эритроцитов и уровни сМК ($p < 0,05$), что свидетельствовало о положительном влиянии лечения на течение болезни. Трехмесячный курс комбинированной терапии не сопровождался значительными повышением артериального давления, изменениями клиренса креатинина в сыворотке крови. Отсутствовали нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта. Нежелательные кожные реакции в виде аллергической сыпи были отмечены у 1 больного, прерывания лечения не потребовалось. 90,9% пациентов оценили результат лечения как “очень хороший”. Таким образом, полученные результаты 12-недельной УСТ препаратом Милурит (аллопуринол) на фоне профилактического приема НПВП мелоксикама подтверждают положительный лечебный эффект, благоприятную переносимость и достоверное снижение уровня сМК, и можно говорить о том, что у врачей появился новый, удобный и эффективный инструмент для контроля за течением подагрического артрита [23].

Заключение

Подагра — это распространенное хроническое воспалительное заболевание с частыми рецидивами и ранним присоединением полиморбидной патологии, приводящее к низкому качеству жизни и значительным затратам на медицинское обслуживание. Несмотря на наличие четких руководств и эффективных лекарственных средств, удовлетворительные результаты на фоне длительной терапии часто не достигаются. Причины этого многофакторные и включают в себя неадекватное обучение пациентов, несоблюдение режима приема уратснижающих препаратов, в том числе из-за учащения обострений подагры на фоне проведения терапии и беспокойства пациентов о ее побочных эффектах. Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с подагрой различных профессиональных и национальных обществ посто-

янно пересматриваются и обновляются в свете развития медицинских знаний и технологий. В результате группового консенсуса экспертов многих стран, основанного на данных современных исследований и учитывающего предпочтение пациентов, разработаны алгоритмы лечения подагры. Больной подагрой должен быть полностью информирован о наличии эффективных методов лечения заболевания, особенностях ведения образа жизни, принципах терапии острого приступа артрита и элиминации кристаллов уратов путем сниже-

ния уровня сМК до целевого. Необходимы профилактический прием противовоспалительных препаратов на фоне проведения УСТ, а также достижение целевого уровня сМК для предотвращения возникновения приступов подагрического артрита и осложнений заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Management of Patients with Gout: Strict Adherence to National and International Guidelines

V.V. Tsurko, M.A. Gromova, and O.A. Obukhova

According to numerous epidemiological studies, there has been a significant increase in the incidence of gout over the last decade. The strategy for managing patients with this disorder in clinical practice is constantly being reviewed and improved. Urate-lowering therapy should be given to all patients with frequent gout attacks, tophi, and radiological signs of joint damage. Allopurinol is the first-line drug, including patients with chronic kidney disease, with the initial dose of ≤ 100 mg/day followed by dose tapering to achieve target serum uric acid level of < 6 mg/dL (< 360 μ mol/L), i.e., using a “treat to target” strategy. Urate-lowering therapy is strongly recommended to be combined with preventive anti-inflammatory therapy for at least 3–6 months. The purpose of the article is to address physicians of various specialties who make decisions about the treatment of gout with urate-lowering drugs with the need to achieve the target levels of serum uric acid, prevent new exacerbations of the articular syndrome, and complications of comorbidities.

Key words: gout, hyperuricemia, urate-lowering therapy, target uric acid level.



В.Б. ЗАКИРОВА

Казанский государственный медицинский университет

577.121:616-002.78

Метаболический синдром, гиперурикемия и подагра

Закирова Венера Билаловна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом кардиологии
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: (843) 236-20-59, 8-917-2464376

Представлен клинический обзор и возможности современной диагностики пуринового, липидного и углеводного обменов у больных, страдающих метаболическим синдромом, гиперурикемией и подагрой. В данной работе рассматриваются новые доказательства взаимосвязи между метаболическим синдромом, гиперурикемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, гиперурикемия, подагра.

V.B. ZAKIROVA

Kazan State Medical University

Metabolic syndrome, hyperuricemia and gout

A clinical review and the possibilities of modern diagnosis purine, lipid and carbohydrate metabolism in patients with metabolic syndrome, hyperuricemia and gout are presented. In this paper we consider new evidence of the relationship between the metabolic syndrome, hyperuricemia and cardiovascular disease.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, hyperuricemia, gout.

Ассоциация между повышенными значениями мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) предполагалась в течение многих десятилетий. Однако совсем недавно подтвердилась идея истинного причинно-следственного взаимодействия благодаря полученным данным фундаментальной науки, клиническим наблюдениям и эпидемиологическим исследованиям. Метаболический синдром (МС) характеризуется рядом модифицируемых факторов риска, развивающихся у отдельной группы людей и связанных с увеличением риска развития ССЗ и сахарного диабета второго (СД 2) типа. Клиническая значимость МС основана на двух фактах: во-первых, это возможность развития СД 2-го типа, ССЗ и смертности; и, во-вторых, высокая распространенность. Частота МС зачастую зависит от тех методов, которые используются для обследования населения и критериев диагностирования. Среди пациентов с этим синдромом средний уровень МК сыворотки равен приблизительно 0.5-1.0 мг/дл, что выше по сравнению со значениями контрольной группы населения. Уровень МК сыворотки увеличивается наряду с увеличением компонентов МС, даже если сделать коррекцию на несколько отягощающих факторов, таких как возраст, пол, изменения клиренса креатинина, алкоголь и применение мочегонных препаратов. По результатам популяционного исследования, средний уровень МК сыворотки увеличивался с 4.6 мг/дл среди пациентов без компонентов МС до 5.9 мг/дл среди пациентов с наличием трех компонентов. Однако уро-

вень МК сыворотки не увеличивался у пациентов, имеющих более трех факторов МС. В другом исследовании наличие одного стандартного отклонения уровня МК сыворотки было связано с 35% и более высокой вероятностью развития МС среди обоих полов, независимого от наличия факторов риска, связанных с МС. Хотя в большинстве исследований все компоненты МС коррелировали с уровнем МК, самая жесткая корреляция была определена с окружностью талии [1, 2, 3].

Впервые гипотеза о связи уровня МК с сердечно-сосудистыми заболеваниями обсуждалась в «Британском медицинском журнале» еще в 1886 году. В настоящее время по результатам многочисленных исследований гиперурикемия (ГУ) может реально рассматриваться как независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, она напрямую связана с другими метаболическими факторами риска и выступает значимой составляющей МС [4].

Почему уровень МК сыворотки увеличивается у пациентов с МС? Ранее рассматривалось два возможных **патогенетических варианта**, по которым реализуются дефекты обмена МК. Первый — нарушение биосинтеза пуринов на различных его этапах, приводящее к ГУ, а в дальнейшем к развитию подагрического артрита и висцеральных изменений. Также было предложено положить в основу развития ГУ при МС увеличение синтеза МК. Как вариант обоснования повышенного синтеза МК при МС предполагается наличие повышения потребления фруктозы. Фосфорилирование фруктозы в печени приводит

к снижению АТФ, что в конечном счете находит отражение в виде увеличения синтеза МК. Предполагается, что широко распространенная продажа кукурузного сиропа, содержащего много фруктозы (который является более устойчивым и более дешевым, чем сахар), заметно способствовала встречаемости признаков МС, отмеченных среди населения США в последние годы [2, 3, 5]. Вторая гипотеза предполагала первичное повреждающее действие ГУ на почки с развитием уратной нефропатии и, как следствие, нарушение экскреции МК, развитие подагрического артрита и усугубление висцеральных поражений.

Ассоциация ГУ с другими компонентами МС, часто встречающаяся в практике и подтвержденная многочисленными исследованиями, позволила предположить еще один механизм. **Инсулинорезистентности (ИР)**, как первичной (генетически детерминированной), так и вторичной (возникающей на фоне ожирения), сейчас отводится все более значительная роль в развитии МС, так как она напрямую вызывает появление других метаболических факторов риска. Полагают, что повышение уровня МК у пациентов с ИР и гиперинсулинемией обусловлено способностью инсулина замедлять клиренс МК в проксимальных канальцах почек. Этот механизм рассматривается как одно из возможных объяснений развития ГУ и подагры в присутствии компонентов МС [4, 5, 6]. Под ИР следует понимать нарушение биологического действия инсулина, сопровождающееся снижением потребления глюкозы тканями и приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии. Говоря о сути ИР, необходимо отметить, что «это нарушение первично (развивается не только при наличии ожирения или сахарного диабета), обладает тканевой специфичностью (главным образом касается скелетных мышц), селективно (по преимуществу определяет стимулированное инсулином потребление глюкозы), специфично по механизму (касается неокислительного пути трансформации гликогена), является частичным (не полной, а частичной потерей функции), наблюдается при нормальном или повышенном уровне глюкозы не только у больных с сахарным диабетом» (цитируется по Ю.В. Зиминову, 1996 г.).

Наша российская медицинская школа (более всего это относится к Г.Ф. Лангу и его ученикам) одной из первых отметила наличие тесной ассоциации артериальной гипертензии с ожирением, нарушением углеводного обмена и подагрой. В 1947 году J. Vague описал два типа отложения жира (андроидный и гиноидный), обратив внимание на то, что андроидное ожирение чаще встречается при сахарном диабете, ишемической болезни сердца, подагре. В 60-х годах началось выделение разнообразных сочетаний метаболических нарушений и заболеваний при ожирении в единый синдром, который описывался под разными названиями (метаболический трисиндром, полиметаболический синдром, синдром X, «смертельный квартет» и т.д.). После внедрения в практику определения иммунореактивного инсулина и гиперинсулинемического эугликемического «клэмп» теста в 1979 году, стало возможным широкое изучение этого синдрома. Основными симптомами являются: инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, абдоминально-висцеральное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, ГУ, нарушение гемостаза, микроальбуминурия, гиперандрогения. Клиническая значимость синдрома заключается в том, что сочетание нарушений в рамках синдрома значительно ускоряет развитие и прогрессирование атеросклероза [5, 6, 7].

В 1967 г. Myers A. на популяции из 6000 человек показал, что существует прямая корреляция лишнего веса с частотой выявления ГУ и развитием коронарных болезней. Неоднократно показано, что среди пациентов с подагрой частота ожирения крайне высока. Так, 10% лишнего веса отмечалось у 78% боль-

ных с подагрой, а 30% – у 57%. Engelhardt и Wagner (1950) назвали ожирение интегральной частью триады, остальными составляющими которой являются подагра и сахарный диабет. Литературные данные по сочетанию подагры и СД 2-го типа разноречивы. Нарушения толерантности к глюкозе в разных исследованиях встречались от 7 до 74% больных с подагрой. Эпидемиологические исследования, проведенные в 60-х годах, не выявили связи между подагрой и сахарным диабетом и между концентрациями МК и глюкозы. В дальнейшем это объяснялось урикозурическим эффектом глюкозы в высокой концентрации, что, по-видимому, обусловило низкий уровень МК у больных с диабетом в этих исследованиях [5, 7, 8, 9]. В 1960-х годах появляются описания гипертриглицеридемии у 75-84% больных подагрой и до 82% ГУ у больных с гипертриглицеридемией. Причем было показано, что высокий уровень триглицеридов отмечается при подагре у пациентов с ожирением и интенсивно принимающих алкоголь, но не у больных с нормальными показателями веса.

В настоящее время считается, что, по крайней мере, два фактора приносят значительный вклад в эту ассоциацию: факторы окружающей среды (питание, ожирение) и генетический фактор. Среди генетических факторов – наличие апопротеин CIII ген S2 аллель и аполипопротеин E фенотип ApoE4 аллель генов аполипопротеина, которые наиболее часто встречаются у больных первичной подагрой и гипертриглицеридемией [6, 7, 9].

В эти же годы неоднократно изучалась связь артериальной гипертензии с ГУ и подагрой. Также показан и нашел подтверждение и в современных исследованиях тот факт, что ГУ выявляется у трети больных с артериальной гипертензией и служит маркером поражения почек и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом — увеличением смертности таких больных. В то же время ранжирование пациентов по весу, возрасту, антропометрическим данным, терапии, почечной патологии и т.д., показало важность комбинации многих факторов. Изолированное же сочетание АГ и гиперурикемии встречалось в 1 случае из 100. Артериальная гипертензия, по различным данным, присутствует у 25-50% пациентов с подагрой, не зависит от длительности болезни. Однако частота умеренной степени артериальной гипертензии повышается с возрастом. Возникновение тяжелой гипертензии более свойственно группе с началом подагры во второй декаде жизни [4, 5, 8, 10].

В современных исследованиях было показано существование при подагре различных признаков ИР: нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия и ожирение. В зарубежных исследованиях было показано, что у пациентов с подагрой имеются признаки ИР, которые становятся более выраженными при сочетании с висцеральным ожирением, внося свою лепту в развитие атеросклероза у таких больных. Недавно было установлено, что наличие двух других кардиоваскулярных факторов риска: повреждение эндотелий-зависимой вазодилатации и снижение сывороточного уровня PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1), ассоциируются с ИР. Необъяснимое пока повышение уровня общего сывороточного гомоцистеина — дополнительного фактора коронарных болезней — также описано у больных с подагрой [5, 4, 8, 10].

Тут мы подошли к ключевому моменту: как опосредуется влияние гиперинсулинемии на МК? Обнаружено уменьшение экскреции уратов при эугликемической гиперинсулинемии за счет усиления реабсорбции не только натрия, хлоридов и гидрокарбонатов, но и органических анионов, к которым относятся и ураты. Этот механизм, по-видимому, и является главным патогенетическим моментом в формировании как хронической неконтролируемой подагры, так и артериальной гипертензии. Возникает вопрос: а так ли важен этот механизм для больных



подагрой? Справедливо можно заметить, что это становится значимым лишь при высокой частоте встречаемости гиперинсулинемии у больных подагрой. Несмотря на то, что таких исследований немного, тем не менее частота гиперинсулинемии и ИР при подагре достигает 95% и 76% соответственно. В таком случае можем ли мы говорить о дополнительном патогенетическом механизме? Не является ли ИР для больных подагрой облигатным состоянием? Представляется необычайно важным изучение этого аспекта в силу следующих причин. Показано нарастание частоты МС во всем мире. Исследование 8814 мужчин и женщин при проведении National Health and Nutrition Examination Survey показало необычно высокую распространенность МС, растущую с возрастом: от 6,7% — среди 20—29-летних до 43,5% — среди 60-69-летних. В сообщении ВОЗ от 2000 года ожирение сравнивалось с эпидемией. Подагра отмечена среди других заболеваний (наряду с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, инсультом, сахарным диабетом и т.д.), сопровождающихся ожирением [4, 8, 10, 11, 12].

В недавно проведенном нами исследовании 55 больных с подагрой (средний возраст — 50 лет) ИР, учитываемая по индексу НОМА, выявлялась почти у половины больных. Однако те или иные метаболические нарушения отмечены у подавляющего большинства больных. Полученные данные свидетельствуют о достоверной связи отдельных сывороточных липидов (триглицеридов, холестерина, липопротеинов очень низкой плотности) с наличием ИР. Закономерным представляется изменение антропометрических показателей (повышение индекса массы тела и др.) у больных подагрой, однако нарушения становились более выраженными при наличии ИР. Это и понятно, так как висцеральный тип ожирения является мощным стимулом для появления гиперинсулинемии и неслучайно такой тип ожирения с акцентом на объем талии включен в диагностические критерии ИР. Большинство больных с инфарктом миокарда в анамнезе и СД 2-го типа вошли в группу больных с ИР [7, 8, 9].

Анализ уровня МК показал наличие прямой корреляции уровня ГУ с ИР. Более того, больные с выявленной ИР демонстрировали тенденцию к затяжному течению артрита. Таким образом, развитие ИР имеет большое значение для больных подагрой, заключающееся не только в простом увеличении факторов риска, приводящих к ССЗ. Можно с большой вероятностью говорить о влиянии гиперинсулинемии и ИР на течение болезни, характеризующееся заведомо высокой ГУ, тенденцией к хроническому течению суставного синдрома. Можно предположить, что прогноз больных подагрой с ИР является менее благоприятным как в отношении развития сердечно-сосудистых расстройств и СД 2-го типа, так и в отношении течения собственно подагры [12, 13, 11].

Одной из основных задач является рационализация терапии подагры с основным акцентом на сердечно-сосудистые факторы риска и метаболическую безопасность препаратов. До сих пор в большинстве случаев мы ограничивались лишь рекомендациями по диете, основываясь на ограничении потребления пуринов и алкоголя. Избыточное потребление алкоголя издавна ассоциировалось с гиперурикемией и подагрой. Было неоднократно показано, что среди больных подагрой еженедельный прием алкоголя в два раза выше, чем в контрольной группе такого же пола, веса и возраста. Прием алкоголя, изолированно или в сочетании с высокопуриновой пищей, оказывает больший эффект на сывороточное содержание МК, чем применение высокопуриновой диеты. Считается, что недостаточная эффективность умеренных доз аллопуринола, проявляющаяся атаками артрита, является отражением того, что больной продолжает принимать алкоголь, вызывающий быстрое изменение

концентрации МК. Механизм действия алкоголя заключается не только в высоком содержании пуриновых компонентов в ряде напитков, например, в пиве и вине. Острый алкогольный эксцесс приводит к гиперлактатемии, оказывающей тормозящее влияние на экскрецию МК. Такой же эффект оказывает свинец, содержащийся в портвейне и виски. Метаболизируясь в организме, этанол оказывает стимулирующее действие на образование пуринов. И, наконец, этанол ингибирует преобразование аллопуринола в его активный метаболит оксипуринол, в связи с чем экскреция почками неметаболизированного аллопуринола растет, а уратснижающий эффект падает [9, 10, 11].

Говоря о диете при подагре, необходимо подчеркнуть, что этот вопрос отнюдь не так прост, как кажется. Мы наблюдали больного, которому при появлении первого классического подагрического приступа была рекомендована низкопуриновая диета, при которой не ограничивается калораж. В связи со строгим ограничением мяса и рыбы больной расширил диету за счет каш, булок, молочных продуктов. Через год он обратился в клинику с затяжным артритом, вовлечением четырех суставов, при этом отмечал прибавку в весе на 20 кг, в течение года отметил появление артериальной гипертензии, при обследовании выявлена гиперинсулинемия. Безусловно, выяснить точный анамнез в отношении количества принимаемого алкоголя у больных с подагрой сложно в связи с тем, что многие скрывают истинное количество. Но представляется обоснованным смещать акцент в сторону сбалансированного питания, направленного не только на изолированное ограничение пуринов. Недавно было показано, что снижение веса, достигаемое умеренным ограничением углеводов и калоража пищи в сочетании с пропорциональным повышением белка и ненасыщенных жирных кислот, приводило у больных подагрой к значительному уменьшению уровня МК и дислипидемии. Эти данные свидетельствуют о необходимости пересмотра диетарных рекомендаций для больных подагрой [13, 14].

Важнейшее значение приобретает метаболическая безопасность препаратов, применяемых для лечения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности у больных подагрой. Под этим понятием желательно понимать не только влияние на липидный и углеводный обмен, но и влияние на пуриновый обмен. Препараты, обладающие метаболической нейтральностью и не вызывающие липидных нарушений и инсулинорезистентности, могут заведомо считаться как не вызывающие гиперурикемию. Механизм этого взаимодействия описан нами выше, и это более всего относится к ингибиторам АПФ, блокаторам рецепторов АТ₁, антагонистам кальция и агонистам имидазольных рецепторов. Наибольшие трудности в плане выбора терапевтической тактики вызывает хроническая сердечная недостаточность у больных подагрой. С одной стороны, многие больные с сердечной недостаточностью могут держать натриевый баланс без диуретиков, что закономерно приводит к обострению и хронизации подагрического артрита, с другой стороны, применение нестероидных противовоспалительных препаратов в этом случае быстро вызывает отрицательные гемодинамические эффекты. Помимо этого, доказано, что низкие дозы ацетилсалициловой кислоты вызывают гиперурикемию и снижение функции почек, особенно у пожилых больных в течение первой недели применения [13, 4].

Хроническая гиперурикемия (повышение МК > 450 ммоль/л у мужчин и > 350 ммоль/л у женщин), повторные атаки артрита, провоцируемые кристаллообразованием в суставах, образование депозитов кристаллов (тофусов) во многих органах и тканях — вот основные проявления подагры. Подагра — системное тофусное заболевание, гетерогенное по происхождению, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов

уратов в форме моноурата натрия или МК и развивающимся в связи с этим микрокристаллическим воспалением у лиц с ГУ, обусловленное внешнесредовыми и/или генетическими факторами (Бунчук Н.В., 1997). С 1859 года, после опубликования Garrod A.B. своей работы, которая включала посмертное изучение подагры, стало известно, что это единственная тофусная болезнь, а повышение уровня МК — признак обязательный и постоянный. Стойкая многолетняя ГУ является обязательным и главным условием развития подагры. У тех, кто заболевает первичной подагрой, гиперурикемия достигает максимальной выраженности уже к 25 годам, в то время как средний возраст больных подагрой составляет примерно 47 лет. Частота развития подагры у лиц с ГУ составляет в среднем 2,7-12% и зависит от уровня МК. Для развития первичной подагры необходимо сочетание ГУ с такими приобретенными во взрослой жизни факторами, как употребление в пищу большого количества продуктов, богатых пуринами, алкоголя, избыточная масса тела, которые усиливают уже имеющиеся нарушения МК. Известен афоризм: «Партнерами гиперурикемии являются друзья избытка» [12, 13, 14].

Подагрой страдают преимущественно мужчины старше 40 лет. Женщины болеют подагрой примерно в 20 раз реже, но после 50 лет это соотношение несколько уменьшается. Более редкое развитие подагры у женщин объясняется большей экскрецией уратов с мочой вследствие эффекта эстрогенов. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в 80-х годах в Российской Федерации, частота подагры среди жителей в возрасте старше 15 лет составила 0,1%, что выше, чем в Японии (0,05%), но ниже чем в большинстве стран Европы и США (0,5-3,5%). В отдельных этнических группах жителей Полинезии, Филиппин и Новой Зеландии частота подагры достигает 10%. Изучение динамики заболеваемости в США показало нарастание частоты подагры — с 1967 по 1992 г. в 7 раз. Тенденция к росту заболеваемости отмечена и в других развитых странах [9, 12, 14]. К факторам риска при подагре относятся мужской пол, пожилой возраст, нарушение диеты, склонность к употреблению алкоголя, особенно пива и вина. В них содержится молибден, являющийся кофактором фермента ксантиноксидазы, переводящей ксантин в гипоксантин (непосредственный предшественник МК). А также колебания уровня pH крови и синовиальной жидкости. Физические перегрузки, в том числе и статические — ношение тесной обуви, а особенно частое поражение большого пальца стопы. Переохлаждение порой играет триггерную роль в дебюте заболевания. Источником МК являются пуриновые основания (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. Метаболизм пуриновых оснований регулируется несколькими ферментами. В настоящее время доказано наличие двух ферментативных дефектов, которые сопровождаются резким усилением синтеза МК и развитием подагры уже в детском возрасте: дефицит гипоксантингуанинфосфорибозил трансферазы (ГКГФТ) и повышенная активность 5-фосфорибозил-1-синтетазы. Эти ферменты контролируются генами, связанными с X-хромосомой, поэтому чаще заболевают лица мужского пола [10, 11, 14].

МК — конечный продукт расщепления пуринов. Запасы МК в организме составляют в норме 1000 мг при скорости их обновления в пределах 650 мг/сутки, то есть ежедневно из запасов убывает 650 мг кислоты и столько же пополняется. Выделяется почками, клиренс составляет 9 мл/мин. Содержание МК выше этих цифр расценивается как ГУ с высоким риском развития подагры. В случае содержания МК в крови или тканевой жидкости более 0,42 ммоль/л (при температуре 37 °C) возникает опас-

ность кристаллизации уратов. Атака подагры ассоциируется с образованием кристаллов урата натрия (M. Cohen et al., 1994). Кристаллы покрываются белковой оболочкой, вследствие чего у них появляется способность инициировать воспалительные реакции. IgG, адсорбированный на кристаллах, реагирует с Fc-рецепторами клеток воспаления, активируя их, а аполипептидин В, также входящий в белковую оболочку уратов, тормозит фагоцитоз и клеточный иммунный ответ. Таким образом, ураты стимулируют продукцию факторов хемотаксиса, цитокинов (интерлейкинов I, VI, IIX и фактора некроза опухоли), простагландинов, лейкотриенов и кислородных радикалов нейтрофилами, моноцитами и синовиальными клетками. Цитокины вызывают приток нейтрофилов в полость суставов, кроме того, активируется система комплемента и выделение лизосомальных ферментов нейтрофилами. Самого факта появления кристаллов уратов в полости сустава, видимо, недостаточно для возникновения артрита, так как и в межприступный период подагры в синовиальной жидкости нередко обнаруживают кристаллы уратов (примерно в 52-58% — в коленном и первом плюснефаланговом суставах) [14, 13, 12].

Мочекислый литиаз примерно у 40% больных подагрой предшествует суставным проявлениям. Важное патогенетическое значение в развитии мочекаменной болезни имеет ГУ, но еще большую роль играет гиперурикозурия. При выделении за сутки менее 700 мг МК уролитиаз отмечается у 21 % больных, а при выделении 1100 мг/сутки и более — у 50% больных (Т.-Ф. Жу, А.В. Gutman, 1987). К другим предрасполагающим факторам относят нарушение растворимости МК вследствие кислой реакции мочи. Камнеобразованию также способствует стаз мочи (врожденные аномалии мочевыводящих путей, гипертрофия предстательной железы и др.) и ее инфицирование. Поражение почек при подагре может быть представлено уратной нефропатией, для которой типично отложение кристаллов мононатрия урата в интерстициальной ткани. Основное значение в ее происхождении имеет хроническая ГУ. Отложение микротофусов в интерстиции предрасполагает к артериальной гипертензии. Другой тип поражения почек характеризуется образованием и отложением кристаллов мочевой кислоты в собирательных трубках, чашечках, лоханках или мочеточнике. Поскольку оба типа поражения почек при подагре нередко выявляются у одного больного, это разделение условно [7, 9, 10, 14].

Развитие учения о подагре в течение последнего столетия показало, что подагра является метаболическим заболеванием сродни СД 2-го типа, где нарушение одного обменного компонента ведет к возникновению каскада патогенетических реакций и в итоге приводит к изменению всех других видов обмена. Забывая о сложных метаболических процессах, происходящих при подагре, мы рискуем увеличить процент терапевтически индуцированной подагры и вообще лечить подагру и ее «сопутствующие» состояния не адекватно, а зачастую губительно для больного. Расширяющиеся представления о подагре вносят коррективы в типичный облик пациента. Как правило, это мужчина среднего возраста с достаточно высоким темпом жизни и уровнем интеллекта (что ассоциируется с ГУ), пищевыми привычками, способствующими перееданию, страдающий артериальной гипертензией и избыточным весом. У большинства больных при обследовании регистрируются дислипидемия, признаки атеросклероза, нарушение толерантности к глюкозе. Из этого вытекает, что обследование по поводу подагры должно включать не только традиционные методы: определение уровня МК в сыворотке крови, суточного выделения МК, анализ синовиальной жидкости, поиск типичных рентгенологических признаков. У таких пациентов необходимо также оценивать индекс массы тела, отношение окружности талии к окружности бедер, данные мониторинга артериального давления, липидограмму,



гликемию натощак. Отношение окружности талии к окружности бедер позволяет выявить абдоминальное ожирение; если данное отношение у мужчины превышает 1,0, это является косвенным признаком ИР. Результаты этих антропометрических тестов, возможно, отразятся на диетических рекомендациях, которые не ограничиваются лишь соблюдением низкопуриновой диеты с обильным питьем. Для коррекции массы тела требуется уменьшение калорийности пищи за счет углеводов. Важным моментом является также достаточный уровень физической активности пациента.

Во многих исследованиях выявлены корреляции между уровнем МК, артериальной гипертензией, дислипидемией (гипертриглицеридемией), где в качестве связующего звена выступает ИР. Выявлена прямая корреляционная связь между гиперурикемией и систолическим, и диастолическим артериальным давлением. При подагре в большей степени повышаются показатели диастолического и среднего АД. В нескольких проспективных исследованиях была продемонстрирована связь уровня МК с сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов с артериальной гипертензией, которая усугублялась на фоне лечения диуретиками. Увеличение уровня МК на 1 мг/дл у пациентов с артериальной гипертензией приводит к повышению частоты сердечно-сосудистых осложнений на 10% [2, 4, 6, 8].

Врачи должны быть осведомлены о развитии МС у пациентов с ГУ или подагрой, чтобы воздействовать на ее составляющие компоненты (высокое артериальное давление, ожирение, и т.д.) и, следовательно, тем самым уменьшить риск развития ССЗ. В ряде исследований определялась взаимосвязь между уровнем уратов сыворотки и ССЗ. Во всех случаях производилось деление групп населения по наличию низкого или высокого риска возникновения ССЗ. В общей группе населения и у пациентов с относительно низким риском уровень уратов сыворотки был в лучшем случае очень слабым предиктором ССЗ и смертности, тогда как имелись параллели с известными факторами риска. Напротив, у отобранных групп пациентов с высоким риском ССЗ (пациенты с СД 2-го типа, курящие, имеющие признаки сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца) во всех исследованиях выявлена независимая ассоциация между уровнем МК сыворотки и ССЗ и смертностью [1, 4, 5, 15].

Интересно то, что в двух крупных проспективных исследованиях сообщается о независимой корреляции подагры с заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых причин. В первом исследовании, основанном на данных многофакторного исследования факторов риска (MRFIT), сообщается о том, что подагра была связана с увеличением риска возникновения острого инфаркта миокарда на 26%. Второе исследование приводит материалы длительного проспективного исследования (в наблюдение включено 51 297 человек в течение 12 лет). Это первое проспективное исследование, в котором исследовалась связь подагры со смертностью от всех причин, в том числе со смертностью от ССЗ, и фатальным течением ИБС [1, 4]. Но из этих эпидемиологических исследований не могут быть получены данные о причинно-следственной взаимосвязи между подагрой и ССЗ. Однако очевидное несоответствие между результатами среди групп с низким и высоким риском поднимает вопрос о том, что наличие ГУ может иметь разное значение в зависимости от того, в какой группе риска находится пациент. Вот почему обычно незначительное повышение уровня уратов сыворотки у пациентов с ожирением, гипертензией, дислипидемией или ИР может не отражать аномальной почечной экскреции натрия и МК, не должно вызывать тревогу и явиться поводом для применения уратпонижающей терапии у людей с бессимптомной ГУ.

Напротив, увеличение уровня МК сыворотки среди пациентов с ожирением, гипертензией или СД 2-го типа с высоким

сердечно-сосудистым риском (особенно у лиц, имеющих ишемическую болезнь сердца) может рассматриваться как маркер обострения течения ССЗ, коронарной недостаточности и окислительного стресса в сердечно-сосудистой системе. Эта гипотеза выдвинута по результатам многих эпидемиологических исследований (таких, как изучение риска развития атеросклероза среди лиц с низким риском и исследование возникновения острого инсульта среди пациентов с высоким риском) с учетом общих показателей экспериментальных данных и клинических наблюдений [1, 4, 15].

Подагра с давних времен воспринимается как «болезнь избытка». В свете современных представлений о заболевании это определение полностью отражает суть комплекса метаболических нарушений, сопровождающих нарушение обмена МК. Поэтому стратегия ведения пациента должна включать в себя скрининг и коррекцию пуринового, липидного и углеводного (в ряде случаев) обмена, предотвращение развития кардиоваскулярных осложнений. Дальнейшее изучение теоретических аспектов МС при подагре, влияния коррекции углеводного обмена, гиперлипидемий на течение болезни, изучение метаболической безопасности различных классов препаратов для лечения собственно подагры и сопутствующих состояний — все это представляется необычайно важным в практическом плане и может привести новые подходы к терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Angelo L. Gaffo, N Lawrence Edwards and Kenneth G. Saag. Gout. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? Arthritis Research & Therapy 2009, Vol. 11, Issue 4, P. 240-9.
- Hyon K., Choi Earl, S. Ford et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients With Gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey Arthritis & Rheumatism 2007, Vol. 57, No. 1, P. 109-115.
- Teh-Ling Liou, Ming-Wei Lin, Li-Chuan Hsiao et al. Is Hyperuricemia Another Facet of the Metabolic Syndrome? J Chin Med Assoc 2006. Vol. 69, N 3, P. 104-109.
- Барскова В.Г., Насонова В.А. Подагра и синдром инсулинорезистентности. Русский медицинский журнал, 2003. — № 23. — С. 12-20.
- Rho Y.H., Choi S.J., Lee Y.H. et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: a multicenter study. J Korean Med Sci, 2005. — Vol. 20, Issue 6. P. 1029-33.
- Juan García Puig, María Angeles Martínez. Hyperuricemia, Gout and the Metabolic Syndrome. Curr Opin Rheumatol, 2008. — Vol. 20, N 2, P. 187-191.
- Teh-Ling Liou, Ming-Wei Lin, Li-Chuan Hsiao. Is Hyperuricemia Another Facet of the Metabolic Syndrome? J Chin Med Assoc, 2006. — Vol. 69, N 3, P. 104-109.
- Dessein P.H., Stanwix A.E., Shipton E.A. et al. Dislipidemia and insulin resistance in gout: sufficiently common to be considered in the evaluation and management of every patient. III. African League Against Rheumatism (AFLAR) Conference. Sept 1999.
- Takahashi S., Moriwaki Y., Tsutsumi Z. et al. Increased visceral fat accumulation further aggravates the risk of insulin resistance in gout. Metabolism, 2001. — Vol. 50, Issue 4, — P. 393-8.
- Максудова А.Н. Подагра и почечная недостаточность. Возможны варианты? Журнал «Практическая медицина», 2008, Нефрология. <http://mfvt.ru/podagra-i-pochecnaya-nedostatochnost-vozmozhny-varianty>.
- Насонова Е.Л., Насонова В.А. Ревматология: национальное руководство. — ГЕОТАР — МЕДиа, 2008. — С. 372-380.
- Arromdee E., Michet C.J., Crowson C.S. et al. Epidemiology of Gout: Is the Incidence Rising? J Rheumatol, 2002. — Vol. 29, P. 2403-6.
- Joel R. Pittman, Pharm. D. and Michael H. Bross, M.D. Diagnosis and Management of Gout The American Family Physician, 1999. — Vol. 69, N 3, P. 104-109.
- Максудова А.Н., Салихов И.Г., Хабиров Р.А. Подагра. — МЕД-пресс информ, 2008. — С. 96.
- By Henry Greenberg, Susan U. Raymond and Stephen R. Leeder. Cardiovascular disease and Global Health. Threat and Opportunity

УДК: 616-002.781 ГРНТИ: 76.29.29

ВЗАИМОСВЯЗИ ГИПЕРУРИКЕМИИ И ГИПЕРЛИПИДЕМИИ У МУЖЧИН С ПЕРВИЧНОЙ ПОДАГРОЙ

Д. А. Набиева*, М. З. Ризамухамедова

Ташкентская медицинская академия
Узбекистан, 100109, г. Ташкент, ул. Фараби, 2
* email: Dildora.nabiyeva@tma.uz

Изучены состояние метаболических показателей, а именно холестерина (ХС), ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПОНП, триглицеридов, глюкозы, мочевой кислоты у 79 больных с тофусной и 59 больных безтофусной подагрой. Даны клинические характеристики этих групп. Проанализированы корреляции уровня мочевой кислоты с показателями липидного обмена.

Ключевые слова: первичная подагра, гиперурикемия, гиперлипидемия, мочевая кислота, холестерин.

INTERACTION OF HYPERURICEMIA AND HYPERLIPIDEMIA IN MALE PATIENTS WITH PRIMARY GOUT

D. A. Nabiyeva*, M. Z. Rizamukhamedova

Tashkent Medical Academy
2 Farabi St., 100109, Tashkent, Uzbekistan
* email: Dildora.nabiyeva@tma.uz

We studied cholesterol, LDL-C, HDL-C, VLDL-cholesterol, triglycerides, glucose, uric acid levels in 79 patients with gouty tophi and 59 patients with gout without tophi. Clinical characteristics of these groups are given. Correlations between serum levels of uric acid and lipids are analyzed.

Keywords: primary gout, hyperuricemia, hyperlipidemia, uric acid, cholesterol.

Подагрой страдает не менее 0,1% населения земного шара [1]. Заболеваемость подагрой увеличилась в несколько раз за последние десятилетия и продолжает неуклонно расти. Распространенность метаболического синдрома (МС) значительно выше среди лиц подагрой и достигает 67,8% [2], способствуя развитию атеросклероза, увеличивая риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [3, 4]. Это и определяет актуальность изучения взаимосвязи МС и подагры. Доказано, что гиперурикемия (ГУ) наиболее часто ассоциирована с дислипидемией и связанными с атеросклерозом сердечно-сосудистых заболеваниями [5].

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования стало изучение взаимосвязи гиперурикемии и гипер(дис)липидемии у больных первичной подагрой.

Нами обследованы 134 мужчин, больных первичной подагрой в возрасте от 32 до 75 лет. Средний возраст больных составил 56,5 лет.

Для определения и оценки тяжести клинического течения заболевания, нами были выбраны следующие критерии:

- Число воспалительных суставов, имеющие визуальные признаки воспалительных изменений. Характерный признак вовлечения суставов снизу вверх – то есть классическое поражение I плюснефалангового сустава стоп, голеностопных, коленных суставов, суставов кистей и рук.

- Согласно протоколу обследования всем больным определяли количество видимых тофусов, их локализацию.

- Анализ выраженности болевого синдрома по стоимиллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ боли) в динамике на фоне лечения. Данная шкала является наиболее популярным инструментом для регистрации выраженности болевых ощущений и представляет собой горизонтальную линию. Крайняя левая точка на этой линии считается нулевой отметкой и обозначает состояние полного благополучия (отсутствие боли при оценке болевого синдрома, отсутствие ка-

кого-либо дискомфорта, связанного с заболеванием. Крайняя правая точка соответствует максимально возможному неблагоприятному – нестерпимая боль, максимально возможное негативное влияние болезни на пациента (по мнению больного или врача). Пациент или врач определяет соответствующий показатель, проводя вертикальную черту, которая пересекает шкалу в нужной точке. Затем измеряется расстояние в миллиметрах от нулевой точки шкалы до точки пересечения.

- Всем больным проводилось рентгенологическое обследование суставов, наиболее вовлеченных в патологический процесс.

- Также проводилось биохимическое исследование крови – холестерин (ХС), ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПОНП, триглицериды (ТГ), глюкоза, мочевая кислота, мочевины, креатинин, общий белок, АЛТ, АСТ, С-реактивный белок (СРБ).

Толерантность к глюкозе оценивалась на основании показателей стандартного теста толерантности к глюкозе (ТТГ) с определением гликемии натощак, а также через 1 и 2 часа после приема исследуемым 75 г глюкозы.

Содержание липидов в венозной крови определяли методом фотоколориметрии на биохимическом анализаторе Vitros SYSTEM Chemistry DT 60 (Австрия). Оптимальным считали уровень в крови ХС <5,2 ммоль/л (<200 мг%), триглицеридов 1,7 ммоль/л (150 мг%). ХС-ЛПВП определяли в супернатанте после преципитации липопротеидов других классов декстрансульфатом; ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП рассчитывали по формуле W. Friedwald, распределение ХС между атерогенными и антиатерогенными липопротеидами изучали с помощью липидного коэффициента (КА), представляющий собой соотношение ХС-ХС ЛПВП/ХС ЛПВП [6]. АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, общий белок определяли спектрофотометрически на СФ-46 (Россия).

Определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови проводили с помощью реакции с фосфорно-вольфрамовым

реактивом.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft/Inc., США). Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений ($M \pm SD$) для количественных признаков. В процессе статистической обработки данных применяли методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп – критерий Манна–Уитни, для оценки значимости изменений показателей – критерий Уилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,01$.

Результаты и их обсуждение

Изученные показатели мочевой кислоты и липидного профиля больных подагрой приведены в таблице 1. Данные, приведенные в таблице 1, указывают на статистически значимую разницу в показателях гиперурикемии у больных тофусной формой подагры в сторону повышения на 14,8% по сравнению с бестофусной подагрой. В липидограмме также отмечалось увеличение ХС у больных тофусной формой на 14,7%, ЛПНП на 22,5% и снижение ЛПВП на 21%. Уровень ЛПОНП у больных тофусной подагрой был выше на 21,4%, ТГ – на 20,6%. Коэффициент атерогенности был выше в группе больных тофусной подагрой на 38,6%. Обнаруженная гиперхолестеринемия ассоциировалась у больных тофусной формой подагры с более выраженной дислипидемией и атерогенной триглицеридемией ($P < 0,01$), что указывает на глубину метаболических сдвигов.

Состояние метаболических показателей, а именно уровень ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ, глюкозы, мочевой кислоты и СРБ влияет на течение процесса, особенно у больных с тофусами.

Таблица 1

Показатели мочевой кислоты и липидного профиля больных подагрой ($M \pm m$)

№	Показатели	Контроль (n=20)	Больные без тофусов (n=59)	Больные с тофусами (n=75)
1	Мочевая кислота	$0,29 \pm 0,001$	$0,46 \pm 0,017^*$	$0,54 \pm 0,015^{*^A}$
2	ХС	$4,94 \pm 0,016$	$5,90 \pm 0,016^*$	$6,92 \pm 0,016^{*^A}$
3	ЛПНП	$2,90 \pm 0,019$	$3,89 \pm 0,018^*$	$5,02 \pm 0,016^{*^A}$
4	ЛПВП	$1,55 \pm 0,005$	$1,34 \pm 0,004^*$	$1,06 \pm 0,002^{*^A}$
5	ЛПОНП	$0,48 \pm 0,001$	$0,66 \pm 0,002^*$	$0,84 \pm 0,002^{*^A}$
5	ТГ	$1,06 \pm 0,003$	$1,46 \pm 0,003^*$	$1,84 \pm 0,005^{*^A}$
6	КА	$2,18 \pm 0,020$	$3,39 \pm 0,024^*$	$5,52 \pm 0,029^{*^A}$

Примечание:

* $P < 0,01$ – достоверное различие между показателями контроля и сравниваемых групп;

^A $P < 0,01$ – различия между показателями больных бестофусной и тофусной формами подагры достоверны.

Так, содержание общего ХС в I группе было достоверно выше ($P < 0,01$) по сравнению с показателями контроля на 16,3%, при этом во II группе также достоверно выше, чем показатели контроля на 28,7% ($P < 0,01$). Различия по содержанию ЛПНП были аналогичны ХС, при этом показатели II тофусной группы были выше, чем I группы на 23% ($P < 0,01$).

В то же время, по уровню ЛПВП отмечено достоверное снижение по сравнению с показателями контроля в I во II груп-

пе больных на 13,4% и 31,6% соответственно, что указывает на дисбаланс – дислипидемию в сторону снижения уровня анти-атерогенных фракций при подагре.

Что касается содержания ЛПОНП в сыворотке крови больных подагрой, то обнаружено его значительное повышение в обеих группах больных, причем у больных тофусной формой это увеличение составило по сравнению с контролем 43%, а по сравнению с больными бестофусной подагрой – 21,4% ($P < 0,01$).

ТГ, будучи атерогенной фракцией, также были повышены в I группе на 27,3% ($P < 0,01$), во II группе на 42,4% по сравнению с контролем ($P < 0,01$) и на 21% ($P < 0,01$) по сравнению с I группой больных бестофусной формой.

Коэффициент атерогенности составил $3,39 \pm 0,02$ для I группы и $5,52 \pm 0,03$ для II группы.

Степень гипер- и дислипидемии при тофусной подагре в сравнительном аспекте можно представить в следующем виде (рис. 1).

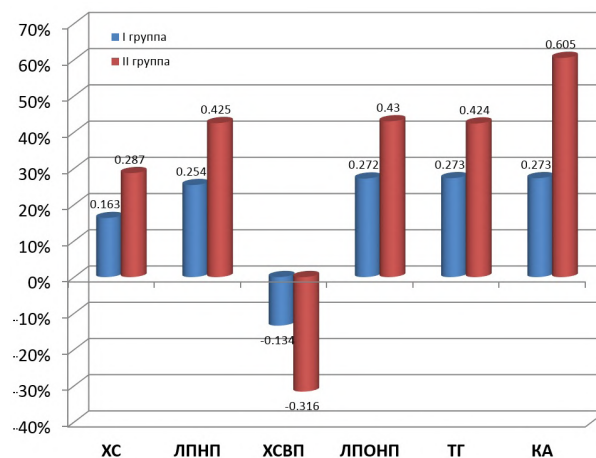


Рис. 1. Степень изменения липидных фракций у больных подагрой по сравнению с контролем

Проведенный корреляционный анализ показал сильную положительную связь уровня мочевой кислоты с уровнем ХС ($r = 0,89$), ЛПНП ($r = 0,92$), ТГ ($r = 0,94$) и КА ($r = 0,87$).

Таким образом, у больных первичной подагрой имеет место значимое повышение уровня мочевой кислоты, которое коррелирует с гипер- и дислипидемией, что в совокупности является пусковым механизмом развития ожирения, атеросклероза и манифестации кардиоваскулярных повреждений, усугубляя тем самым прогноз при подагре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фоломеева, О.М. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США / О.М. Фоломеева, Е.А. Галушко, Ш.Ф. Эрдес // Научн.-практ. ревм. – 2008. – № 4. – С. 4-13.
2. Choi, H.K. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey / H.K. Choi, E.S. Ford, L.C. Curhan // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 15, № 7(1). – P. 109-115.
3. Шацкая, Е.Г. Структура факторов риска у больных с артериальной гипертензией, осложнённой разными типами ин-сультов / Е.Г. Шацкая, М.А. Карпенко, В.Н. Солнцев // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2010. – № 3 (31). – С. 26-28.
4. Inokuchi, T. Increased frequency of metabolic syndrome and its individual metabolic abnormalities in Japanese patients with primary gout / T. Inokuchi // J. clin. rheumatol. – 2010. – № 16 (3). – P. 109-112.
5. Барскова, В.Г. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой / В.Г. Барскова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 3 (8). – С. 40-44.
6. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2т. – Т.2 – 2-е изд. Мед. Беларусь, 2002. – 463с.

Поступила в редакцию 24.03.2016



Обзоры литературы

Обзор литературы
УДК 31.08.46
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-1-11>

РОЛЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Полина Игоревна Пятницкая¹, Эльвира Николаевна Оттева^{2✉}

¹Клинико-диагностический центр, Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск, Россия, strizhik-38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6732-1146>

^{2✉}Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск, Россия, elvott@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2365-5734>

Аннотация. Мочевая кислота (МК) имеет важное значение для организма человека (как позитивное, так и негативное воздействие). Она способна влиять на многие процессы, занимает важное место в развитии таких заболеваний, как подагра и мочекаменная болезнь. Мочевая кислота, кристаллизуясь, способна откладываться в суставах, околосуставных тканях и даже в органах в виде моноуратов натрия (МУН), вызывая воспалительные реакции. Как гиперурикемия (ГУ), так и МУН активируют иммунную систему, в ходе чего происходит высвобождение интерлейкина (ИЛ)-1β, развивается оксидативный стресс, активируется компонент комплемента C5a, что в последующем вызывает мощную системную воспалительную реакцию. Все эти события отражаются на развитии хронических неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических нарушений, хронической болезни почек) за счет патологических каскадных цепочек в ответ на воспаление. Представляется обзор по гиперурикемии, которая приводит к активации иммунных механизмов, воспалению, что отражается на развитии хронической болезни почек. Кроме того, даны сведения об основных уратснижающих препаратах.

Ключевые слова: гиперурикемия, инфламмоса, оксидативный стресс, IL-1b, подагра, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Пятницкая П.И. Роль мочевой кислоты в развитии хронической болезни почек / П.И. Пятницкая, Э.Н. Оттева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2024. – № 1. – С. 61-71. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-1-11>.

THE ROLE OF URIC ACID IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Polina I. Pyatnitskaya¹, Elvira N. Otteva^{2✉}

¹Clinical and Diagnostic Center, Institute for Advanced Training of Healthcare Professionals, Khabarovsk, Russia, strizhik-38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6732-1146>

^{2✉}Institute for Advanced Training of Healthcare Professionals, Khabarovsk, Russia, elvott@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2365-5734>

Abstract. Uric acid is important for a human body having its both positive and negative effects. It can influence many processes and plays a significant role in the development of diseases such as gout and urolithiasis. When uric acid crystallizes, it can be deposited in the joints, periarticular tissues and even in organs in the form of monosodium urate (MSU), causing inflammatory reactions. Both hyperuricemia (HU) and MSU activate the immune system, there are IL-1b is released, oxidative stress develops, the C5a complement component is activated, which subsequently causes a powerful systemic inflammatory response. All these events are reflected in the development of chronic non-communicable diseases (cardiovascular diseases, metabolic disorders, chronic kidney disease) due to pathological cascade chains in response to inflammation. This review presents hyperuricemia, leading to the activation of immune mechanisms, inflammation, which is reflected in the development of chronic kidney disease. In addition, information is given on the main urate-lowering drugs.



Keywords: hyperuricemia, inflammasome, oxidative stress, IL-1b, gout, chronic kidney disease

For citation: Pyatnitskaya P.I. The role of uric acid in the development of chronic kidney disease / P.I. Pyatnitskaya, E.N. Otteva // Far Eastern medical journal. – 2024. – № 1. – P. 61-71. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-1-11>.

В настоящее время распространенность гиперурикемии (ГУ) возрастает с каждым годом, ее частота среди населения России составляет 16,7 %, среди мужчин – 25,3 % [1], в основном это связано с изменением образа жизни современного поколения, которое ведет малоподвижный образ жизни, употребляет большое количество пуринов и сахара с продуктами питания; растет распространенность ожирения.

Гиперурикемией следует считать повышение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови >360 мкмоль/л у женщин и >420 мкмоль/л у мужчин. Если клинические симптомы подагры отсутствуют, то ГУ считается бессимптомной [2].

Асимптомная гиперурикемия может подразделяться на ГУ без кристаллов моноурата натрия (МУН) и с наличием последних [3], так как кристаллы МУН могут быть обнаружены еще до возникновения первого подагрического артрита [4]. Наиболее часто гиперурикемия встречается у мужчин после 30 лет и у женщин в менопаузе. Сдерживающим фактором у женщин до менопаузы являются эстрогены, которые обладают урикозурическим эффектом [5].

При длительно персистирующем высоком уровне мочевой кислоты в крови увеличивается риск развития подагры и мочекаменной болезни. Однако исследование Dalbeth N., Phipps-Green A., Frampton C. с соавторами показало низкую вероятность развития подагры у пациентов с ГУ. Так, при уровне МК 420-480 мкмоль/л подагра развивалась менее чем у 1 из 11 пациентов в течение 15 лет наблюдения [6, 7].

Подагра определяется как хроническое системное метаболическое заболевание, связанное с нарушением пуринового обмена, вследствие чего в крови повышается уровень МК, в тканях откладываются кристаллы натриевой соли МК (ураты), что клинически проявляется рецидивирующим острым артритом, хроническим воспалением, формированием подагрических узлов (тофусов) [2].

Кристаллы моноуратов натрия могут откладываться не только в параартикулярных тканях. Описаны случаи обнаружения кристаллов в коронарных артериях, предстательной железе [8], в грудном позвонке [9].

Появляется все больше доказательств, что бессимптомная ГУ может быть предиктором развития не только подагры, но и гипертонии, ожирения, сахарного диабета и хронической болезни почек [10-12].

Ранее считалось, что ГУ является следствием хронических неинфекционных заболеваний, однако ГУ может быть предшественником развития и прогрессирования данных состояний [13, 14]. Так, в 5-летнем наблюдении за 5 899 людьми без сопутствующих заболеваний, проведенном в Японии, исследователи доказали, что гиперурикемия была связана

с повышенным уровнем заболеваемости артериальной гипертензией (14,9 % против 6,1 %, $p<0,001$), дислипидемией (23,1 % против 15,5 %, $p<0,001$), хронической болезнью почек (19,0 % против 10,7 %, $p<0,001$) и избыточной массой тела/ожирением (8,9 % против 3,0 %, $p<0,001$), а также сахарным диабетом (1,7 % против 0,9 %, $p=0,087$) [15].

Одним из механизмов образования и прогрессирования данных заболеваний является развитие воспалительной реакции в организме, и, как следствие, является запуск каскадных реакций, таких как активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, развитие оксидативного стресса, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, дисфункция эндотелия [16]. За развитие воспаления могут отвечать как кристаллическая МК (соли моноурата натрия), так и растворимая мочевая кислота.

Обзор опубликованных данных свидетельствует, каким образом мочевая кислота оказывает воздействие на иммунную систему и может быть связана с воспалительными процессами.

Метаболизм мочевой кислоты

Мочевая кислота является продуктом распада пуринов (гуанина и аденина) и пуриносодержащих соединений (нуклеиновые кислоты, аденозинтрифосфат (АТФ)). Также МК может образовываться из рибозо-5-фосфата. Под действием 5-фосфорибозил-1-пирофосфат (ФРПФ)-синтазы и ФРПФ-аминотрансферазы рибозо-5-фосфат преобразуется в инозиновую кислоту, а последующие процессы биосинтеза метаболизируют ее до ксантина, и далее до МК [2].

У большинства млекопитающих сывороточные концентрации циркулирующей формы мочевой кислоты относительно низки (1-3 мг/дл) из-за присутствия уриказы (также известной как уратоксидаза), фермента в печени (или иногда в почках), которая разлагает мочевую кислоту до 5-гидроксиизоурата и, в конечном итоге, до аллантиина [17]. Но у птиц, большинства рептилий, а также у ряда гомоинидов (орангутанги, шимпанзе, гориллы, человек), уриказы отсутствует ввиду длительной мутации гена, устраняющего уриказу [18].

Потеря физиологической уриказы эволюционно помогла млекопитающим приспособиться к жизни на земле. Во-первых, МК способна регулировать кровяное давление, стимулировать запасы жира и глюконеогенез [18-20], во-вторых, она отвечает за умственную работоспособность, энергоёмкость, время реакции и импульсивность [21, 22], в-третьих, МК может оказывать противодействие окислительному повреждению, связанному с атеросклерозом и старением у людей [23].

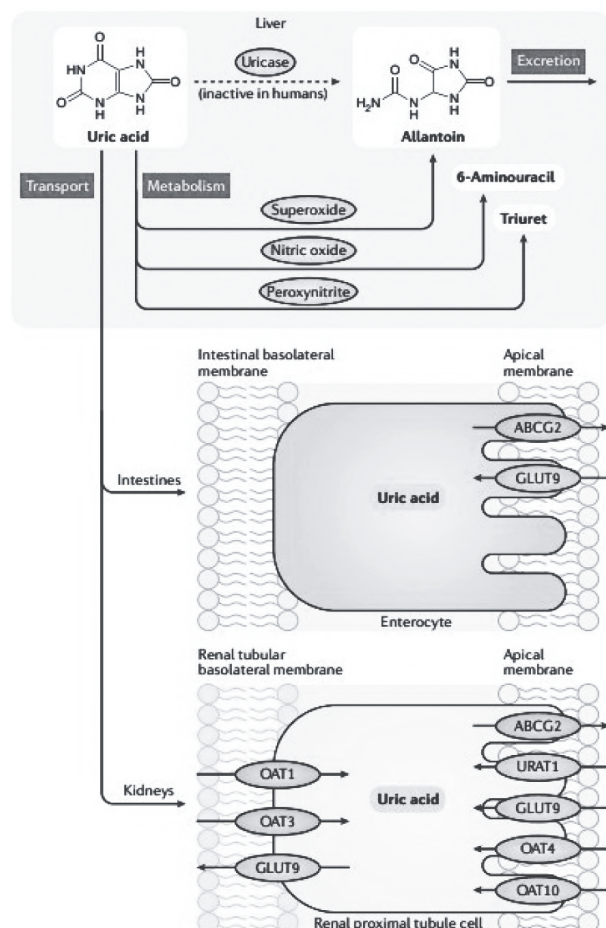
В отдельном экспериментальном исследовании



было показано, что мочевая кислота является мощным антиоксидантом и поглотителем молекул кислорода и свободных радикалов, происходит защита эритроцитов от перекисного окисления липидов и от перексидативного повреждения, приводящего к лизису [24].

Основная часть МК из организма выводится через почки (около 85 %). Данные процессы происходят с помощью белков транспортеров в проксимальных канальцах почек. URAT1, GLUT9, OAT4 и OAT10 участвуют в реабсорбции уратов на уровне апикальной мембраны клеток проксимальных почечных канальцев; GLUT9 отвечает за транспорт уратов из клетки через базолатеральную мембрану в кровь; ABCG2 является однонаправленным переносчиком, отвечающим за секрецию уратов через апикальную мембрану; OAT1 и OAT3, локализованные на базолатеральной мембране, участвуют в экскреции уратов [25, 26] (рисунок). Часть МК проходит в тонкий кишечник через GLUT9 и АТФ-связывающий транспортер подсемейства G (ABCG2) [27-29], расположенные на апикальной мембране клеток, экскретирует почечные ураты.

Рис. Метаболизм мочевой кислоты



Примечание. Почки отвечают, как за реабсорбцию, так и за выведение мочевой кислоты из организма. URAT1, GLUT9, OAT4 и OAT10 – основные транспортеры реабсорбции МК в проксимальных канальцах почек, а ABCG2-основной транспортер экскреции. В тонком кишечнике основной транспортер – ABCG2 [26].

Причины гиперурикемии

Наиболее часто ГУ встречается у пациентов, которые придерживаются диет с высоким содержанием сахара (который содержит фруктозу), пуринов (особенно из животных белков) и алкоголя (особенно пива). Также прием некоторых препаратов может способствовать развитию ГУ (например, тиазидовые и петлевые диуретики, низкие дозы аспирина).

Нередко развитие гиперурикемии связано не только с избыточным поступлением большого количества пуринов, но и с недостаточным её выведением из организма. Доказано, что ожирение, инсулинорезистентность и гипертония связаны со снижением экскреции уратов. Например, в ходе наблюдения было показано, что гиперинсулинемия не влияла на концентрацию МК в сыворотке, но вызывала значительное снижение экскреции МК с мочой [30].

Как уже упоминалось выше, длительное наличие гиперурикемии может увеличить риски развития нефролитиаза. Но данное состояние также может развиваться при повышенной экскреции уратов после высвобождения большого количества ДНК и РНК, например, во время повреждения тканей или лизиса опухоли, как можем наблюдать это при химиотерапии. Из-за быстрого разрушения опухоли, увеличивается концентрация мочевой кислоты в моче, что может приводить к урикозурии с образованием кристаллов и, как осложнение, к внутриканальцевой обструкции [31, 32].

Развитие воспаления при гиперурикемии

Воспаление — это реакция врожденной иммунной системы на вредный раздражитель, включая инфекции или повреждение тканей [33]. При гиперурикемии существует несколько путей активации иммунной системы.

Основным и наиболее главным механизмом развития воспаления при наличии моноуратов натрия в организме является стимуляция врожденного иммунного ответа, образование цитокинов, главным из которых является интерлейкин (IL)-1 β .

Образующиеся при гиперурикемии моноураты натрия (МУН) задействуют инфламмасому NALP3, активирующую каспазу-1 [34]. **Инфламماسома** – цитозольный полипротеиновый комплекс, который образуется в ответ на разносторонние внешние и внутренние стимулы, в том числе вирусные и бактериальные инфекции. Главными продуктами инфламماسом являются провоспалительные цитокины: IL-1 β и IL-18, что приводит к гиперпродукции IL-1 β . В свою очередь, IL-1 β активирует каскад процессов для активации провоспалительных и противовирусных генов. Оба этих цитокина образуются путем расщепления активной каспазой-1. Активация каспазы-1 приводит к гибели клеток (пироптоз) [35].

NALP3 инфламмасома в основном реагирует на различные факторы не экзогенной природы, это могут быть изменения окружающей среды или изменения внутри самого организма. Поэтому активация NALP3 инфламماسомы лежит в основе патогенеза при раз-



витии атеросклероза, сахарного диабета 2 типа, подагры, фиброза и нейродегенеративных заболеваний [35, 36]. Активация NALP3 инфламмасы происходит за счет, с одной стороны, прайминга под действием липополисахаридов (LPS), с другой стороны, за счет экзогенного синтеза АТФ-рецептора P2X7, что в свою очередь, быстро активирует каспазу-1 и приводит к утечке калия в цитозоле инфламмасы. Запуск каспазы-1, ведет к выходу зрелых форм IL-1 β и IL-18 из клетки [37, 38].

Есть еще один путь воспаления – это накопление белка/гена p62, которое происходит за счет воздействия кристаллов моноурата натрия, вызывая нестабильность лизосом с последующим нарушением аутофагии. Данные процессы ведут к активации ядерного транскрипционного фактора 2 (NRF2), что в последующем запускает транскрипцию генов, кодирующих антиоксидативные ферменты [39].

Кристаллы МУН подавляют фосфорилирование AMPK (AMP-активируемая протеинкиназа), усиливая провоспалительную поляризацию M2 макрофагов, экспрессию гена NLRP3, активацию каспазы-1 и IL-1 β [40].

Еще один вариант развития воспалительной реакции в организме, несвязанный с активацией инфламмасы, это воздействие на нейтрофилы. Дипептидилпептидаза I (DPP1) – это цистеиновая протеаза, которая необходима для активации нейтрофильных сериновых протеаз (NSP), катепсина G, нейтрофильной эластазы и протеиназы 3 (PR3), которые являются ферментами, модулирующими воспаление [41]. Данный процесс запускается при большом притоке клеток, в ответ на их повреждение и гибель под воздействием МУН. Нейтрофильная эластаза и протеиназа 3 (PR3) могут задействовать неактивный предшественник IL-1 β через ограничение протеолиза, что приводит к созреванию IL-1 [42, 43].

В защиту нейтрофилов, они способны и подавлять развитие воспаления при подагрическом артрите. C5a (комплеммент 5a), образующийся на воздействие моноуратами натрия, подготавливает воспаление и продукцию IL-1 β . Нейтрофильные микровезикулы высвобождают фосфотидилсерин (PS) и ингибируют прайминг воспаления, запущенный C5a [44]. Кроме того, нейтрофилы способны образовывать нейтрофильные ловушки, которые устраняют воспаление за счет протеолиза цитокинов и хемокинов и защиты нейтрофильной эластазы от α 1-антитрипсина [45].

Развитие оксидативного стресса в условиях присутствия МК

Мочевая кислота считается классическим антиоксидантом в организме человека, который способен защищать от старения, рака и окислительного (оксидативного) стресса. Но так ли это на самом деле? Повышенный уровень МК связан и с развитием окислительного стресса.

Оксидативный стресс – это повреждение клетки,

связанное с окислением. В результате дисбаланса окислительно-восстановительных процессов возникают токсические изменения с образованием свободных радикалов, повреждающих компоненты клеток, липиды, ДНК [46].

Оксид азота (NO) – самая главная молекула, регулирующая деятельность многих систем организма. Мочевая кислота, реагируя с NO, приводит к образованию 6-аминоурацила и истощению запасов NO, данный патогенез ведет к эндотелиальной дисфункции, при которой количество МК увеличивается [47].

Эндотелиальная дисфункция, связанная с высоким уровнем МК, также может быть опосредована митохондриальными нарушениями. Sanchez-Lozada L.G. с соавторами доказали снижение массы митохондрий и продукции АТФ в условиях гиперурикемии. Данные процессы происходили путем уменьшения активности аконитазы-2 и экспрессии еноил-КоА-гидратазы-1 (участвующей в продукции активных форм кислорода) под воздействием МК [48].

Исследование Sautin Y., Nakagawa T., Zharikov S., Johnson R. показало связь растворенной МК и усиление активности НАДФН-оксидазы и продукции активных форм кислорода в зрелых адипоцитах, что приводило к активации митоген-активируемой протеинкиназы (MAP-киназы) p38 и ERK1/2, снижению биодоступности оксида азота, усилению окисления липидов. То есть ГУ провоцировала окислительный стресс в адипоцитах, что является одним из звеньев патогенеза инсулинорезистентности и развития сердечно-сосудистых заболеваний [49].

В другом исследовании доказан эффект МК по увеличению экспрессии мРНК циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), активацию NF- κ B и белка-активатора 1 в гладкомышечных клетках сосудов. Данные явления усиливают пролиферацию гладкомышечных клеток, которая играет важную роль в росте сердечно-сосудистых заболеваний [50].

Все описанные провоспалительные эффекты могут быть связаны с развитием хронических неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, метаболические нарушения). Но одной из ведущих является связь гиперурикемии в развитии хронической болезни почек.

Хроническая болезнь почек

Хроническая болезнь почек (ХБП) – это прогрессирующее в течение трех месяцев или более поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к его дисфункции [51].

Не всегда понятно, что явилось первичным: гиперурикемия, которая привела к прогрессированию ХБП или заболевания почек, на фоне которых развивается вторичная гиперурикемия. Наблюдается своего рода порочный круг.

В ходе наблюдения за 177 570 пациентами в Север-



ной Калифорнии развитие терминальной почечной недостаточности (ТПН) было связано с повышением уровня мочевой кислоты. В два раза увеличивались риски развития ТПН у пациентов с высоким уровнем МК (6,0-14,9 мг/дл), по сравнению с пациентами с нормальными значениями МК в сыворотке крови [52].

К патогенетическим механизмам, влияющим на развитие и прогрессирование повреждения почечной ткани, относится иммунное воспаление (о чем было рассказано выше), активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), оксидативный стресс, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов с исходом в ангиосклероз, дисфункция эндотелия, прогрессирующий атеросклероз, гломерулосклероз, интерстициальный фиброз [10, 16].

Повышение уровня МК в крови увеличивает восприимчивость клеток проксимальных канальцев почек к апоптозу, запуская путь, включающий передачу сигналов NADPH-оксидазой и транспорт URAT-1, что провоцирует хроническое тубулоинтерстициальное повреждение [53].

Активация системы РААС в условиях ГУ, приводит к вазоконстрикции почечных сосудов, что ведет к нарушению почечного кровотока. Пролиферация ГМК сосудов вызывает ишемию почечной ткани. В экспериментальном исследовании на крысах с гиперурикемией, возникала артериолопатия прегломерулярных сосудов, что вело к клубочковой гипертензии и, как следствие, к гипоперфузии. Данные процессы провоцировали тубулоинтерстициальное воспаление и фиброз [54].

Отложение моноуратов натрия в почечной ткани и канальцах почек еще один фактор прогрессирования ХБП [55, 56]. Отложение происходит преимущественно в собирательных канальцах почек, в ответ на которое возникает местная воспалительная реакция, что может спровоцировать разрыв стенки канальца и выход кристаллов МУН в интерстицию [57].

Уратснижающая терапия

В крупном метаанализе, при участии 1211 пациентов с ХБП, в результате применения уратснижающих препаратов (в основном аллопуринол и фебуксостат), наблюдалось достаточное снижение рисков развития почечной недостаточности на 55 %, сердечно-сосудистых катастроф на 60 %, умеренное снижение протеинурии (на 0,23 стандартной девиации) и расчетной СКФ на 4,10 мл/мин./1,73 м² в год [58].

В 7-летнем рандомизированном исследовании, которое включало 113 пациентов, назначение уратснижающей терапии (аллопуринола) значительно

уменьшало риск развития почечной недостаточности на 68 %, а риск сердечно-сосудистых осложнений на 57 % [59].

В настоящее время в России используются два препарата для уратснижающей терапии – ингибиторы ксантиноксидазы (Аллопуринол и Фебуксостат). Необходимо помнить о периоде полувыведения препаратов и путях их выведения из организма при назначении пациентам, в особенности пациентам с ХБП.

Нефропротективный эффект отмечается в большей степени у фебуксостата, что подтверждается данными недавнего метаанализа. В ходе исследований фебуксостат значительно улучшил рСКФ и снизил соотношение альбумин/креатинин в моче по сравнению с плацебо [60].

Данный эффект развивается ввиду того, что аллопуринол выводится преимущественно через почки и при ХБП период его полувыведения может достигать недели. В то время как фебуксостат после приема внутрь до 80 % абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и элиминируется в основном через ЖКТ, следовательно, при ХБП нет необходимости в корректировке дозы в зависимости от СКФ. Эффективное снижение уровня МК на фоне приема фебуксостата происходит также вследствие его подавления активности как окисленной, так и восстановленной формы ксантиноксидазы. Фебуксостат образует высокоаффинные связи. Аллопуринол связывается только с одной формой фермента, и эта связь значительно слабее [61-63].

В 26-недельном мультицентровом рандомизированном двойном слепом исследовании фазы III CONFIRMS фебуксостат продемонстрировал большую эффективность в снижении концентрации мочевой кислоты менее 6 мг/дл в сравнении с аллопуринолом в дозе 200-300 мг у пациентов с подагрой и почечной недостаточностью [64].

Таким образом, можно сделать вывод, что повышение уровня мочевой кислоты, отложение кристаллов моноуратов натрия, развитие подагры не только может снизить качество жизни пациента, но и вызвать «ураган» воспалительных реакций в организме, что будет способствовать развитию хронических неинфекционных заболеваний, в частности ХБП. В этом и заключается актуальность ранней диагностики гиперурикемии, уточнения генеза ГУ, выявления факторов риска и своевременной компенсации состояния, а возможно, и назначение уратснижающей терапии.

Список источников

1. Гаранина Е.Е., Мартынова Е.В., Иванов К.Я., Ризванов А.А., Хайбуллина С.Ф. Инфламмосомы: роль в патогенезе заболеваний и терапевтический потенциал // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2020. – № 1.
2. Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Денисов И.С., Барскова В.Г. Факторы риска подагры: половые различия // Научно-практическая ревматология. – 2011. – Т. 49, № 6. – С. 28-31.



3. Елисеев М.С. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии // Современная ревматология. – 2018. – № 12 (1). – С. 60-65.
4. Клиническая ревматология. 3-е издание, переработанное и дополненное. Руководство для врачей / Под редакцией В.И. Мазурова. – М.: Е-нот, 2021.
5. Клинические рекомендации – Хроническая болезнь почек (ХБП) – 2021-2022-2023 (24.06.2021) – Утверждены Минздравом РФ.
6. Меньщикова Е. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков, И.А. Бондарь, Н.Ф. Круговых, В.А. Труфакин. – М.: Фирма «Слово», 2006. – 556 с.
7. Молчанова О.В., Бритов А.Н., Платонова Е.В. Значение повышенного уровня мочевой кислоты в развитии и профилактике хронических неинфекционных заболеваний // Профилактическая медицина. – 2020. – № 23 (2). – С. 102-108.
8. Сороцкая В.Н., Елисеев М.С. Подагра с тофусом, имитирующим опухоль грудного отдела позвоночника // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56 (1). – С. 113-116.
9. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в Российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕРФ) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2014. – № 10 (2). – Р. 153-159.
10. Ames B.N., Cathcart R., Schwiers E. & Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis // Proc. Natl Acad. Sci. – USA 78. – P. 6858-6862 (1981).
11. Antón F.M., García Puig J., Ramos T., et al. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate // Metabolism. – 1986. – Vol. 35, № 4. – P. 343-348.
12. Bardin T., Nguyen Q.D., Tran K.M., et al. A cross-sectional study of 502 patients found a diffuse hyperechoic kidney medulla pattern in patients with severe gout // Kidney Int. – 2021. – № 99 (1). – P. 218-226. DOI: 10.1016/j.kint.2020.08.024.
13. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L., et al. A phase III randomized, controlled, multicenter, double-blind trial comparing efficacy and safety of daily febuxostat and allopurinol in subjects with gout // American College of Rheumatology. – 2008. – Abstr. L11.
14. Brooks G.W. & Mueller E. Serum urate concentrations among university professors; relation to drive, achievement, and leadership // JAMA. – № 195. – P. 415-418 (1966).
15. Cumpelik A., et al. Neutrophil microvesicles resolve gout by inhibiting C5a-mediated priming of the inflammasome // Annals of the rheumatic diseases. – Vol. 75. – № 6 (2016). – P. 1236-1245. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-207338.
16. Dalbeth N., Phipps-Green A., Frampton C., et al. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis // Ann Rheum Dis. – 2018. – № 77 (7). – P. 1048-1052. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-212288.
17. Dalbeth N., House M.E., Aati O., et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study // Ann. Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 74, № 5. – P. 908-911.
18. Dinarello Charles A. A clinical perspective of IL-1 β as the gatekeeper of inflammation // European Journal of Immunology. – Vol. 41,5 (2011). – P. 1203-1217. doi:10.1002/eji.201141550.
19. Duewell P., Kono H., Rayner K.J., Sirois C.M., Vladimer G., Bauernfeind F.G., Abela G.S., Franchi L., Nuñez G., Schnurr M., Espevik T., Lien E., Fitzgerald K.A., Rock K.L., Moore K.J., Wright S.D., Hornung V., Latz E. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals // Nature. – 2010 Apr 29; 464 (7293). – P. 1357-1361. DOI: 10.1038/nature08938. Erratum in: Nature. 2010 Jul 29. – № 466 (7306): 652. PMID: 20428172; PMCID: PMC2946640.
20. Enomoto A., Kimura H., Chairoungdua A., et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels // Nature. – 2002, May 23; № 417 (6887). – P. 47-52. DOI: 10.1038/nature742.
21. Frampton J.E. Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout // Drugs. – 2015. – Vol. 75, № 4. – P. 427-438.
22. Gersch C., Palii S.P., Kim K.M., Angerhofer A., Johnson R.J., Henderson G.N. Inactivation of nitric oxide by uric acid. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. – 2008. Aug; – № 27 (8). – P. 967-78. DOI: 10.1080/15257770802257952. PMID: 18696365; PMCID: PMC2701227.
23. Ghonime M.G., Shamaa O.R., Das S., Eldomany R.A., Fernandes-Alnemri T., Alnemri E.S., Gavrillin M.A., Wewers M.D. Inflammasome priming by lipopolysaccharide is dependent upon ERK signaling and proteasome function // J Immunol. – 2014. Apr. 15; № 192 (8). – P. 3881-3888. DOI: 10.4049/jimmunol.1301974. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24623131; PMCID: PMC3980013.
24. Goicoechea M., Garcia de Vinuesa S., Verdalles U., et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial // Am J Kidney Dis. – 2015. Apr; № 65 (4). – P. 543-549. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.11.016. Epub 2015 Jan 13.



25. Grayson P.C., Kim, S.Y., LaValley M. & Choi H.K. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Care Res.* – 2011. – № 63. – P. 102-110.
26. Hahn J., et al. Aggregated neutrophil extracellular traps resolve inflammation by proteolysis of cytokines and chemokines and protection from antiproteases // *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* – 2019. – Vol. 33 (1). – P. 1401-1414. DOI:10.1096/fj.201800752R.
27. Hahn K., Kanbay M., Lanaspas M.A., Johnson R.J. & Ejaz A.A. Serum uric acid and acute kidney injury: a mini review // *J. Adv. Res.* – 2017. – № 8. – P. 529-536.
28. Hediger M.A., Johnson R.J., Miyazaki H., et al. Molecular physiology of urate transport // *Physiology (Bethesda).* – 2005. Apr; № 20. – P. 125-33. DOI: 10.1152/physiol.00039.2004.
29. Hsu C.Y., Iribarren C., McCulloch C.E., et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 169, № 4. – P. 342-350.
30. Jensen T., et al. Fructose and sugar: a major mediator of non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* – № 68. – P. 1063-1075 (2018).
31. Jhang J.J., Cheng Y.T., Ho C.Y., Yen G.C. Monosodium urate crystals trigger Nrf2- and heme oxygenase-1-dependent inflammation in THP-1 cells // *Cell Mol Immunol.* – 2015. Jul; № 12 (4). – P. 424-34. DOI: 10.1038/cmi.2014.65. Epub 2014 Aug 11. PMID: 25109682; PMCID: PMC4496538.
32. Johnson R.J., Sanchez Lozada L.G., Lanaspas M.A., et al. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: Still More to Do // *Kidney Int Rep.* – 2022. Dec. 5; № 8 (2). – 229-239. DOI:10.1016/j.ekir. 2022.11.016.
33. Johnson R.J., et al. Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the national kidney foundation // *Am. J. Kidney Dis.* – 2018. – № 71. – P. 851-865.
34. Joosten L.A.B., Crişan T.O., Bjornstad P., et al. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system // *Nat Rev Rheumatol.* – 2020. – № 16. – P. 75-86. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0334-3>.
35. Kahlenberg J.M., Lundberg K.C., Kertesz S.B., Qu Y., Dubyak G.R. Potentiation of caspase-1 activation by the P2X7 receptor is dependent on TLR signals and requires NF-kappaB-driven protein synthesis // *J Immunol.* – 2005. Dec 1; № 175 (11). – P. 7611-7622. DOI: 10.4049/jimmunol.175.11.7611. PMID: 16301671.
36. Kanellis J., Watanabe S., Li J.H., Kang D.H., Li P., Nakagawa T., Wamsley A., Sheikh-Hamad D., Lan H.Y., Feng L., Johnson R.J. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2 // *Hypertension.* – 2003 Jun; № 41 (6). – P. 1287-1293. DOI: 10.1161/01.HYP.0000072820.07472.3B. Epub 2003 May 12. PMID: 12743010.
37. Kim S., Chang Y., Yun K.E., et al. Development of Nephrolithiasis in Asymptomatic Hyperuricemia: A Cohort Study // *Am J Kidney Dis.* – 2017. – № 70 (2). – P. 173-181. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.01.053.
38. Kratzer J.T., Lanaspas M.A., Murphy M.N., et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases // *Proc Natl AcadSci USA.* – 2014. Mar 11; № 111 (10). – P. 3763-3768. DOI: 10.1073/pnas.1320393111. Epub 2014 Feb 18.
39. Kuwabara M., et al. Asymptomatic hyperuricemia without comorbidities predicts cardiometabolic diseases: five-year Japanese cohort study // *Hypertension.* – 2017. – № 69. – P. 1036-1044.
40. Leyva F., Anker S., Swan J.W., et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure // *Eur Heart J.* – 1997. – № 18 (5). – P. 858-865.
41. Lv Q., et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies // *PLOS ONE* 8, e56864 (2013).
42. Martinon F., Petrilli V., Mayor A., Tardivel A. & Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome // *Nature.* – 2006. – № 440. – P. 237-241.
43. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame // *Cell.* – 2010. Mar 19; № 140 (6). – P. 771-776. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.006. PMID: 20303867.
44. Netea Mihai G., et al. Inflammasome-independent regulation of IL-1-family cytokines // *Annual review of immunology.* – 2015. – Vol. 33. – P. 49-77. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112306.
45. Nieto F.J., Iribarren C., Gross M.D., Comstock G.W. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis // *Atherosclerosis.* – 2000. – № 148. – P. 131-139.
46. Park J.J., Roudier M.P., Soman D., et al. Prevalence of birefringent crystals in cardiac and prostatic tissues, an observational study // *BMJ Open.* – 2014. – Vol. 4, № 7. ID e005308.
47. Perez-Ruiz F., Dalbeth N., Bardin T. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout // *Adv. Ther.* – 2015. – Vol. 32, № 1. – P. 31-41.
48. Pesi R., Micheli V., Jacomelli G., Peruzzi L., et al. Cytosolic 5'-nucleotidase hyperactivity in erythrocytes of Lesch-Nyhan syndrome patients // *Neuroreport.* – 2000. – № 11 (9). – P. 1827-1831.
49. Quiñones Galvan A., Natali A., Baldi S., Frascerra S., Sanna G., Ciociaro D., Ferrannini E. Effect of insulin on uric acid excretion in humans // *Am J Physiol.* – 1995. Jan; № 268 (1 Pt 1):E1-5. DOI: 10.1152/ajpendo.1995.268.1.E1. PMID: 7840165.



50. Sabán-Ruiz J., Alonso-Pacho A., Fabregate-Fuente M., et al. Xanthine oxidase inhibitor febuxostat as a novel agent postulated to act against vascular inflammation // *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.* – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 94-99.
51. Sánchez-Lozada L.G., Tapia E., Santamaría J., et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats // *Kidney Int.* – 2005. – № 67 (1). – P. 237-247. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00074.x.
52. Sánchez-Lozada L.G., Lanaspá M.A., Cristóbal-García M., García-Arroyo F., Soto V., Cruz-Robles D., Nakagawa T., Yu M.A., Kang D.H., Johnson R.J. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations // *Nephron Exp Nephrol.* – 2012. – № 121 (3-4):e71-8. DOI: 10.1159/000345509. Epub 2012 Dec 7. PMID: 23235493; PMCID: PMC3656428.
53. Sautin Y.Y., Nakagawa T., Zharikov S., Johnson R.J. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2007. Aug; № 293 (2). – P. 584-596. DOI: 10.1152/ajpcell.00600.2006. Epub 2007 Apr 11. Erratum in: *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2010. Sep. № 299 (3). – P. 726. PMID: 17428837.
54. Schreiber A., Pham C.T., Hu Y., Schneider W., Luft F.C., Kettritz R. Neutrophil serine proteases promote IL-1 β generation and injury in necrotizing crescentic glomerulonephritis // *J Am Soc Nephrol.* – 2012. Mar; № 23 (3). – P. 470-82. DOI: 10.1681/ASN.2010080892. Epub 2012 Jan 12. PMID: 22241891; PMCID: PMC3294298.
55. Shimada M., et al. A novel role for uric acid in acute kidney injury associated with tumour lysis syndrome // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2009. – № 24. – P. 2960-2964.
56. Staub M. Uric acid as a scavenger in oxidative stress // *OrvHetil.* – 1999. – № 140 (6). – P. 275-279.
57. Su X., Xu B., Yan B., et al. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis // *PLoS One.* – 2017. Nov 2. – 2(11):e0187550. DOI:10.1371/journal.pone.0187550. eCollection 2017.
58. Sutin A.R., et al. Impulsivity is associated with uric acid: evidence from humans and mice // *Biol. Psychiatry.* – 2014. – № 75. – P. 31-37.
59. Tsukamoto S., Okami N., Yamada T., Azushima K., Yamaji T., Kinguchi S., Uneda K., Kanaoka T., Wakui H., Tamura K. Prevention of kidney function decline using uric acid-lowering therapy in chronic kidney disease patients: a systematic review and network meta-analysis // *Clin Rheumatol.* – 2022. Mar; № 41 (3). – P. 911-919. DOI: 10.1007/s10067-021-05956-5. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34642880.
60. Verzola D., Ratto E., Villaggio B., et al. Uric acid promotes apoptosis in human proximal tubule cells by oxidative stress and the activation of NADPH oxidase NOX 4 // *PLoS One.* – 2014. – № 9 (12): e115210. DOI: 10.1371/journal.pone.0115210.
61. Wang Y., Viollet B., Terkeltaub R., Liu-Bryan R. AMP-activated protein kinase suppresses urate crystal-induced inflammation and transduces colchicine effects in macrophages // *Ann Rheum Dis.* – 2016. Jan; № 75 (1). – P. 286-294. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206074. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25362043; PMCID: PMC4417082.
62. Woodward O.M., Köttgen A., Coresh J., et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2009. Jun 23; № 106 (25). – P. 10338-10342. DOI: 10.1073/pnas.0901249106. Epub 2009 Jun 8.
63. Xiao J., Zhang X.L., Fu C., et al. Soluble uric acid increases NALP3 inflammasome and interleukin-1 expression in human primary renal proximal tubule epithelial cells through the Toll-like receptor 4-mediated pathway // *Int J Mol Med.* – 2015. May; № 35 (5). – P. 1347-1354. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2148.
64. Yu K.H. Febuxostat: a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase for the treatment of hyperuricemia in gout // *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* – 2007. – Vol. 1, № 1. – P. 69-75.

References

1. Garanina E.E., Martynova E.V., Ivanov K.Ya., Rizvanov A.A., Khaibullina S.F. Inflammasomes: role in the pathogenesis of the diseases and therapeutic potential // *Proceedings of Kazan University. Ser. Natural Sciences.* – 2020. – № 1.
2. Eliseev M.S., Chikalenkova N.A., Denisov I.S., Barskova V.G. Risk factors for gout: gender differences // *Scientific and Practical Rheumatology.* – 2011. – Vol. 49, № 6. – P. 28-31.
3. Eliseev M.S. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy // *Modern Rheumatology.* – 2018. – № 12(1):60-5.
4. Clinical guidelines – Chronic kidney disease (CKD) – 2021-2022-2023 (06/24/2021) – Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation.
5. Clinical rheumatology. 3rd edition, revised and enlarged. A Guide for Doctors / Ed. by V.I. Mazurov. – M.: E-noto, 2021.
6. Menshchikova E. Oxidative stress. Pro-oxidants and antioxidants / E.B. Menshchikova, V.Z. Lankin, N.K. Zenkov, I.A. Bondar, N.F. Krugovoykh, V.A. Trufakin. – M.: PH «Slovo», 2006. – 556 p.



7. Molchanova O.V., Britov A.N., Platonova E.V. The significance of elevated uric acid levels in the development and prevention of chronic non-infectious diseases // *Preventive Medicine*. – 2020. – № 23 (2). – P. 102-108.
8. Sorotskaya V.N., Eliseev M.S. Gout with tophi, simulating a tumor of the thoracic spine // *Scientific and Practical Rheumatology*. – 2018. – № 56 (1). – P. 113-116.
9. Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of the ESSE-RF epidemiological study) // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2014. – № 10 (2). – P. 153-159.
10. Ames B.N., Cathcart R., Schwiers E. & Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis // *Proc. Natl Acad. Sci. – USA* 78. – P. 6858-6862 (1981).
11. Antón F.M., García Puig J., Ramos T., et al. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate // *Metabolism*. – 1986. – Vol. 35, № 4. – P. 343-348.
12. Bardin T., Nguyen Q.D., Tran K.M., et al. A cross-sectional study of 502 patients found a diffuse hyperechoic kidney medulla pattern in patients with severe gout // *Kidney Int*. – 2021. – № 99 (1). – P. 218-226. DOI: 10.1016/j.kint.2020.08.024.
13. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L., et al. A phase III randomized, controlled, multicenter, double-blind trial comparing efficacy and safety of daily febuxostat and allopurinol in subjects with gout // *American College of Rheumatology*. – 2008. – Abstr. L11.
14. Brooks G.W. & Mueller E. Serum urate concentrations among university professors; relation to drive, achievement, and leadership // *JAMA*. – № 195. – P. 415-418 (1966).
15. Cumpelik A., et al. Neutrophil microvesicles resolve gout by inhibiting C5a-mediated priming of the inflammasome // *Annals of the rheumatic diseases*. – Vol. 75. – № 6 (2016). – P. 1236-1245. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-207338.
16. Dalbeth N., Phipps-Green A., Frampton C., et al. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis // *Ann Rheum Dis*. – 2018. – № 77 (7). – P. 1048-1052. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-212288.
17. Dalbeth N., House M.E., Aati O., et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study // *Ann. Rheum. Dis*. – 2015. – Vol. 74, № 5. – P. 908-911.
18. Dinarello Charles A. A clinical perspective of IL-1 β as the gatekeeper of inflammation // *European Journal of Immunology*. – Vol. 41,5 (2011). – P. 1203-1217. doi:10.1002/eji.201141550.
19. Duewell P., Kono H., Rayner K.J., Sirois C.M., Vladimer G., Bauernfeind F.G., Abela G.S., Franchi L., Nuñez G., Schnurr M., Espevik T., Lien E., Fitzgerald K.A., Rock K.L., Moore K.J., Wright S.D., Hornung V., Latz E. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals // *Nature*. – 2010 Apr 29; 464 (7293). – P. 1357-1361. DOI: 10.1038/nature08938. Erratum in: *Nature*. 2010 Jul 29. – № 466 (7306): 652. PMID: 20428172; PMCID: PMC2946640.
20. Enomoto A., Kimura H., Chairoungdua A., et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels // *Nature*. – 2002, May 23; № 417 (6887). – P. 47-52. DOI: 10.1038/nature742.
21. Frampton J.E. Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout // *Drugs*. – 2015. – Vol. 75, № 4. – P. 427-438.
22. Gersch C., Palii S.P., Kim K.M., Angerhofer A., Johnson R.J., Henderson G.N. Inactivation of nitric oxide by uric acid. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. – 2008. Aug; – № 27 (8). – P. 967-78. DOI: 10.1080/15257770802257952. PMID: 18696365; PMCID: PMC2701227.
23. Ghonime M.G., Shamaa O.R., Das S., Eldomany R.A., Fernandes-Alnemri T., Alnemri E.S., Gavrillin M.A., Wewers M.D. Inflammasome priming by lipopolysaccharide is dependent upon ERK signaling and proteasome function // *J Immunol*. – 2014. Apr. 15; № 192 (8). – P. 3881-3888. DOI: 10.4049/jimmunol.1301974. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24623131; PMCID: PMC3980013.
24. Goicoechea M., Garcia de Vinuesa S., Verdalles U., et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial // *Am J Kidney Dis*. – 2015. Apr; № 65 (4). – P. 543-549. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.11.016. Epub 2015 Jan 13.
25. Grayson P.C., Kim, S.Y., LaValley M. & Choi H.K. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Care Res*. – 2011. – № 63. – P. 102-110.
26. Hahn J., et al. Aggregated neutrophil extracellular traps resolve inflammation by proteolysis of cytokines and chemokines and protection from antiproteases // *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. – 2019. – Vol. 33 (1). – P. 1401-1414. DOI:10.1096/fj.201800752R.
27. Hahn K., Kanbay M., Lanasa M.A., Johnson R.J. & Ejaz A.A. Serum uric acid and acute kidney injury: a mini review // *J. Adv. Res*. – 2017. – № 8. – P. 529-536.
28. Hediger M.A., Johnson R.J., Miyazaki H., et al. Molecular physiology of urate transport // *Physiology (Bethesda)*. – 2005. Apr; № 20. – P. 125-33. DOI: 10.1152/physiol.00039.2004.



29. Hsu C.Y., Iribarren C., McCulloch C.E., et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 169, № 4. – P. 342-350.
30. Jensen T., et al. Fructose and sugar: a major mediator of non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* – № 68. – P. 1063-1075 (2018).
31. Jhang J.J., Cheng Y.T., Ho C.Y., Yen G.C. Monosodium urate crystals trigger Nrf2- and heme oxygenase-1-dependent inflammation in THP-1 cells // *Cell Mol Immunol.* – 2015. Jul; № 12 (4). – P. 424-34. DOI: 10.1038/cmi.2014.65. Epub 2014 Aug 11. PMID: 25109682; PMCID: PMC4496538.
32. Johnson R.J., Sanchez Lozada L.G., Lanaspá M.A., et al. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: Still More to Do // *Kidney Int Rep.* – 2022. Dec. 5; № 8 (2). – 229-239. DOI:10.1016/j.ekir. 2022.11.016.
33. Johnson R.J., et al. Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the national kidney foundation // *Am. J. Kidney Dis.* – 2018. – № 71. – P. 851-865.
34. Joosten L.A.B., Crişan T.O., Bjornstad P., et al. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system // *Nat Rev Rheumatol.* – 2020. – № 16. – P. 75-86. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0334-3>.
35. Kahlenberg J.M., Lundberg K.C., Kertesz S.B., Qu Y., Dubyak G.R. Potentiation of caspase-1 activation by the P2X7 receptor is dependent on TLR signals and requires NF-kappaB-driven protein synthesis // *J Immunol.* – 2005. Dec 1; № 175 (11). – P. 7611-7622. DOI: 10.4049/jimmunol.175.11.7611. PMID: 16301671.
36. Kanellis J., Watanabe S., Li J.H., Kang D.H., Li P., Nakagawa T., Wamsley A., Sheikh-Hamad D., Lan H.Y., Feng L., Johnson R.J. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2 // *Hypertension.* – 2003 Jun; № 41 (6). – P. 1287-1293. DOI: 10.1161/01.HYP.0000072820.07472.3B. Epub 2003 May 12. PMID: 12743010.
37. Kim S., Chang Y., Yun K.E., et al. Development of Nephrolithiasis in Asymptomatic Hyperuricemia: A Cohort Study // *Am J Kidney Dis.* – 2017. – № 70 (2). – P. 173-181. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.01.053.
38. Kratzer J.T., Lanaspá M.A., Murphy M.N., et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases // *Proc Natl AcadSci USA.* – 2014. Mar 11; № 111 (10). – P. 3763-3768. DOI: 10.1073/pnas.1320393111. Epub 2014 Feb 18.
39. Kuwabara M., et al. Asymptomatic hyperuricemia without comorbidities predicts cardiometabolic diseases: five-year Japanese cohort study // *Hypertension.* – 2017. – № 69. – P. 1036-1044.
40. Leyva F., Anker S., Swan J.W., et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure // *Eur Heart J.* – 1997. – № 18 (5). – P. 858-865.
41. Lv Q., et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies // *PLOS ONE* 8, e56864 (2013).
42. Martinon F., Petrilli V., Mayor A., Tardivel, A. & Tschopp, J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome // *Nature.* – 2006. – № 440. – P. 237-241.
43. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame // *Cell.* – 2010. Mar 19; № 140 (6). – P. 771-776. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.006. PMID: 20303867.
44. Netea Mihai G., et al. Inflammasome-independent regulation of IL-1-family cytokines // *Annual review of immunology.* – 2015. – Vol. 33. – P. 49-77. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112306.
45. Nieto F.J., Iribarren C., Gross M.D., Comstock G.W. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis // *Atherosclerosis.* – 2000. – № 148. 1: 131—139.
46. Park J.J., Roudier M.P., Soman D., et al. Prevalence of birefringent crystals in cardiac and prostatic tissues, an observational study // *BMJ Open.* – 2014. – Vol. 4, № 7. ID e005308.
47. Perez-Ruiz F., Dalbeth N., Bardin T. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout // *Adv. Ther.* – 2015. – Vol. 32, № 1. – P. 31-41.
48. Pesi R., Micheli V., Jacomelli G., Peruzzi L., et al. Cytosolic 5'-nucleotidase hyperactivity in erythrocytes of Lesch-Nyhan syndrome patients // *Neuroreport.* – 2000. – № 11 (9). – P. 1827-1831.
49. Quiñones Galvan A., Natali A., Baldi S., Frascerra S., Sanna G., Ciociaro D., Ferrannini E. Effect of insulin on uric acid excretion in humans // *Am J Physiol.* – 1995. Jan; № 268 (1 Pt 1):E1-5. DOI: 10.1152/ajpendo.1995.268.1.E1. PMID: 7840165.
50. Sabán-Ruiz J., Alonso-Pacho A., Fabregate-Fuente M., et al. Xanthine oxidase inhibitor febuxostat as a novel agent postulated to act against vascular inflammation // *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.* – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 94-99.
51. Sánchez-Lozada L.G., Tapia E., Santamaría J., et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats // *Kidney Int.* – 2005. – № 67 (1). – P. 237-247. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00074.x.
52. Sánchez-Lozada L.G., Lanaspá M.A., Cristóbal-García M., García-Arroyo F., Soto V., Cruz-Robles D., Nakagawa T., Yu M.A., Kang D.H., Johnson R.J. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations // *Nephron Exp Nephrol.* – 2012. – № 121 (3-4):e71-8.



- DOI: 10.1159/000345509. Epub 2012 Dec 7. PMID: 23235493; PMCID: PMC3656428.
53. Sautin Y.Y., Nakagawa T., Zharikov S., Johnson R.J. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2007. Aug; № 293 (2). – P. 584-596. DOI: 10.1152/ajpcell.00600.2006. Epub 2007 Apr 11. Erratum in: *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2010. Sep. № 299 (3). – P. 726. PMID: 17428837.
 54. Schreiber A., Pham C.T., Hu Y., Schneider W., Luft F.C., Kettritz R. Neutrophil serine proteases promote IL-1 β generation and injury in necrotizing crescentic glomerulonephritis // *J Am Soc Nephrol.* – 2012. Mar; № 23 (3). – P. 470-82. DOI: 10.1681/ASN.2010080892. Epub 2012 Jan 12. PMID: 22241891; PMCID: PMC3294298.
 55. Shimada M., et al. A novel role for uric acid in acute kidney injury associated with tumour lysis syndrome // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2009. – № 24. – P. 2960-2964.
 56. Staub M. Uric acid as a scavenger in oxidative stress // *OrvHetil.* – 1999. – № 140 (6). – P. 275-279.
 57. Su X., Xu B., Yan B., et al. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis // *PLoS One.* – 2017. Nov 2. – 2(11):e0187550. DOI:10.1371/journal.pone.0187550. eCollection 2017.
 58. Sutin A.R., et al. Impulsivity is associated with uric acid: evidence from humans and mice // *Biol. Psychiatry.* – 2014. – № 75. – P. 31-37.
 59. Tsukamoto S., Okami N., Yamada T., Azushima K., Yamaji T., Kinguchi S., Uneda K., Kanaoka T., Wakui H., Tamura K. Prevention of kidney function decline using uric acid-lowering therapy in chronic kidney disease patients: a systematic review and network meta-analysis // *Clin Rheumatol.* – 2022. Mar; № 41 (3). – P. 911-919. DOI: 10.1007/s10067-021-05956-5. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34642880.
 60. Verzola D., Ratto E., Villaggio B., et al. Uric acid promotes apoptosis in human proximal tubule cells by oxidative stress and the activation of NADPH oxidase NOX 4 // *PLoS One.* – 2014. – № 9 (12): e115210. DOI: 10.1371/journal.pone.0115210.
 61. Wang Y., Viollet B., Terkeltaub R., Liu-Bryan R. AMP-activated protein kinase suppresses urate crystal-induced inflammation and transduces colchicine effects in macrophages // *Ann Rheum Dis.* – 2016. Jan; № 75 (1). – P. 286-294. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206074. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25362043; PMCID: PMC4417082.
 62. Woodward O.M., Köttgen A., Coresh J., et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2009. Jun 23; № 106 (25). – P. 10338-10342. DOI: 10.1073/pnas.0901249106. Epub 2009 Jun 8.
 63. Xiao J., Zhang X.L., Fu C., et al. Soluble uric acid increases NALP3 inflammasome and interleukin-1 expression in human primary renal proximal tubule epithelial cells through the Toll-like receptor 4-mediated pathway // *Int J Mol Med.* – 2015. May; № 35 (5). – P. 1347-1354. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2148.
 64. Yu K.H. Febuxostat: a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase for the treatment of hyperuricemia in gout // *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* – 2007. – Vol. 1, № 1. – P. 69-75.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.12.2023.

The article was accepted for publication 12.12.2023.



Диета при подагре

Елисеев М. С., Барскова В. Г.

Статья посвящена анализу современных данных, лежащих в основе формирования диетических рекомендаций больным подагрой. Обсуждена возможность влияния отдельных продуктов питания на риск развития подагры и гиперурикемии.

Ключевые слова: подагра, диета, мочевая кислота.

Gout Diet Recommendations

M. S. Eliseev, V. G. Barskova

This article analyses the current data underlying diet recommendations for gout patients. The authors discuss the role of specific foods as potential risk factors for gout or hyperuricemia.

Keywords: gout, diet, uric acid.

Подагра — системное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной средовыми или генетическими факторами [1]. В последние годы распространенность заболевания прогрессивно увеличивается, в настоящее время в странах Западной Европы и Америки им страдает около 1–2% населения. Из воспалительных заболеваний суставов подагра на сегодняшний день — самая частая причина развития артрита у мужчин [20, 32]. Основной фактор риска развития подагры — гиперурикемия, возникновение которой обуславливается прежде всего генетическими факторами, особенностями диеты, злоупотреблением алкоголем и наличием сопутствующих заболеваний: ожирения, сахарного диабета 2-го типа (СД2), артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, заболеваний почек. Большое значение в генезе подагры могут иметь и социально-экономические факторы. Например, проведенное в Китае исследование показало, что распространенность подагры и гиперурикемии намного выше в экономически развитых регионах и среди городского населения, что может быть объяснено большим употреблением городским населением мяса, морепродуктов и пива [14].

Изучение взаимосвязей подагры и гиперурикемии с другими обменными заболеваниями и генетическими факторами активно проводится с XX в. А рекомендации по диетотерапии подагры формировались параллельно с изучением заболевания на протяжении многих столетий и основывались на мнении экспертов, т. е. по современной классификации относились к самому низкому уровню доказательной медицины. Рассмотрим некоторые из них.

История изучения подагры ведет свое начало с золотого века цивилизации (Древняя Греция). Это заболевание было описано еще Гиппократом, отметившим, что подагрой («болезнью Патриция») страдают преимущественно мужчины средних лет, чаще богатого сословия, а развитие болезни ассоциируется с обжорством и винопитием. Во времена Римской империи Сенека, приверженец стоицизма, заметил, что подагрой часто болевают и женщины, соперничающие с мужчинами в приверженности излишествам [23]. Помимо отказа от спиртных напитков, больным рекомендовали ячменную воду и хлеб, сорт темной (фиолетово-черной) черешни, слабительные (чемерицу, безвременник), различные другие лекарственные растения [24]. Живший в XVII в. английский философ Джон Локк в качестве меры по предотвращению подагры предложил диету, основанную на ограничении мяс-

ной пищи и преобладании в рационе молока, молочных продуктов и растительной пищи [24]. А. В. Garrod в конце XIX в. писал, что потребление ликеров является самым мощным из всех факторов риска, причем настолько значительным, что можно усомниться, была ли подагра известна человечеству до появления алкоголя [18]. Хотя некоторые рекомендации по диетотерапии подагры за последние столетия претерпели существенные изменения, многие из них являются основополагающими и в настоящее время.

В XX в. наибольшее распространение получила низкопуриновая диета; рассматривалась возможность включения в пищевой рацион лекарственных растений, применяемых в народной медицине и обладающих способностью ингибировать ксантиноксидазу [38, 39].

Современные рекомендации в качестве первой линии терапии подагры предусматривают обязательное изменение стиля жизни и соблюдение диеты [17]. При этом многие справочники по диетотерапии содержат неточности, продолжая использовать данные низкого уровня доказательности, и не учитывают результаты современных исследований, касающихся влияния отдельных продуктов питания на уровень урикемии и риск развития подагры.

Так, считалось, что развитию подагры способствует употребление пищевых продуктов, богатых пуринами, к которым относятся мясо животных, морские продукты (филе рыбы, тунец, креветки, омары, моллюски и т. д.) и некоторые растения (горох, бобы, чечевица, спаржа), грибы, экстракты дрожжей. В отличие от мясных и морепродуктов, молочные продукты (молоко, сыр, йогурт, мороженое), злаки, овощи, фрукты, орехи, сахар бедны пуринами. Однако значение различных продуктов в развитии гиперурикемии и подагры не всегда зависит только от концентрации в них пуринов. Наблюдение когорты из 47 150 мужчин в возрасте от 40 до 75 лет в течение 12 лет показало, что развитие у некоторых из них (в 730 случаях) подагры наиболее тесно ассоциировалось с морепродуктами и мясом [29]. Причем только определенные виды мяса (говядина, свинина, баранина) увеличивали риск заболевания.

Потенциальные возможности в лечении и профилактике подагры могут быть связаны с применением индивидуально подобранных молочно-вегетарианских диет, при которых исключаются мясо животных, птицы и морепродукты и рацион питания состоит в основном из злаков, овощей, фруктов, бобовых культур, семян, орехов и молочных продуктов. Подобные диеты, в случае их правильного индивидуального планирования, рекомендованы Американской диабетической ассоциацией как для профилактики, так и для лечения обмен-

ных заболеваний [13]. Доказано, что риск заболеть подагрой обратно пропорционален количеству молочных продуктов в рационе питания. Риск развития заболевания в 1,79 раза ниже при высоком уровне потребления молока и молочных продуктов (верхний квартиль) в сравнении с недостаточным потреблением молочных продуктов (нижний квартиль) [29]. Однако у мужчин, в рационе которых приоритетными были молоко и молочные продукты, инверсия риска развития подагры ограничивалась их низкой калорийностью. К подобным результатам привело изучение защитной роли обезжиренных молочных продуктов у женщин [11].

Интересны данные о влиянии на сывороточный уровень мочевой кислоты различных молочных белков, дополнительно включаемых в пищевой рацион. В исследовании D. R. Garrel и соавт. сравнивался сывороточный уровень мочевой кислоты в трех группах пациентов, в которых однократно применялись 80 г либо лактальбумина, либо казеина, либо соевых белков. Через 3 часа при применении первых двух белков исследуемый показатель существенно уменьшился (на 11 и 10% соответственно), что объяснялось их урикозурическим действием. При употреблении же соевых белков сывороточный уровень мочевой кислоты увеличился на 36 мкмоль/л, причиной чего, по мнению авторов, стало достаточно высокое содержание в них аденина и гуанина [28]. Аналогичное исследование, проведенное на здоровых добровольцах, еще раз продемонстрировало антигиперурикемический и урикозурический эффекты молочных белков и показало, что соевые белки, повышая исходный уровень урикемии, одновременно способствуют увеличению показателей парциальной экскреции мочевой кислоты [4]. Если ранее считалось неопровержимым, что соевые белки приводят к повышению уровня мочевой кислоты, то в настоящее время это мнение оспаривается. Исследования показали, что потребление таких продуктов растительного происхождения, как горох, бобы, чечевица, шпинат, спаржа, цветная капуста, грибы, несмотря на высокое содержание в них пуринов, не приводит ни к увеличению риска развития подагры, ни к повышению уровня мочевой кислоты [16, 29]. Это может быть связано с разной биодоступностью и энергетической ценностью растительных и животных пуринов, различиями во времени их нахождения и скорости всасывания в кишечнике, разным содержанием в них аденина и гуанина (последний в меньшей степени влияет на уровень урикемии) [15, 28, 40].

Еще одним пищевым компонентом, который благодаря увеличению экскреции и снижению реабсорбции мочевой кислоты и при длительном применении способен стойко снижать ее сывороточный уровень, является витамин С. Применение в течение 2 месяцев всего 500 мг/сут. витамина С у лиц с гиперурикемией (> 7,0 мг/дл) приводило к снижению уровня мочевой кислоты почти на 20% [37]. При добавлении в пищевой рацион высоких (4 г/сут.) доз витамина С почечный клиренс мочевой кислоты увеличивается двукратно, а при использовании еще больших (8 г/сут.) доз сывороточный уровень мочевой кислоты снижается на 3,1 мг/дл [34]. Предполагается, что низкое потребление витамина С — один из факторов риска развития подагры, тогда как его высокое потребление может этот риск уменьшить [2, 32].

Есть некоторые особенности влияния алкогольных напитков на риск развития гиперурикемии. До сих пор бытует мнение, что в наибольшей степени этот риск связан с по-

треблением вина. Однако данные исследования NHANES-III продемонстрировали, что при ожидаемом повышении уровня мочевой кислоты в случаях употребления мяса, морепродуктов, пива, ликеров и крепких спиртных напитков прием вина в небольших дозах (не более 2 бокалов в день) не вызывает повышения сывороточного уровня мочевой кислоты [7]. Более того, умеренное потребление вина ассоциировалось с более низким сывороточным уровнем мочевой кислоты, чем у лиц, не употребляющих спиртные напитки. Причины такого эффекта пока неизвестны. Потребление пива, в свою очередь, приводило к большему повышению уровня мочевой кислоты в сравнении с крепкими спиртными напитками. По данным еще одного исследования (где сравнивалось влияние на показатели урикемии обычного пива, водки с апельсиновым соком, безалкогольного пива и апельсинового сока), только при потреблении пива происходило значительное повышение сывороточного уровня мочевой кислоты, но даже безалкогольное пиво снижало почечную экскрецию уратов [36].

Пересмотрено и отношение к безалкогольным напиткам. Есть данные, что употребление подслащенных безалкогольных напитков и фруктозы способствует развитию гиперурикемии и подагры [12, 35]. Опровергнуты постулаты, лимитирующие потребление кофе больными подагрой. Несмотря на данные литературы, свидетельствующие о высоком содержании в кофе пуринов, работы последних лет показали, что объем потребляемого кофе, в отличие от чая, обратно коррелирует с сывороточным уровнем мочевой кислоты и обуславливает снижение риска развития подагры у мужчин и женщин независимо от содержания кофеина [8–10]. Это объясняют тем, что благодаря содержащимся в кофе сильным антиоксидантам происходит подавление абсорбции глюкозы в кишечнике, увеличивается чувствительность к инсулину, а уровни С-пептида и инсулина снижаются [8–10].

Возможно, влияние отдельных продуктов питания на сывороточный уровень мочевой кислоты зависит от полиморфизма генов уратных транспортеров. Так, в ходе исследования I. Jerončić и соавт. было выявлено, что существует взаимодействие между безалкогольными напитками и генотипом *SLC2A9 rs1014290*, характеризующееся увеличением сывороточного уровня мочевой кислоты при росте их потребления [22].

Другим возможным направлением в выборе оптимальной диеты при подагре может быть ограничение калорийности пищи. Действительно, в сравнении с классической низкопуриновой диетой, низкокалорийная диета обеспечивает более существенное и быстрое снижение уровня урикемии, при этом антигиперурикемический эффект достигается раньше, чем снижается масса тела [5]. Однако такой подход сопряжен с проблемами: во-первых, соблюдение низкокалорийной диеты на протяжении длительного времени затруднительно, а во-вторых, определенные сложности может вызвать формирование адекватного качественного состава пищевого рациона, отвечающего современным требованиям.

Так, большое удивление специалистов вызвали результаты исследования, проведенного в США в госпитале для ветеранов. Сравнивался пищевой индекс (Healthy Eating Index), отражающий качественный состав пищевого рациона, у пациентов с АГ и у пациентов с сочетанием АГ и СД2. Средний возраст больных составлял 65 лет, средний индекс массы тела (ИМТ) соответствовал ожирению (31 кг/м²). Оказалось, что у больных АГ и СД2, соблюдавших низкокалорийную (в сред-

нем 1607 ккал/сут.) диету, значение пищевого индекса было достоверно ниже, чем у больных только АГ, находившихся на более калорийной (в среднем 1837 ккал/сут.) диете. Кроме того, у этих больных было выявлено недостаточное поступление с пищей кальция, калия и магния [25].

В то же время установлено, что риск развития подагры, независимо от пола прямо коррелирующий с величиной ИМТ, можно уменьшить благодаря снижению массы тела [6, 33]. Например, по данным проспективного исследования Health Professionals Follow-up Study, полученным в результате 12-летнего наблюдения, снижение массы тела более чем на 10 фунтов (4,54 кг) характеризовалось уменьшением риска развития подагры на 30% [31]. Поэтому неудивительно, что в последние годы вектор немедикаментозного лечения подагры постепенно смещается в сторону использования диет, направленных на снижение веса, ограничивающих потребление животных жиров и низкомолекулярных углеводов при увеличении в рационе доли белков и жиров растительного происхождения. Действительно, пищевые продукты с низким уровнем пуринов имеют тенденцию к большему содержанию в них углеводов, что может приводить к инсулинорезистентности и гиперинсулиемии, тесно связанным с развитием гиперурикемии и подагры [19, 21, 27]. При этом диеты, отличающиеся высоким содержанием мононенасыщенных жирных кислот и низким количеством углеводов, показали хороший эффект в отношении снижения сывороточных уровней инсулина и триглицеридов, постпрандиальной гликемии и повышения чувствительности к инсулину [3].

Интригуют данные еще одного рандомизированного исследования, которые отчасти опровергают миф о том, что в основе снижения риска развития обменных нарушений лежит коррекция массы тела. Оказалось, что средиземноморская диета является значительно более эффективным методом профилактики СД2, чем диета с ограничением жиров [30].

Основные принципы средиземноморской диеты включают в себя:

- обильное использование оливкового масла для приготовления пищи;
- повышенное потребление фруктов, овощей, бобов и рыбы;
- сокращение мяса в рационе, потребление белого мяса вместо красного;
- использование при приготовлении блюд соусов с томатами, чесноком, луком и специями, также с оливковым маслом;
- исключение из рациона сливочного масла, сливок, фаст-фуда, конфет, сладостей и подслащенных напитков;
- уменьшение потребления алкоголя.

Умеренное употребление красного вина при средиземноморской диете допускается. Более того, прием от 1 до 12 бокалов красного вина в месяц отождествляется со снижением сывороточных уровней С-реактивного белка, интерлейкина-6 и фибриногена, что может быть одним из возможных эффектов этой диеты в отношении профилактики инфарктов миокарда [26].

В исследовании применялись два варианта средиземноморской диеты: в одном суммарное потребление оливкового масла составляло 1 л/нед.; в другом предусматривалось ежедневное потребление орехов (30 г/сут.). Если при соблюде-

нии средиземноморской диеты с повышенным содержанием оливкового масла через 4 года наблюдения СД2 развился в 10,1% случаев, при потреблении орехов — у 11% исследуемых, то среди соблюдавших диету с ограничением жиров СД2 к концу исследования диагностировался в 17,9% случаев [30]. Авторы работы подчеркивают, что на основании этих данных можно не только говорить об эффективности средиземноморской диеты в отношении снижения заболеваемости СД2, но и предполагать ее благоприятный эффект в отношении риска развития других обменных нарушений.

Заключение

Создание наиболее эффективной модификации диеты, применимой для большинства больных, учитывающей наличие коморбидных заболеваний и полностью удовлетворяющей пищевым потребностям человека, все еще остается предметом обсуждений. Однако бесспорно, что имеющиеся в нашем распоряжении данные, касающиеся основных принципов диетических рекомендаций, при должном их применении могут существенно повлиять как на заболеваемость подагрой, так и на течение уже имеющегося заболевания.

Литература

1. Насонова В. А. Ранняя диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных / В. А. Насонова, В. Г. Барскова // Науч.-практ. ревматология. 2004. № 1. С. 5–7.
2. A case-control study of the association of diet and obesity with gout in Taiwan / L. C. Lyu [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. 2003. Vol. 78. № 4. P. 690–701.
3. A high-monounsaturated-fat/low-carbohydrate diet improves peripheral insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetic patients / M. Parillo [et al.] // Metabolism. 1992. Vol. 41. № 12. P. 1373–1378.
4. Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial / N. Dalbeth [et al.] // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. № 9. P. 1677–1682.
5. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study / P. Dessein [et al.] // Ann. Rheum. Dis. 2000. Vol. 59. № 7. P. 539–543.
6. Choi H. K. Adiposity, hypertension, diuretic use and risk of incident gout in women: The Nurses Health Study / H. K. Choi, G. Curhan // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. Suppl. 9. P. 733.
7. Choi H. K. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey / H. K. Choi, G. Curhan // Arthritis Rheum. 2004. Vol. 51. № 6. P. 1023–1029.
8. Choi H. K. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study / H. K. Choi, W. Willett, G. Curhan // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 56. № 6. P. 2049–2055.
9. Choi H. K. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study / H. K. Choi, G. Curhan // Am. J. Clin. Nutr. 2010. Vol. 92. № 4. P. 922–927.
10. Choi H. K. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey / H. K. Choi, G. Curhan // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 57. № 5. P. 816–821.
11. Choi H. K. Dairy consumption and risk of incident gout in women: the Nurses Health Study / H. K. Choi, G. Curhan // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. Suppl. 9. P. 101.
12. Choi H. K. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study / H. K. Choi, G. Curhan // BMJ. 2008. Vol. 336. № 7639. P. 309–312.
13. Craig W. J. Position of the American Dietetic Association: Vegetarian Diets / W. J. Craig, A. R. Mangels // J. Am. Diet. Assoc. 2009. Vol. 109. № 7. P. 1266–1282.

14. Dietary and lifestyle changes associated with high prevalence of hyperuricemia and gout in the Shandong coastal cities of Eastern China / Z. Miao [et al.] // *J. Rheumatol.* 2008. Vol. 35. № 9. P. 1859–1864.
15. Effect of oral purines on serum and urinary uric acid of normal, hyperuricemic and gouty humans / A. J. Clifford [et al.] // *J. Nutr.* 1976. Vol. 106. № 3. P. 428–434.
16. Effect of Tofu (bean curd) ingestion and on uric acid metabolism in healthy and gouty subjects / J. Yamakita [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1998. Vol. 431. P. 839–842.
17. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) / W. Zhang [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. № 10. P. 1312–1324.
18. Garrod A. B. A treatise on gout and rheumatic gout. 3rd ed. London: Longmans, 1876. P. 218–245.
19. In addition to insulin resistance and obesity, hyperuricemia is strongly associated with metabolic syndrome using different definitions in Chinese populations: a population-based study (Taichung Community Health Study) / W. Y. Lin [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2008. Vol. 67. № 3. P. 432–433.
20. Incidence and risk factors for gout in white men / R. Roubenoff [et al.] // *JAMA.* 1991. Vol. 266. № 21. P. 3004–3007.
21. Insulin resistance syndrome in patients with gout and its influence on uric acid concentration and severity of arthritis. Abstract / M. S. Eliseev [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65 (suppl. II). P. 432.
22. Interactions between genetic variants in glucose transporter type 9 (SLC2A9) and dietary habits in serum uric acid regulation / I. Jerončić [et al.] // *Croat. Med. J.* 2010. Vol. 51. № 1. P. 40–47.
23. Johnson R. J. Uric acid and diet—insights into the epidemic of cardiovascular disease / R. J. Johnson, B. A. Rideout // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 11. P. 1071–1073.
24. Kersley G. D. A short history of gout // In: A. B. Gutman [et al.], eds. *Gout: a clinical comprehensive*. New York: Medcom, Inc., 1971. P. 8–13.
25. Legorreta G. Are there gaps in the dietary management of adults with coexisting diabetes and hypertension? / G. Legorreta, L. Simmons, J. P. Friedberg // *American Public Health Association (APHA). 136th Annual Meeting: Abstract.* October 29, 2008. URL: <http://apha.confex.com/apha/136am/webprogram/Paper183326.html>
26. Mediterranean diet and inflammatory response in myocardial infarction survivors / D. B. Panagiotakos [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* 2009. Vol. 38. № 3. P. 856–866.
27. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout / J. Vázquez-Mellado [et al.] // *J. Clin. Rheumatol.* 2004. Vol. 10. № 3. P. 105–109.
28. Milk- and soy-protein ingestion: acute effect on serum uric acid concentration / D. R. Garrel [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* 1991. Vol. 53. № 3. P. 665–669.
29. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men / H. K. Choi [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 11. P. 1093–1103.
30. Reduction in the Incidence of Type 2-Diabetes with the Mediterranean Diet: Results of the PREDIMED-Reus Nutrition Intervention Randomized Trial / J. Salas-Salvadó [et al.] // *Diabetes Care.* Published online before print October 7, 2010 doi: 10.2337/dc.10-1288.
31. Reproducibility and validity of dietary patterns assessed with a food-frequency questionnaire / F. B. Hu [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* 1999. Vol. 69. № 2. P. 243–249.
32. Richette P. Gout / P. Richette, T. Bardin // *Lancet.* 2010. Vol. 375. № 9711. P. 318–328.
33. Roubenoff R. Gout and hyperuricemia // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 1990. Vol. 16. № 3. P. 539–550.
34. Stein H. B. Ascorbic acid-induced uricosuria. A consequence of megavitamin therapy / H. B. Stein, A. Hasan, I. H. Fox // *Ann. Intern. Med.* 1976. Vol. 84. № 4. P. 385–388.
35. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: The Third National Health and Nutrition Examination Survey / J. W. Choi [et al.] // *Arthritis Rheum.* 2008. Vol. 59. № 1. P. 109–116.
36. The effects of alcoholic beverages on urate metabolism in gout sufferers / C. J. Eastmond [et al.] // *Br. J. Rheumatol.* 1995. Vol. 34. № 8. P. 756–759.
37. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a randomized controlled trial / H. Y. Huang [et al.] // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52. № 6. P. 1843–1847.
38. Unno T. Xanthine oxidase inhibitors from the leaves of *Lagerstroemia speciosa* (L.) Pers / T. Unno, A. Sugimoto, T. Kakuda // *J. Ethnopharmacol.* 2004. Vol. 93. № 2–3. P. 391–395.
39. Yu T.-F. Milestones in the treatment of gout // *Am. J. Med.* 1974. Vol. 56. № 5. P. 676–685.
40. Zollner N. Diet and gout / N. Zollner, A. Griebisch // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1974. Vol. 41. P. 435–442. ■

Диета при подагре и гиперурикемии

Желябина О.В., Елисеев М.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Ольга Владимировна Желябина;
olga-sheliabina@mail.ru

Contact: Olga Zhelyabina;
olga-sheliabina@mail.ru

Поступила 29.09.16

Представлен обзор наиболее важных работ, посвященных изучению влияния отдельных продуктов питания и компонентов пищи на риск развития подагры, ее клинические проявления и уровень урикемии. Рассмотрены некоторые механизмы, вероятно, лежащие в основе влияния особенностей питания на уровень урикемии. Показано, что имеющиеся данные о возможности изменения рациона питания, при должном их применении, могут существенно повлиять как на заболеваемость подагрой, так и на течение уже имеющегося заболевания.

Ключевые слова: подагра; диета.

Для ссылки: Желябина ОВ, Елисеев МС. Диета при подагре и гиперурикемии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):436–445.

DIET IN GOUT AND HYPERURICEMIA

Zhelyabina O.V., Eliseev M.S.

The paper reviews the most important works devoted to the study of the impact of individual foods and food components on the risk of gout, its clinical manifestations and the level of uricemia. It considers some mechanisms probably underlying the impact of dietary patterns on the level of uricemia. It is shown that the available data on possible alterations in the diet with their proper application can considerably affect both the incidence of gout and the course of the current disease.

Key words: gout; diet.

For reference: Zhelyabina OV, Eliseev MS. Diet in gout and hyperuricemia. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;5(4):436–445 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-436-445>

Подагра является наиболее частой причиной артрита, и только в США почти 4% взрослого населения (более 8 млн) страдают подагрой [1]. Заболеваемость в последние десятилетия непрерывно увеличивается, что может быть связано с целым рядом факторов, включая рост распространенности сопутствующих подагре расстройств (среди которых артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца – ИБС, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, хронические болезни почек), увеличение продолжительности жизни, широкое применение различных лекарственных препаратов, способствующих развитию гиперурикемии (прежде всего диуретиков), а также изменения в диете [2–7]. Гиперурикемия является основным патогенетическим фактором развития и прогрессирования подагры, и полный контроль над болезнью возможен только при использовании лечения, направленного на снижение сывороточного уровня мочевой кислоты (МК) [2, 8]. Вплоть до 60–70-х годов XX в. основным методом снижения концентрации МК, а следовательно, и лечения, была диета, необходимость которой при подагре была описана еще Гиппократом [9]. И хотя диета не может считаться альтернативой медикаментозному лечению у большинства пациентов, ее необходимость указана во всех ведущих рекомендациях по лечению подагры [10–13]. Однако на практике довольно сложно реализовать возможность диетотерапии, поскольку в учреждениях первичной медицинской помощи практически нет доступа к консультации квалифицированного диетолога. Кроме того, хотя

основные принципы диетотерапии при подагре остаются неизменными на протяжении столетий, в последнее время некоторые из них пересмотрены и продолжают изучаться, но далеко не всегда новые данные используются в конкретных рекомендациях, даваемых врачом пациенту. Это происходит, в частности, вследствие низкой осведомленности врачей о принципах профилактики и лечения подагры, что подтверждено рядом исследований [14–17].

Целью работы является анализ наиболее важных исследований, посвященных изучению влияния отдельных продуктов питания и компонентов пищи на риск развития подагры, ее клинические проявления и уровень урикемии.

Алкоголь

Алкоголь – наиболее давно известный алиментарный фактор развития и обострения подагры [9]. В 1876 г. Альфред Гаррод писал: «...использование ферментированных растворов является самым мощным из всех predisposing причин подагры, настолько мощным, что может возникнуть вопрос, была бы известна человечеству подагра, если бы люди не предавались питию...» [18].

Эпидемиологические данные не оставляют сомнений в истинности подобного мнения. В исследовании G.P. Rodnan и соавт. [19] было показано, что потребление алкоголя производит большее воздействие на уровень МК сыворотки, чем прием высокопуриновых продуктов. Н.К. Choi и соавт. [20] в проспективном 12-летнем наблюдении, включавшем

47 150 мужчин, установили независимую от других факторов ассоциацию между приемом алкогольных напитков и риском развития подагры (за это время возникновение подагры было зафиксировано в 1,5% случаев, подтверждающая эпидемические масштабы роста заболеваемости), увеличивающуюся пропорционально объему потребляемого алкоголя: в сравнении с полностью отвергающими алкогольные напитки относительный риск (ОР) при употреблении этилового спирта в дозе 10,0–14,9 г/сут составил 1,32 (95% доверительный интервал – ДИ – 0,99–1,75), по 15,0–29,9 г/сут – 1,49 (95% ДИ 1,14–1,94), по 30,0–49,9 г/сут – 1,96 (95% ДИ 1,8–2,60) и $\geq 50,0$ г/сут – 2,53 (95% ДИ 1,73–3,70; $p < 0,0001$).

В патогенезе этанол-индуцированной гиперурикемии задействовано несколько механизмов. Даже при эпизодическом употреблении алкоголя развивается временная гиперлактат-ацидемия, приводящая к снижению почечной экскреции, усиленной реарбсорбции уратов путем активации лактат-уратных каналов и, как следствие, к гиперурикемии [21, 22]. Хроническое же употребление алкоголя стимулирует продукцию пуринов за счет усиления деградации аденозинтрифосфата (АТФ) до аденозинмонофосфата (АМФ) через конверсию ацетата до ацетил-КоА, что способствует нарастанию гиперурикемии [23]. Кроме того, в компоненты некоторых крепких алкогольных напитков входит свинец, снижающий экскрецию МК [24]. Наконец, при употреблении алкоголя происходит ингибция образования активного метаболита – оксипуринола, с чем связан низкий эффект аллопуринола у продолжающих употреблять алкоголь больных подагрой, и обострения артрита в таких случаях часто связаны именно с хроническим потреблением алкоголя, даже при приеме адекватной дозы аллопуринола [25, 26]. Можно также предположить, что прием алкоголя способствует развитию ожирения, учитывая его большую энергоемкость. Кроме того, лица, злоупотребляющие спиртным, как правило, забывают принимать лекарства [25, 2].

Частота алкоголь-индуцированной подагры точно не определена, однако предполагается, что половина страдающих подагрой злоупотребляют алкоголем [21]. В исследовании R.J. Bonnie и соавт. [27] было показано, что количество принимаемого алкоголя в неделю у больных подагрой было практически в 2 раза большим, чем в контрольной группе. Вклад данного фактора в развитие подагры имеет половые отличия: с одной стороны, среди больных подагрой женщин доля употребляющих алкоголь существенно меньше, чем у мужчин [28], но при этом, по данным Framingham Heart Study, у злоупотребляющих алкоголем женщин ОР развития подагры составляет 3,10 (95% ДИ 1,69–5,68), тогда как у мужчин он почти в 1,5 раза меньше (ОР=2,21; 95% ДИ 1,56–3,14) [29].

У пациентов с подагрой прием алкоголя ассоциируется с большей частотой острых приступов артрита, которые могут развиваться при меньшем сыновоточном уровне МК, чем у тех больных, которые алкоголем не злоупотребляют [21, 30].

Практическую ценность имеют и данные о различиях во влиянии на сыновоточный уровень МК и риск развития подагры отдельных алкогольных напитков. В 2004 г. Н.К. Choi и соавт. сравнили влияние на уровень урикемии пива, ликера и вина [31]. Результаты показали, что уровень МК увеличивался после приема пива или ликера, но не вина (в адекватных количествах). Авторы пришли к выводу,

что влияние отдельных спиртных напитков на сыновоточный уровень МК значительно варьирует: пиво дает больший прирост, чем другие напитки, и этот эффект у женщин выражен больше, чем у мужчин.

Проведенное в 2010 г. исследование **CARDIA** (the Coronary Artery Risk Development in Young Adults) выявило связь между высоким уровнем МК, риском развития подагры и потреблением пива, причем у женщин она была также более сильной [32]. Кроме того, по результатам исследования не исключалось, что влияние высоких концентраций МК, обусловленное умеренным и высоким потреблением алкоголя, увеличивает риск не только подагры, но и раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний.

К. Nakamura и соавт. [33] в результате 6-летнего наблюдения 3310 японских мужчин в возрасте 20–54 лет выявили, что даже привычное потребление алкоголя способствовало развитию подагры. И хотя было отмечено большее, в сравнении с другими напитками, влияние пива на уровень МК в крови, авторы отмечают что основное значение имела доза алкоголя, а не его разновидность.

Установлено, что стандартные сорта пива содержат, помимо небольших (в сравнении с другими алкогольными напитками) количеств спирта, около 8 мг пуринов на 100 мл. Более того, некоторые из них, особенно слабоалкогольные, содержат еще большее количество пуринов. Возможно, именно метаболизм пуриновых составляющих пива, включая быстро реарбсорбирующийся гуанозин, вызывает гиперпродукцию уратов [33].

Стоит отметить данные исследований, продемонстрировавших, что при употреблении вина в небольших дозах (не более двух бокалов в день) повышения сыновоточного уровня МК не происходит. Более того, умеренное потребление вина ассоциировалось с более низким сыновоточным уровнем МК, чем у лиц, не употребляющих спиртные напитки. Причины такого эффекта пока неизвестны [20], но можно предположить, что они схожи с таковыми для некоторых других продуктов растительного происхождения.

С другой стороны, 10-летнее наблюдение 724 пациентов с подагрой продемонстрировало, что даже эпизодическое употребление алкоголя, в том числе в умеренном количестве, независимо от типа алкогольного напитка связано с повышенным риском повторных приступов подагры [34].

Суждения о том, возможно ли разрешать небольшие количества вина пациентам, как и изложенные данные, расходятся. По мнению Т. Neogi и соавт., «...любой тип алкоголя может спровоцировать приступ; это не только пиво или ликер, но и вино. Каждый пациент индивидуален, так что “безопасный” предел (безопасное количество принятого алкоголя) не может быть однозначно установлен, но, очевидно, воздержание от алкоголя позволило бы избежать любого риска атаки из-за приема алкоголя» [34]. Это находит отражение в рекомендациях по ведению больных Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR), согласно которым потребление любых алкогольных напитков, включая вино, противопоказано [12]. Аналогичные же рекомендации Европейской антиревматической лиги (The European League Against Rheumatism – EULAR) не столь беспощадны и акцентируют внимание на необходимости запрета употребления пациентами с подагрой пива и крепких спиртных напитков [35].

Мясо и морепродукты

Исторически сложилось так, что «эпидемии подагры», описанные во времена Священной Римской империи и в XIX в. в Англии, авторы связывали с особенностями диеты (передание, повышенное употребление мяса) и приемом алкоголя [36]. Тем не менее конкретные возможности влиять на уратный обмен отдельных компонентов питания стали изучаться совсем недавно.

Z. Miao и соавт. [37] сообщают о результатах эпидемиологического исследования популяции китайцев из 5003 человек в возрасте от 20 до 80 лет. Эта работа продемонстрировала ассоциацию высокого уровня потребления мяса, рыбы и морепродуктов с гиперурикемией и подагрой, а также влияние на рацион питания социальных факторов. Распространенность гиперурикемии и подагры была выше в городах и наиболее экономически развитых регионах, что отражало большее потребление мяса и морепродуктов городскими жителями по сравнению с жителями сельской местности, а также жителями экономически развитых территорий по сравнению с наименее развитыми.

Потребление мяса и морепродуктов увеличивало риск подагры в 1,5 раза, по данным Н.К. Choi и соавт. [38]. Аналогично алкоголю, ассоциация между количеством потребляемого мяса и морепродуктов и уровнем МК была выявлена в исследовании NHANES-III (the Third National Health and Nutrition Examination Survey) [39].

Однако в настоящее время мало известно о составе и количестве отдельных пуринов в большинстве пищевых продуктов, особенно когда они приготовлены различными способами [40]. Кроме того, биодоступность разных пуринов, содержащихся в продуктах, значительно варьирует. Например, в экспериментах доказано, что биодоступность пуринов выше для РНК, чем для эквивалентного количества ДНК, и выше для аденина, чем для гуанина [41]. Следует отметить, что в рассматриваемых исследованиях наблюдали преимущественно пациентов с гиперурикемией, но не с подагрой, хотя клиническое значение гиперурикемии у них существенно различается, тем более что у большинства пациентов с гиперурикемией подагра так и не развивается, особенно если повышение сывороточного уровня МК умеренное [42, 43]. Таким образом, трудно предсказать, будет ли конкретный пищевой продукт влиять на риск подагры, и если да, то в какой степени.

Результаты исследования Y. Zhang и соавт. [44], демонстрирующие, что потребление богатых пуринами продуктов преимущественно животного происхождения увеличивает риск приступов артрита у пациентов с подагрой почти в 5 раз, в этом отношении весьма показательны. В течение года участники сообщали о наличии множества потенциальных факторов риска (диетические факторы, использование лекарственных средств, инфекции, иммунизация, физическая активность и др.) на протяжении двух дней до приступа. Был рассчитан общий объем потребления пуринов в этот период. Определялась связь общего потребления пуринов с риском приступов артрита, учитывая, что каждый пациент мог иметь и другие факторы, влияющие на риск развития обострения. Отдельно оценивалось влияние потребления пуринов животного (мясо, морепродукты) и растительного (овощи, фрукты) происхождения на риск повторных приступов подагры. В многофакторную регрессионную модель были включены

также употребление алкоголя, аллопуринола, диуретиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), колхицина. Кроме того, оценивали потенциальные эффекты потребления пуринов в зависимости от пола больных и типа алкоголя (пиво, вино, ликер). Исследование показало, что влияние потребления пуринов на риск повторных приступов подагры сохраняется независимо от пола, возраста, употребления алкоголя, приема диуретиков, аллопуринола, НПВП и колхицина (все значения $p < 0,01$). Для животных пуринов данная ассоциация была большей, чем для растительных [44].

Естественно, что влияние на риск подагры отдельных продуктов может суммироваться. К.Н. Choi и соавт. [38], наблюдавшие 51 529 пациентов, не имеющих подагры, показали, что ежедневное употребление мяса или морепродуктов связано с увеличением риска развития подагры на 21%, а дополнительное к мясу еженедельное употребление порции морепродуктов сопровождалось еще 7% ростом риска. Более высокий уровень потребления мяса и морепродуктов был связан с повышенным риском подагры, в то время как более высокий уровень потребления молочных продуктов, напротив, — со снижением риска.

Практическое применение низкопуриновой диеты, акцентированное на ограничении животных пуринов, имеет доказанное профилактическое значение. W. Kullich и соавт. [45] обследовали более 300 пациентов с бессимптомной гиперурикемией, у 96,7% из которых было выявлено повышение содержания холестерина сыворотки (>200 мг/дл). В течение 4 нед пациенты соблюдали диету с низким содержанием липидов и пуринов. Отмечалось снижение массы тела, уровня холестерина, триглицеридов и МК.

Растительные пурины, соевый белок

В последние годы накапливается все больше доказательств того, что, в отличие от пуриносодержащих продуктов животного происхождения, богатая пуринами растительная пища не оказывает негативного влияния на уратный обмен и распространенное ранее мнение, что соевые продукты способны увеличить риск развития подагры и противопоказаны для больных подагрой, может быть оспорено [46].

В эпидемиологическом исследовании R. Villegas и соавт. [47] наблюдали 3978 мужчин в возрасте 40–74 лет, проживающих в Шанхае. Было обнаружено, что собственное потребление белка не способствует гиперурикемии и это может быть следствием влияния на уровень урикемии растительных белков, наличие которых в рационе питания, в свою очередь, обратно коррелировало с гиперурикемией, что особенно отчетливо проявлялось при сравнении между собой нижнего и верхнего квинтилей потребления (вероятность наличия гиперурикемии в верхнем квинтиле была ниже на 23%). Авторы отдельно проанализировали риск для необработанных соевых бобов и соевых продуктов (соевый творог тофу, жареный соевый творог, вегетарианская курица, соевый творожный торт), и если в первом случае ассоциация между потреблением соевых бобов и гиперурикемией лишь отсутствовала, то во втором наблюдалась обратная корреляция с распространенностью гиперурикемии. Аналогичная зависимость была установлена и для соевого молока.

Вывод о том, что малое количество соевых продуктов в рационе может приводить к повышению риска раз-

вития гиперурикемии, был сделан на основании результатов эпидемиологического исследования в Тайване, включившего 752 пожилых мужчины в возрасте 65 лет и старше [48].

Другие исследования, хотя и не были столь объемны, также заслуживают упоминания. Так, W.H. Pan и соавт. [49] наблюдали 55 вегетарианцев и 59 студентов-медиков не вегетарианцев в возрасте от 20 до 30 лет. Вегетарианцы употребляли в среднем 3,5 порции соевых продуктов, не вегетарианцы — только одну порцию. Сывороточные уровни МК не различались у вегетарианцев и не вегетарианцев мужчин, но у женщин-вегетарианок уровень МК был достоверно ниже, чем у не вегетарианок.

Цитируемые работы имеют ограничения, так как включали пациентов только китайской этнической принадлежности, которые по образу жизни и рациону питания могут глобально отличаться от представителей других этносов, и в них не изучалась связь между потреблением сои и риском развития собственно подагры. Кроме того, не оценивались некоторые другие компоненты рациона, которые также могли влиять на уровень МК в крови: потребление витамина С, молочных белков, сладких напитков.

Предположение, что белковые диеты, обычно приводящие к перепроизводству пуринов и, как следствие, гиперурикемии, могут одновременно увеличивать экскрецию МК с мочой, было сделано довольно давно [50]. Впервые же непосредственно сравнили влияние изолированного соевого белка и других белков на уровень МК сыворотки канадские исследователи D.R. Gargel и соавт. [51]. После голодания в течение ночи десять молодых здоровых мужчин и женщин принимали 80 г казеина, или лактальбумина, или соевого белка. Уровень МК сыворотки измерялся исходно, через 1, 2 и 3 ч после приема белка. Через 3 ч сывороточный уровень МК немного повысился только у тех, кто получал соевый белок, тогда как казеин и лактальбумин его снижали (у принявших лактальбумин снижение составило внушительные 10%). Клиренс же МК с мочой увеличивался во всех трех случаях.

Однако экстраполяция данных этого и подобных клинических исследований на практику представляется затруднительной. Так, в реальности возможность одномоментного потребления 80 г соевого белка довольно сомнительна, поскольку эта доза полностью соответствует суточной потребности здорового человека и будет содержаться примерно в 1000 г тофу или 400–450 г соевых сосисок, а одномоментное потребление такого количества малореально. Кроме того, зерно сои — продукт очень энергоемкий (364 ккал/100 г, что намного превышает калорийность других зерновых культур) и базовое потребление большого количества сои как основы рациона питания может быть причиной избыточного калоража.

Исследование D. Brule и соавт. [52], проведенное в те же годы, было иным по структуре и в большей степени приближенным к практике: сравнивали уровни МК у 18 здоровых мужчин 20–48 лет после приема блюд, содержащих примерно 50 г белка из различных источников — рыбы (пикша), печени и соевых бобов. Через 120 мин после приема внутрь указанных продуктов увеличение сывороточных уровней МК было статистически значимым ($p < 0,05$) во всех трех группах: максимально после приема пикши (в среднем на 0,34 мг/дл) и в существенно меньшей степени, на 0,15 и 0,25 мг/дл, в ответ на прием соответст-

венно печени и сои. Однако всего через 240 мин уровни МК вернулись к исходным значениям во всех группах.

Интересно, что все три блюда содержали одинаковое количество пуринов, но типы их (компонентное соотношение) различались, что принципиально важно, так как известно, что вклад двух пуриновых оснований — аденина и гуанина — в алиментарный генез гиперурикемии различен: потребление здоровыми мужчинами белкового экстракта, содержащего 1175 мг аденина, приводило к увеличению сывороточного уровня МК более чем на 100 мкмоль/л, а гуанин в том же количестве достоверного влияния на этот показатель не оказывал [41].

На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что «исключение из диеты пациентов с подагрой некоторых продуктов с высоким содержанием нуклеиновых кислот, таких как печень и бобовые, представляется чрезмерным ограничением...» [52]. Результаты приведенных выше популяционных исследований его подкрепляют.

Есть данные, что некоторые растительные продукты могут уменьшать интенсивность кристалл-индуцированного воспаления. Широко используемое в традиционной тайваньской медицине кунжутное масло при приеме внутрь в опыте на крысах, которым индуцировали приступ подагры путем инъекций кристаллов моноурата натрия, в сравнении с контролем снижало суммарное количество клеток в лаваже из очага воспаления и в окружающих тканях, в том числе лейкоцитов и нейтрофилов, активированных тучных клеток, уровни фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 1 β (ИЛ1 β) и ИЛ6, белков системы комплемента С3а и С5а; снижалась активность ФНО α и ИЛ4 в тучных клетках [53]. Причиной может быть сезамол — органическое производное фенола, обладающее противовоспалительным и антиоксидантным эффектами [54–56].

Молочные продукты

В отличие от мяса и морепродуктов, молочные продукты (молоко, сыр, йогурт, мороженое) бедны пуринами, но содержат белки, обладающие урикозурическим действием [51].

Н.К. Choi и соавт. [39] изучили взаимосвязь между сывороточным уровнем МК и потреблением молочных продуктов, в том числе молока и йогурта. Оказалось, что употребляющие молоко не реже одного раза в день имели более низкий уровень МК сыворотки, чем те, кто вовсе не пил молоко. Использующие в питании йогурт по крайней мере 1 раз в 2 дня также имели более низкий уровень МК, чем те, кто его не употреблял.

Мультифакторный анализ с участием 2076 здоровых шотландцев показал, что употребление обезжиренного молока и низкокалорийного йогурта обратно коррелирует с сывороточным уровнем МК, в то время как богатые пуринами растительные продукты не продемонстрировали достоверных ассоциаций с показателями урикемии, а подслащенные напитки, напротив, коррелировали с уровнем МК положительно [57]. Помимо продуктов питания анализ был проведен для таких компонентов пищи, как лактоза, кальций и фруктоза. Потребление первых двух способствовало снижению уровня МК обратно пропорционально, что позволило авторам рассматривать их в качестве возможных участников реализации благотворного влияния молока на уратный обмен. В то же время фруктоза,

наличие которой в подслащенных напитках также могло бы объяснить найденную корреляцию, на уровень МК не влияла.

Положительный эффект молочных продуктов, особенно обезжиренного и низкокалорийного йогурта, на показатели уратного обмена наблюдался и в ряде других работ, причем как при краткосрочном, так и при длительном приеме [51, 58–61].

Эффект молока реализуется и в отдельных социальных группах, что, учитывая однородность образа жизни, включая поведение, социальную активность и т. д., снижает вероятность ложных результатов. В исследование, проведенное в Монреале, включено 158 католических монахинь, случайным образом распределенных в группы, в одной из которых участники употребляли 30 г молочного белка ежедневно, в другой — не употребляли молочные продукты вообще. Остальные компоненты и объем пищевого рациона были полностью идентичны. В группе на молочной диете динамика уровня МК была статистически незначимой (отмечалось снижение на 4 мкмоль/л относительно исходного содержания), но у пациентов на безмолочной диете он достоверно увеличился (на 7,8 мкмоль/л; $p=0,03$) [62]. Более детальный анализ данной статьи позволяет сделать еще несколько выводов. Так, включение в рацион молока хотя и привело к существенному увеличению потребления белка, но уменьшило долю белков животного происхождения, косвенно подтверждая правоту тех исследователей, которые не нашли зависимости между общим объемом потребления белка и гиперурикемией [62]. Одной из причин, которые могли уменьшить урат-снижающий эффект молока, могло быть параллельное увеличение потребления молочных жиров, как сатурированных, так и не сатурированных, а также холестерина, способствующих кетонемии, при которой клиренс МК снижается [63]. Это позволяет предположить, что обезжиренное молоко и молочные продукты для пациентов с подагрой и гиперурикемией предпочтительнее. Наконец, возможно, что увеличение потребления фруктов и овощей, витаминов С и Е получавшими безмолочную диету не было эффективной альтернативой молоку и не компенсировало рост урикемии в этой группе.

Механизм урат-снижающего эффекта молочных продуктов по-прежнему полностью не установлен, хотя существует несколько гипотез урикозурического действия компонентов молока. Среди возможных составляющих молочных продуктов, участвующих в снижении уровня МК, кальций, фосфор, магний, лактальбумин, казеин, лактоза, оротовая кислота, витамин D₃ [51, 57, 62, 64, 65].

В 2012 г. было проведено рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование влияния приема порошка обезжиренного молока, обогащенного гликомакропептидом и G600 экстрактом молочного жира, не только на сывороточный уровень МК, но и на клинические проявления подагры. Было выявлено, что при ежедневном приеме гликомакропептид, 64-аминокислотный фрагмент к-казеина и экстракта жира в молоке G600 могут уменьшить частоту развития острого артрита при подагре. Помимо урикозурического действия компонентов молока предполагается, таким образом, и противовоспалительный эффект, механизмы которого пока не известны. При этом отмечена зависимость выраженности противовоспалительного и урикозурического ответа от дозы принятых веществ [66].

Употребление сахара, безалкогольных сахаросодержащих напитков, фруктов, фруктовых соков

Уже более 100 лет назад W. Osler, спустя всего три десятилетия после открытия А.М. Бутлеровым фруктозы, рекомендовал диету с низким содержанием сахаров в качестве средства для предотвращения подагры. В 1893 г. он писал: «Сахар должен быть сведен к минимуму. Сладкие фрукты не должны употребляться» [67]. Тем не менее роль фруктозы в генезе подагры стали обсуждать лишь во второй половине XX в., когда был отмечен колоссальный рост потребления сахаросодержащих продуктов, сопровождавшийся популяционным ростом частоты ожирения, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, болезней почек, гиперурикемии и собственно подагры [68–70].

В 1967 г. J. Perheentupa и K. Raivio показали, что после введения (внутрь или внутривенно) фруктозы как детям с наличием наследственной непереносимости фруктозы, так и детям контрольной группы (с отсутствием нарушений обмена фруктозы) фиксировался быстрый рост сывороточного уровня МК и концентрации МК в моче, в то время как при проведении подобного опыта у мужчины с эссенциальной фруктозурией показатели обмена МК не менялись. Авторы предположили, что индуцированная введением фруктозы гиперурикемия может быть обусловлена развитием лактат-ацидоза, ингибирующего экскрецию МК, а также не связанной с синтезом пуринов гиперпродукцией МК, которая возникает в результате метаболизма в условиях ацидоза имеющегося пула свободных нуклеотидов и нуклеиновых кислот в печени. Чуть позже было установлено, что, помимо распада пуриновых нуклеотидов, фруктоза индуцирует и образование пуринов *de novo* за счет увеличения деградации АТФ до АМФ в процессе фосфорилирования [72]. При этом регенерация АМФ до АТФ ограничивается из-за образующегося дефицита неорганического фосфата и АМФ расщепляется далее до конечного продукта — МК [73]. Истощение запасов пуриновых нуклеотидов потенцирует их синтез, повышая тем самым продукцию МК [72]. Кроме того, фруктоза косвенно способствует гиперурикемии за счет повышения уровня циркулирующего инсулина и развития инсулинорезистентности [74]. Глюкоза на сывороточный уровень МК не влияет.

На практике потребление богатых фруктозой напитков — мощнейший фактор риска подагры. Всего одна порция подслащенных напитков в день независимо от других факторов увеличивала риск подагры у мужчин в 1,45 раза, две и более порции — в 1,85 раза, диетические же напитки на риск подагры практически не влияли [75]. У женщин риск был еще большим: для одной порции подслащенных напитков риск увеличивался на 74%, для двух и более — в 2,4 раза [76]. Оба исследования показали, что риск подагры увеличивался параллельно потреблению богатых фруктозой фруктов (яблоки, апельсины), причем для этого достаточно было всего одного фрукта в день. У женщин две или более порции апельсинового сока способствовали увеличению риска подагры столь же сильно, как и подслащенные напитки (в 2,4 раза).

Однако влияние citrusовых на обмен МК не столь однозначно негативно. В пилотном исследовании E.K. Biernatkaluza и N.Schlesinger [77] потребление лимонной воды (два свежесжатых лимона на 2 л воды) в течение 6 нед приводило к снижению сывороточного уровня МК

у всех пациентов с подагрой и гиперурикемией, были также отмечены ощелачивание мочи, снижение сывороточного уровня креатинина и увеличение скорости клубочковой фильтрации.

C. Sanchez-Moreno и соавт. [78] исследовали биодоступность витамина С в апельсиновом соке у мужчин и женщин. По результатам работы, 500 мл сока (здоровые добровольцы принимали по 250 мл дважды в день на протяжении 2 нед) соответствовали потреблению 250 мг витамина С, сывороточный уровень витамина С максимально увеличивался через 3 ч после употребления сока, сохранялся повышенным через 7 и 14 дней и обратно коррелировал с сывороточными уровнями МК, С-реактивного белка (СРБ), простагландинов и изопростанов. Исходный уровень МК был выше измеренного через 7 и 14 дней, хотя различия и не были достоверными.

Сравнение последовательного потребления адекватных количеств лимонада и апельсинового сока (по 400 мг 3 раза в день) показало, что последний был более эффективным в отношении защелачивания мочи с целью профилактики образования оксалатных и уратных камней [79].

Именно высокая концентрация витамина С в некоторых продуктах питания может быть основой урат-снижающего эффекта цитрусовых. В 1976 г. Н.В. Stein и соавт. [80] изучали влияние витамина С на уровень МК. Добавление в пищевой рацион высоких (4 г/сут) доз витамина С вдвое увеличивало почечный клиренс МК, а при использовании еще больших (8 г/сут) доз сывороточный уровень МК снижался на 3,1 мг/дл (>180 мкмоль/л). Как и при назначении других средств для лечения подагры (аллопуринол, фебуксостат и др.), снижение уровня МК сопровождалось учащением приступов артрита.

Низкие дозы препарата также могут быть эффективны: по данным проведенного Н.У. Huang и соавт. [81] рандомизированного контролируемого исследования, применение в течение 2 мес витамина С в дозе 500 мг/сут снижало сывороточный уровень МК на 0,5 мг/дл, а у лиц с гиперурикемией (сывороточный уровень МК $>7,0$ мг/дл) — почти на 20% (на 1,5 мг/дл). Увеличение потребления витамина С может оказывает профилактическое действие, снижая заболеваемость подагрой: в проспективном популяционном исследовании анализ 1317 случаев подагры, развившихся за 20 лет наблюдения, показал, что в случае, если рацион питания содержал <250 мг/сут витамина С, риск развития подагры был достоверно выше, чем у потреблявших его в дозе >500 мг/сут [82].

Однако не все так очевидно. Метаанализ 13 рандомизированных контролируемых исследований, изучавших воздействие витамина С на сывороточный уровень МК, продемонстрировал, что в этих работах снижение концентрации МК составляло в среднем лишь 0,02 ммоль/л (0,3 мг/дл) [83]. Также изменения не являются клинически значимыми и находятся в пределах статистической погрешности [84]. Не увенчалась успехом и попытка назначения пациентам с подагрой витамина С (500 мг/сут) как в виде монотерапии, так и в качестве дополнения к терапии аллопуринолом [85]. Снижение сывороточного уровня МК также было минимальным, а эффект аллопуринола в начальной дозе 100 мг/сут (или при увеличении дозы на 100 мг) — достоверно большим. Среди возможных причин неэффективности витамина С, по мнению авторов, — недостаточная доза витамина, слабое урикозурическое дейст-

вие, снижение эффективности, связанное с приемом других лекарственных препаратов (аспирина, диуретиков и др.).

С антицианами отчасти связано и урат-снижающее действие вишни. По данным R.A. Jacob и соавт. [86], при потреблении 280 г сладкой вишни отмечалось снижение сывороточного уровня МК на 14,5% от исходного, отсутствующее у некоторых других исследуемых ягод (клубника, виноград, киви). В опытах на крысах установлено, что механизм урат-снижающего действия вишни (вишневого сока) реализуется при гиперурикемии (но не при нормоурикемии) за счет ингибирования активности ксантиноксидазы/дегидрогеназы, и если гипоурикемический эффект вишни был меньше, чем у аллопуринола, то антиоксидантный — выше [87]. Считается, что вишневый сок может оказывать антиоксидантное действие путем прямой нейтрализации свободных радикалов антоцианами; формирования устойчивых к окислительному повреждению цианированных ДНК и активации защитных ответов при воздействии ксенобиотиков [88].

Вишня способна уменьшать сывороточные уровни СРБ, NO, циркулирующих Т-клеток и RANTES, основной источник которых — активированные Т-клетки, в меньшей степени — моноциты, эпителиальные клетки и дермальные фибробласты [86, 89]. Различные сорта вишни снижают активность циклооксигеназы 2 на 47,4; 38,3 и 36,6%, что сопоставимо с НПВП (ибупрофен — 39,8% и напроксен — 41,3%) [90]; в одном из плацебоконтролируемых исследований, помимо уменьшения содержания СРБ, показано снижение сывороточного уровня ИЛ6 [91]. И хотя нельзя сказать, что этого достаточно для полного теоретического обоснования влияния вишни на выраженность признаков подагрического артрита, ее противовоспалительный эффект при подагре вполне возможен, что впервые было продемонстрировано еще в 1950 г. [92]. В проспективном исследовании Y. Zhang и соавт. [93] было обнаружено, что потребление вишни или экстрактов вишни было связано с 35% снижением риска приступов подагры. Эти ассоциации были независимы от других факторов риска, включая такие инвариантные во времени факторы, как генетика, пол, раса, образование, а также потребление пуринов, алкоголя, использование урат-снижающей терапии и диуретиков. Важно, что при употреблении вишни с аллопуринолом риск приступов подагры был на 75% ниже, чем без употребления вишни или экстрактов вишни, что предполагает возможность применения продуктов, содержащих вишню, с целью профилактики приступов артрита при назначении аллопуринола.

S.P. Juraschek и соавт. [94] проанализировали индивидуальные и комбинированные эффекты качества (гликемический индекс — GI) и количества (процент) углеводов на уровень МК, используя данные исследования по влиянию количества и типа принимаемых углеводов на риск сердечно-сосудистых болезней и сахарного диабета в рамках исследования OmniCarb (Clinical trials that studied the effect of lowering glycemic index on insulin sensitivity and cardiovascular disease) — рандомизированного перекрестного клинического исследования по сравнению влияния различных диет на сердечно-сосудистые факторы риска. Повышенный уровень МК имели 5% участников. Исследователи предположили, что снижение GI приведет к увеличению концентрации МК, так как более высокие уровни инсулина снижают почечную экскрецию МК. Кроме того, снижение количества углеводов в пище достигалось за счет

увеличения количества белка. Однако при снижении ГИ отмечалось снижение уровня МК на 0,24 мг/дл при низком содержании углеводов и на 0,17 мг/дл при высоком содержании углеводов в диете (в обоих случаях $p < 0,001$). И наоборот, снижение процентного содержания углеводов увеличило уровень МК на 0,10 мг/дл при высоком ГИ ($p = 0,05$) и не оказывало существенного эффекта при низком ГИ. Наибольший эффект отмечался при уменьшении ГИ и увеличении процента углеводов — снижение уровня МК на 0,27 мг/дл ($p < 0,001$). Эффект сохранялся после корректировки на изменение функции почек и чувствительности к инсулину. Таким образом, изменение ГИ представляется более важным, чем изменение доли углеводов в отношении влияния на урикемию, опровергая исходное предположение. Причина этого пока не ясна, что предполагает необходимость проведения новых исследований.

Кофе, чай

В последних исследованиях опровергаются постулаты, лимитирующие потребление кофе больными подагрой, несмотря на содержание в кофе пуринов. В 1999 г. были опубликованы первые данные по изучению взаимосвязи между потреблением кофе и концентрацией сывороточного уровня МК, показавшие наличие обратной корреляции между ними [95]. В ближайшие годы несколько крупных исследований подтвердили наличие дозозависимого урат-снижающего эффекта регулярного потребления кофе (при эпизодическом потреблении этого не происходит) и обуславливает снижение риска развития подагры у мужчин и женщин, причем вне зависимости от содержания кофеина [96–99].

Риск развития подагры у мужчин, потребляющих 4–5 и более 6 чашек кофе в день, соответственно на 40 и на 59% ниже, чем у не употребляющих кофе мужчин [99]. У женщин наблюдалась даже более значимая связь: риск развития подагры был на 22 и 57% ниже при употреблении 1–3 и более 4 чашек кофе в день соответственно, по сравнению с отсутствием его потребления [98]. Среди возможных механизмов — снижение инсулинорезистентности (прием кофе независимо от наличия кофеина обратно пропорционален сывороточной концентрации С-пептида, а содержащаяся в кофе хлорогеновая кислота снижает уровень глюкозы и инсулина после перорального приема глюкозы); содержащиеся в кофе вещества могут ингибировать ксантиноксидазу [98, 100–102].

Следует помнить, однако, что потребление кофе является одним из факторов риска хронической болезни почек, особенно у пожилых больных [103].

Влияние чая на обмен МК не столь однозначно и, возможно, зависит от типа переработки чайного листа. В зависимости от ферментации выделяют шесть основных видов чая, наиболее популярными из которых являются черный и зеленый. Обработка зеленого чая, листья которого пропариваются или нагреваются сразу после сбора урожая, почти не окисляет содержащиеся в нем полифенолы, основной из которых, эпигаллокатехин галлат, при употреблении здоровыми добровольцами в высокой дозе в чистом виде или экстракта зеленого чая, по данным S.M. Henning и соавт. [105], приводил к росту сывороточного уровня МК (для экстракта зеленого чая — почти 10%). Справедливости ради стоит отметить, что участники исследования получали перед его началом легкий завтрак, состоящий из высокомолекулярных углеводов, что могло отразиться на результатах. G.G. Teng и соавт. [106] показывали,

что ежедневное употребление зеленого чая приводит к более чем двукратному риску выявления гиперурикемии, в то же время не найдя связи между сывороточным уровнем МК и потреблением черного чая, кофе, фруктовых соков и содовой воды. По мнению авторов, этот эффект предположительно связан с влиянием катехинов. Недостаточно большим был сывороточный уровень МК у потреблявших зеленый чай японцев в исследовании С. Kiyohara и соавт. [95]. Однако существует и гипотеза, которая позволяет рассматривать чай в качестве потенциально полезного продукта по влиянию на уратный обмен, также основанная на возможности катехинов и, как ни парадоксально, в большей степени именно эпигаллокатехин галлата подавлять активность ксантиноксидазы [107]. Незначительное дозозависимое снижение сывороточного уровня МК при приеме экстракта зеленого чая было обнаружено в исследовании K. Jatuwongaruk и соавт. [108]. В опытах на мышах с индуцированной оксонатом калия гиперурикемией выявлено, что, помимо подавления активности ксантиноксидазы, полифенолы зеленого чая способны положительно влиять на экскрецию почками МК, снижая экспрессию URAT1 и увеличивая содержание OAT1 и OAT3 [109].

Иная обработка чая черного, листья которого исходно сушат и измельчают, приводит к окислению полифенолов (катехинов и галакатехинов) с образованием теафлавинов, также обладающих способностью ингибировать ксантиноксидазу [110].

По данным рандомизированного контролируемого исследования T. Bahogun и соавт. [111], потребление 9 г черного чая в день без добавок (эквивалент трех чашек чая) на протяжении 12 нед у лиц, предрасположенных к ИБС и с сывороточным уровнем МК > 7 мг/дл, показало его снижение на весовые 8,5%; у мужчин с сывороточным уровнем МК > 7 мг/дл — на 9,4% и у женщин — на 7,1% при параллельном снижении сывороточного уровня СРБ, особенно при его исходно повышенных значениях.

Популяционные исследования никакой связи между потреблением чая и уровнем МК в крови не выявили ни у мужчин, ни у женщин [96, 98, 99]. Различия между черным и зеленым чаем в рамках этих работ не изучались, но, так как большинство американцев потребляют черный чай [112], можно предположить, что указанный результат относится именно к нему.

Целью данного обзора не являлось исследование возможности применения при подагре и гиперурикемии «готовых», уже применяемых, рекомендуемых для использования диет, хотя это может иметь определенные перспективы. Например, в опубликованной в 2016 г. работе S.P. Juraschek и соавт. [113] были представлены результаты рандомизированного перекрестного исследования 103 пациентов с периодическим повышением артериального давления или гипертензией I стадии. Участники были рандомизированы в случайном порядке на получение либо диеты DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension — Диетологический подход к лечению гипертензии; одна из наиболее популярных диет у пациентов с артериальной гипертензией, включающая большее количество фруктов, овощей, круп, орехов и бобовых, молочные продукты с низким содержанием жиров или без них, а также с ограничением красного мяса и соли) или диеты, типичной для американцев (привычный для них рацион питания), в течение 30 дней. У пациентов, питающихся по диете DASH, уровень МК снизился на 0,35 мг/дл (95% ДИ от -0,65 до -0,05; $p = 0,02$) с более выра-

женным эффектом (1,3 мг/дл; 95% ДИ от -2,50 до -0,08) среди участников (n=8) с базовым уровнем МК $\geq$ 7 мг/дл.

Таким образом, хотя создание наиболее эффективной модификации диеты, применимой для большинства больных подагрой, учитывающей наличие коморбидных заболеваний и полностью удовлетворяющей пищевым потребностям человека, довольно проблематично, имеющиеся в нашем распоряжении данные при должном их применении могут существенно повлиять как на заболеваемость подагрой, так и на течение уже имеющегося заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3136–41. doi: 10.1002/art.30520
- Roddy E, Doherty M. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther.* 2010;12 (6):223. doi: 10.1186/ar3199
- Brook RA, Forsythe A, Smeeding JE, et al. Chronic gout: epidemiology, disease progression, treatment and disease burden. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(12):2813–21. doi: 10.1185/03007995.2010.533647
- Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation.* 2007;116(8):894–900. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703389
- Smith EU, Diaz-Torne C, Perez-Ruiz F, et al. Epidemiology of gout: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):811–27. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.004
- Bruderer S, Bodmer M, Jick SS, et al. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study. *Arthritis Rheum.* 2014;66(1):185–96. doi: 10.1002/art.38203
- Hunter DJ, York M, Chaisson CE, et al. Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study. *J Rheumatol.* 2006;33(7):1341–5.
- Perez-Ruiz F. Treating to target: a strategy to cure gout. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48 Suppl 2:ii9–ii14. doi: 10.1093/rheumatology/kep087
- Kersley GD. A short history of gout. In: Gutman AB, Fessel WJ, Hall AP, et al, editors. Gout: a clinical comprehensive. New York: Medcom Inc.; 1971. P. 8–13.
- Zhang W, Doherty M, Barskova V, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1301–11. doi: 10.1136/ard.2006.055269
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Oct;64(10):1431–46. doi: 10.1002/acr.21772
- Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(10):1447–61. doi: 10.1002/acr.21773
- Khanna PP, Gladue HS, Singh MK, et al. Treatment of acute gout: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44(1):31–8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.02.003
- Roddy E, Zhang W, Doherty M. Concordance of the management of chronic gout in a UK primary-care population with the EULAR gout recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1311–5. doi: 10.1136/ard.2007.070755
- Pal B, Foxall M, Dysart T, et al. How is gout managed in primary care? A review of current practice and proposed guidelines. *Clin Rheumatol.* 2000;19:21–5. doi: 10.1007/s100670050005
- Singh JA, Hodges JS, Toscano JP, Asch SM. Quality of care for gout in the US needs improvement. *Arthritis Rheum.* 2007;57:822–9. doi: 10.1002/art.22767
- Елисеев МС, Барскова ВГ, Денисов ИС. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). Терапевтический архив. 2015;87(5):10–5 [Eliseev MS, Barskova VG, Denisov IS. The dynamics of clinical manifestations of gout in men (data from 7-year retrospective surveillance). *Terapevicheskii Arkhiv.* 2015;87(5):10–5 (In Russ.)].
- Garrod AB. A treatise on gout and rheumatic gout. 3rd ed. London: Longmans; 1876. P. 218–45.
- Rodnan GP. The pathogenesis of aldermanic gout: procatactic role of fluctuations in serum urate concentration in gouty arthritis provoked by feast and alcohol. *Arthritis Rheum.* 1980;23 Suppl:737.
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet.* 2004;363:1277–81. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16000-5
- Sharpe CR. A case-control study of alcohol consumption and drinking behaviour in patients with acute gout. *Can Med Assoc J.* 1984;131:563–7.
- Drum DE, Goldman PA, Jankowski CB. Elevation of serum uric acid as a clue to alcohol abuse. *Arch Intern Med.* 1981;141:477–9. doi: 10.1001/archinte.1981.00340040073020
- Faller J, Fox IH. Ethanol-induced hyperuricemia: evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *N Engl J Med.* 1982;307:1598–602. doi: 10.1056/NEJM198212233072602
- Halla JT, Ball GV. Saturnine gout: a review of 42 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 1982;11:307–14. doi: 10.1016/0049-0172(82)90053-1
- Kaneko K, Fujimori S, Akaoka I. Changes caused by ethanol intake on metabolism of hypouricemic agents (combination of allopurinol and benzbromarone). *Adv Exp Med Biol.* 1991;309:139–42. doi: 10.1007/978-1-4899-2638-8_31
- Ralston SH, Capell HA, Sturrock RD. Alcohol and response to treatment of gout. *Brit Med J.* 1988;296:1641–2. doi: 10.1136/bmj.296.6637.1641-a
- Bonnie RJ, O'Connell ME, editors. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2004.
- Елисеев МС, Чикаленкова НА, Денисов ИС, Барскова ВГ. Факторы риска подагры: половые различия. Научно-практическая ревматология. 2011;49(6):28–31 [Eliseev MS, Chikalenkova NA, Denisov IS, Barskova BG. Risk factors for gout: Gender differences. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(6):28–31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-516
- Bhole V, de Vera M, Rahman MM, et al. Epidemiology of gout in women: fifty-two-year follow up of a prospective cohort. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1069–76. doi: 10.1002/art.27338
- Vandenberg MK, Moxley G, Breitbach SA, Roberts WN. Gout attacks in chronic alcoholics occur at lower serum urate levels than in nonalcoholic. *J Rheumatol.* 1994;21:700–4.
- Choi HK, Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2004 Dec 15;51(6):1023–9. doi: 10.1002/art.20821

32. Gaffo AL, Roseman JM, Jacobs DR Jr, et al. Serum urate and its relationship with alcoholic beverage intake in men and women: findings from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) cohort. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):1965-70. doi: 10.1136/ard.2010.129429
33. Nakamura K, Sakurai M, Miura K, et al. Alcohol intake and the risk of hyperuricaemia: a 6-year prospective study in Japanese men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(11):989-96. doi: 10.1016/j.numecd.2011.01.003
34. Neogi T, Chen C, Niu J, et al. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks: An internet-based case-crossover study. *Am J Med*. 2014 Apr;127(4):311-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.019
35. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER 3rd, Gelber FC. Gout, urate lo gout, urate lowering therapy and uric acid levels among us adults. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Sep 8. doi: 10.1002/acr.22469
36. Gutman AB. The past four decades of progress in the knowledge of gout, with an assessment of the present status. *Arthritis Rheum*. 1973;16:431-45. doi: 10.1002/art.1780160402
37. Miao Z, Li C, Chen Y, et al. Dietary and lifestyle changes associated with high prevalence of hyperuricemia and gout in the Shandong coastal cities of Eastern China. *J Rheumatol*. 2008;35:1859-64.
38. Choi HK, Atkinson K, Karlson E, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *Engl J Med*. 2004;350:1093-103. doi: 10.1056/NEJMoa035700
39. Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2005;52:283-9. doi: 10.1002/art.20761
40. Gibson T, Rodgers AV, Simmonds HA, et al. A controlled study of diet in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 1983;42:123-7. doi: 10.1136/ard.42.2.123
41. Clifford AJ, Riumallo JA, Young VR, Scrimshaw NS. Effect of oral purines on serum and urinary uric acid of normal, hyperuricemic and gouty humans. *J Nutr*. 1976;106:428-34.
42. Roubenoff R. Gout and hyperuricemia. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990;16:539-50.
43. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med*. 1987; 82:421-6. doi: 10.1016/0002-9343(87)90441-4
44. Zhang Y, Chen C, Choi H, et al. Purine-rich foods intake and recurrent gout attacks. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1448-53. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201215
45. Kullich W, Ulreich A, Klein G. Changes in uric acid and blood lipids in patients with asymptomatic hyperuricemia treated with diet therapy in a rehabilitation procedure. *Rehabilitation (Stuttg)*. 1989;28:134-7 (In Germ.).
46. Messina M, Messina VL, Chan P. Soyfoods, hyperuricemia and gout: a review of the epidemiologic and clinical data. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2011;20(3):347-58.
47. Villegas R, Xiang YB, Elasy T, et al. Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: The Shanghai Men's Health Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011. doi: 10.1016/j.numecd.2010.07.012
48. Chang WC. Dietary intake and the risk of hyperuricemia, gout and chronic kidney disease in elderly Taiwanese men. *Aging Male*. 2011;14(3):195-202. doi: 10.3109/13685538.2010.512372
49. Pan WH, Chin CJ, Sheu CT, Lee MH. Hemostatic factors and blood lipids in young Buddhist vegetarians and omnivores. *Am J Clin Nutr*. 1993;58:354-9.
50. Matzkies F, Berg G, Madl H. The uricosuric action of protein in man. *Adv Exp Med Biol*. 1980;122A:227e31.
51. Garrel DR, Verdy M, PetitClerc C, et al. Milk- and soy-protein ingestion: acute effect on serum uric acid concentration. *Am J Clin Nutr*. 1991;53:665-9.
52. Brule D, Sarwar G, Savoie L. Changes in serum and urinary uric acid levels in normal human subjects fed purine-rich foods containing different amounts of adenine and hypoxanthine. *J Am Coll Nutr*. 1992;11:353-8. doi: 10.1080/07315724.1992.10718238
53. Hsu DZ, Chen SJ, Chu PY, Liu MY. Therapeutic effects of sesame oil on monosodium urate crystal-induced acute inflammatory response in rats. *Springer Plus*. 2013;2:659. doi: 10.1186/2193-1801-2-659
54. Hsu DZ, Li YH, Chu PY, et al. Attenuation of endotoxin-induced oxidative stress and multiple organ injury by 3,4-Methylenedioxyphenol in rats. *Shock* 2006;25:300-5. doi: 10.1097/01.shk.0000194719.82845.39
55. Chu PY, Hsu DZ, Hsu PY, Liu MY. Sesamol downregulates the lipopolysaccharide-induced inflammatory response by inhibiting nuclear factor-kappa B activation. *Innate Immun*. 2009;16:333-9. doi: 10.1021/bk-2012-1093.ch019
56. Chu PY, Chien SP, Hsu DZ, Liu MY. Protective effect of sesamol on the pulmonary inflammatory response and lung injury in endotoxemic rats. *Food Chem Toxicol*. 2010;48:1821-6. doi: 10.1016/j.fct.2010.04.014
57. Zgaga L, Theodoratou E, Kyle J, et al. The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugarsweetened beverages and dairy with plasma urate, in a cross-sectional study. *PLoS One*. 2012;7(6):e38123. doi: 10.1371/journal.pone.0038123
58. Choi HK, Curhan G. Gout: epidemiology and lifestyle choices. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:341-5. View Article. PubMed/NCBI. PMID: 15838248
59. Dalbeth N, Horne A, Gamble GD, et al. The effect of calcium supplementation on serum urate: analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:195-7. doi: 10.1093/rheumatology/ken416
60. Kerkick CM, Rasmussen CJ, Lancaster SL, et al. The effects of protein and amino acid supplementation on performance and training adaptations during ten weeks of resistance training. *J Strength Cond Res*. 2006;20:643-53. doi: 10.1519/R-17695.1
61. Verdi RJ, Barbano DM, Dellavalle ME, Senyk GF. Variability in true protein, casein, nonprotein nitrogen, and proteolysis in high and low somatic cell milks. *J Dairy Sci*. 1987;70:230-42. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(87)80002-4
62. Ghadirian P, Shatenstein B, Verdy M, Hamet P. The influence of dairy products on plasma uric acid in women. *Eur J Epidemiol*. 1995 Jun;11(3):275-81. doi: 10.1007/BF01719431
63. Goldfinger S, Klinenberg JR, Seegmiller JE. Renal retention of uric acid induced by infusion of beta-hydroxybutyrate and acetoacetate. *N Engl J Med*. 1965;272:351-5. doi: 10.1056/NEJM196502182720705
64. Indyk HE, Woollard DC. Determination of orotic acid, uric acid, and creatinine in milk by liquid chromatography. *J AOAC Int*. 2004;87:116-22.
65. Takahashi S, Yamamoto T, Moriwaki Y, et al. Decreased serum concentrations of 1,25(OH)₂-vitamin D₃ in patients with gout. *Metabolism*. 1998;47(3):336-8. doi: 10.1016/S0026-0495(98)90267-0
66. Dalbeth N, Ames R, Gamble GD, et al. Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):929-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200156
67. Osler W. Gout. The principles and practice of medicine. 2nd ed. New York: Appleton; 1893. P. 287-95.
68. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum*. 1998;41:778-99. doi: 10.1002/1529-0131(199805)41:5<778::AID-ART4>3.0.CO;2-V
69. Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS, et al. Epidemiology of gout: is the incidence rising? *J Rheumatol*. 2002;29:2403-6.
70. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:899-906.
71. Perheentupa J, Raivio K. Fructose-induced hyperuricaemia. *Lancet*. 1967;2(7515):528-31. doi: 10.1016/S0140-6736(67)90494-1
72. Raivio KO, Becker A, Meyer LJ, et al. Stimulation of human purine synthesis de novo by fructose infusion. *Metabolism*. 1975;24:861-9. doi: 10.1016/0026-0495(75)90133-X

73. Fox IH, Palella TD, Kelley WN. Hyperuricemia: a marker for cell energy crisis. *N Engl J Med*. 1987;317(2):111-2. doi: 10.1056/NEJM198707093170209
74. Wu T, Giovannucci E, Pischon T, et al. Fructose, glycemic load, and quantity and quality of carbohydrate in relation to plasma C-peptide concentrations in US women. *Am J Clin Nutr*. 2004 Oct;80(4):1043-9.
75. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *Brit Med J*. 2008;336:309-12. doi: 10.1136/bmj.39449.819271.BE
76. Choi HK, Willett W, Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA*. 2010;304(20):2270-8. doi: 10.1001/jama.2010.1638
77. Biernatkaluza EK, Schlesinger N. Lemon juice reduces serum uric acid level via alkalization of urine in gouty and hyperuricemic patients – a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:774. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5147
78. Sanchez-Moreno C, Cano MP, de Ancos B, et al. High-pressurized orange juice consumption affects plasma vitamin C, antioxidant status and inflammatory markers in healthy humans. *J Nutr*. 2003;133:2204-9.
79. Odvina CV. Comparative value of orange juice versus lemonade in reducing stone-forming risk. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:1269-74. doi: 10.2215/CJN.00800306
80. Stein HB, Hasan A, Fox IH. Ascorbic acid-induced uricosuria. A consequence of megavitamin therapy. *Ann Intern Med*. 1976;84:385-8. doi: 10.7326/0003-4819-84-4-385
81. Huang HY, Appel LJ, Choi MJ, et al. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1843-7. doi: 10.1002/art.21105
82. Choi HK, Gao X, Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):502-7. doi: 10.1001/archinternmed.2008.606
83. Juraschek SP, Miller ER III, Gelber AC. Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:1295-306. doi: 10.1002/acr.20519
84. Stamp LK, Zhu X, Dalbeth N, et al. Serum urate as a soluble biomarker in chronic gout – evidence that serum urate fulfils the OMERACT validation criteria for soluble biomarkers. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40:483-500. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.09.003
85. Stamp LK, O'Donnell JL, Frampton C, et al. Clinically Insignificant Effect of Supplemental Vitamin C on Serum Urate in Patients With Gout A Pilot Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65(6):1636-42. doi: 10.1002/art.37925
86. Jacob RA, Spinozzi GM, Simon VA, et al. Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women. *J Nutr*. 2003;133:1826-9.
87. Haidari F, Mohammad SM, Keshavarz S, Rashidi M. Inhibitory effects of tart cherry (*Prunus cerasus*) juice on xanthine oxidoreductase activity and its hypouricemic and antioxidant effects on rats. *Mal J Nutr*. 2009;15:53-64.
88. Traustadottir T, Davies SS, Stock AA, et al. Tart cherry juice decreases oxidative stress in healthy older men and women. *J Nutr*. 2009;139:1896-900. doi: 10.3945/jn.109.111716
89. Kelley DS, Rasooly R, Jacob RA, et al. Consumption of Bing sweet cherries lowers circulating concentrations of inflammation markers in healthy men and women. *J Nutr*. 2006;136(4):981-6.
90. Bondesen BA, Mills ST, Kegley KM, Pavlath GK. The COX-2 pathway is essential during early stages of skeletal muscle regeneration. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;287:C475-C483. doi: 10.1152/ajpcell.00088.2004
91. Howatson G, McHugh MP, Hill JA, et al. Influence of tart cherry juice on indices of recovery following marathon running. *Scand J Med Sci Sports*. 2010;20:843-52. doi: 10.1111/j.1600-0838.2009.01005.x
92. Blau LW. Cherry diet control for gout and arthritis. *Tex Rep Biol Med*. 1950;8:309-11.
93. Zhang Y, Neogi T, Chen C, et al. Cherry consumption and the risk of recurrent gout attacks. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12):4004-11. doi: 10.1002/art.34677
94. Juraschek SP, McAdams-Demarco M, Gelber AC, et al. Effects of Lowering Glycemic Index of Dietary Carbohydrate on Plasma Uric Acid Levels: The OmniCarb Randomized Clinical Trial. *Arthritis Rheum*. 2016 May;68(5):1281-9. doi: 10.1002/art.39527
95. Kiyohara C, Kono S, Honjo S, et al. Inverse association between coffee drinking and serum uric acid concentrations in middle-aged Japanese males. *Br J Nutr*. 1999;82:125-30.
96. Choi HK, Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2007;57(5):816-21. doi: 10.1002/art.22762
97. Pham NM, Yoshida D, Morita M, et al. The relation of coffee consumption to serum uric acid in Japanese men and women aged 49–76 years. *J Nutr Metab*. 2010. doi: 10.1155/2010/930757
98. Choi HK, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(4):922-7. doi: 10.3945/ajcn.2010.29565. Epub 2010 Aug 25.
99. Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):2049-55. doi: 10.1002/art.22712
100. Wu T, Willett WC, Hankinson SE, Giovannucci E. Caffeinated coffee, decaffeinated coffee, and caffeine in relation to plasma C-peptide levels, a marker of insulin secretion, in U.S. women. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1390-6. doi: 10.2337/diacare.28.6.1390
101. Van Dijk AE, Olthof MR, Meeuse JC, et al. Acute effects of decaffeinated coffee and the major coffee components chlorogenic acid and trigonelline on glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1023-5. doi: 10.2337/dc09-0207
102. Kiyohara C, Kono S, Honjo S, et al. Inverse association between coffee drinking and serum uric acid concentrations in middle-aged Japanese males. *Brit J Nutr*. 1999;82(2):125-30.
103. Hsu YC, Lee PH, Lei CC, et al. Analgesic use, parents' clan, and coffee intake are three independent risk factors of chronic kidney disease in middle and elderly-aged population: a community-based study. *Ren Fail*. 2014;36(3):361-6.
104. Tong L. Chinese tea a culture history and drinking guide. 2nd ed. Beijing: China Intercontinental Press; 2010.
105. Henning SM, Niu Y, Liu Y, et al. Bioavailability and antioxidant effect of epigallocatechin gallate administered in purified form versus as green tea extract in healthy individuals. *J Nutr Biochem*. 2005;16(10):610-6. doi: 10.1016/j.jnutbio.2005.03.003
106. Teng GG, Tan CS, Santosa A, et al. Serum urate levels and consumption of common beverages and alcohol among Chinese in Singapore. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(9):1432-40. doi: 10.1002/acr.21999
107. Aucamp J, Gaspar A, Hara Y, Apostolides Z. Inhibition of xanthine oxidase by catechins from tea (*Camellia sinensis*). *Anticancer Res*. 1997;17(6D):4381-5.
108. Jatuworapruk K, Srichairatanakool S, Ounjaijean S, et al. Effects of green tea extract on serum uric acid and urate clearance in healthy individuals. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(6):310-3. doi: 10.1097/RHU.0000000000000148
109. Chen G, Tan ML, Li KK, et al. Green tea polyphenols decreases uric acid level through xanthine oxidase and renal urate transporters in hyperuricemic mice. *J Ethnopharmacol*. 2015;175:14-20. doi: 10.1016/j.jep.2015.08.043
110. Butt MS, Imran A, Sharif MK, et al. Black tea polyphenols: a mechanistic treatise. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(8):1002-11. doi: 10.1080/10408398.2011.623198
111. Bahorun T, Luximon-Ramma A, Gunness TK, et al. Black tea reduces uric acid and C-reactive protein levels in humans susceptible to cardiovascular diseases. *Toxicology*. 2010;278(1):68-74. doi: 10.1016/j.tox.2009.11.024
112. Sun CL, Yuan JM, Koh WP, Yu MC. Green tea, black tea and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Carcinogenesis*. 2006;27(7):1310-5. doi: 10.1093/carcin/bgi276
113. Juraschek SP, Gelber AC, Choi HK, et al. Effects of the Dietary Approaches To Stop Hypertension (DASH) Diet and Sodium Intake on Serum Uric Acid. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Aug 14. doi: 10.1002/art.39813 [Epub ahead of print].



Обзор

Модифицируемые факторы питания при гиперурикемии и подагре

Георгинова О.А.¹ • Асташкевич П.Н.¹ • Краснова Т.Н.¹

Георгинова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины; врач-терапевт, врач-ревматолог отдела внутренних болезней Медицинского научно-образовательного центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7542-8189>
✉ 119192, г. Москва, Ломоносовский пр-т, 27–1, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 932 88 13. E-mail: olga.georginova@gmail.com

Асташкевич Полина Николаевна – студентка 5-го курса факультета фундаментальной медицины¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4010-0386>. E-mail: mrspolly11@gmail.com

Краснова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней факультета фундаментальной медицины; вед. науч. сотр. отдела внутренних болезней Медицинского научно-образовательного центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-1076>. E-mail: krasnovamgu@yandex.ru

Мочевая кислота – независимый фактор риска социально значимых болезней, таких как хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек. В обзоре обобщены современные данные о вкладе питания как предположительного модифицируемого фактора в развитие гиперурикемии и подагры. Описаны биохимические механизмы, лежащие в основе гиперурикемии. Представлены данные о влиянии избыточного потребления фруктозы, пуринов, различных типов алкогольных напитков на риск возникновения подагры. Продemonстрировано положительное влияние добавок витамина С, кофе, вишневого сока, отдельных химических элементов (магний, цинк, медь) на концентрацию мочевой кислоты. Показан вклад употребления молочных продуктов с низким содержанием жира, полифенолов, пищевых волокон, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в частоту развития гиперурикемии. Приведенные в обзоре сведения могут быть использованы в клинической практике при составлении индивидуального рациона питания с целью нормализации

уровня мочевой кислоты, что позволит минимизировать назначение препаратов, влияющих на синтез мочевой кислоты, и замедлить прогрессирование хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, подагра, диета, фруктоза, пурины, вишня, витамин С, алкоголь, кофе, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, пищевые волокна, магний, цинк, медь, молочные продукты

Для цитирования: Георгинова ОА, Асташкевич ПН, Краснова ТН. Модифицируемые факторы питания при гиперурикемии и подагре. Альманах клинической медицины. 2022;50(4):264–273. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-028.

Поступила 21.07.2022; доработана 19.08.2022; принята к публикации 05.09.2022; опубликована онлайн 14.09.2022

Гиперурикемией (ГУ) называют повышенный уровень мочевой кислоты (МК) в крови. Согласно последним эпидемиологическим данным, распространенность этого состояния среди взрослого населения постепенно увеличивается, варьируя в Европе и Америке от 0,68 до 3,9%, а в некоторых частях Китая – от 6,4 до 21,04% [1]. ГУ повышает риск развития подагры, хронической болезни почек, сердечно-сосудистых осложнений, ожирения и сахарного диабета 2-го типа [2, 3]. Будучи конечным продуктом пуринового обмена, МК вырабатывается в печени и выводится через почки и кишечник. У большинства млекопитающих она окисляется до растворимого в воде аллантиина под действием оксидазы МК. У человека данный фермент отсутствует, следовательно, МК в аллантиин преобразоваться не может [4]. Чрезмерная продукция

или пониженная экскреция МК увеличивают концентрацию уратов в сыворотке. Около трети ежедневной пуриновой нагрузки человека приходится на потребляемую пищу, две трети генерируются эндогенно [5]. Соответственно, на концентрацию МК в сыворотке могут влиять как модифицируемые, так и немодифицируемые факторы. Выявление поддающихся изменению факторов питания при ГУ или подагре – важный шаг в профилактике и лечении этих состояний. Ранее проведенные исследования показали, что продукты, богатые пуринами (мясо, морепродукты), и алкоголь могут играть ключевую роль в развитии ГУ [6]. Употребление молочных продуктов и пищевых источников витамина С было связано с низким риском развития данного состояния [7].

В настоящем обзоре мы обобщили имеющиеся на данный момент сведения о влиянии



различных продуктов на уровень МК. Поиск литературы осуществлялся по ключевым словам “uric acid” (мочевая кислота), “hyperuricemia” (гиперурикемия), “gout” (подагра), “fructose” (фруктоза), “purines” (пурины), “vitamin C” (витамин С), “fruit components” (состав фруктов), “alcohol” (алкоголь), “coffee” (кофе), “dairy produce” (молочные продукты) в базе данных PubMed и в списках литературы оригинальных обзоров и статей. Временной диапазон поиска ограничен не был. Рассматривались только полнотекстовые публикации на английском языке.

Фруктоза (употребление сахара, сладких безалкогольных напитков, фруктовых соков)

Фруктоза – один из наиболее известных заменителей сахара, ее добавляют в газированные напитки, соки, десерты, конфеты, печенье, джемы, конфитюры, мармелад и желе. Этот углевод содержится в меде, плодах фруктов и ягод; именно из этого сырья фруктозу получают в промышленном количестве [7]. Систематический обзор и метаанализ, основанный на пяти поперечных исследованиях, выявил существенную корреляцию между потреблением сахаросодержащих напитков и повышением уровня МК в крови [8]. Другой систематический обзор трех проспективных когортных исследований (154 289 участников) показал неблагоприятную связь приема сахаросодержащих напитков и фруктового сока

с риском подагры (фруктовый сок: относительный риск (ОР) 1,77, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,20–2,61; сахаросодержащие напитки: ОР 2,08, 95% ДИ 1,40–3,08), тогда как с потреблением фруктов никакой корреляции установлено не было (ОР 0,85, 95% ДИ 0,63–1,14) [9].

Фрукты имеют большое значение в здоровом питании. Они содержат фруктозу и небольшое количество пуринов, а продуктом их метаболизма является МК [10]. Следовательно, теоретически употребление фруктов должно увеличивать концентрацию МК в сыворотке крови. F. Zou и соавт. считают, что прием фруктов пациентами с ГУ безопасен и необходим для уменьшения концентрации МК. Механизм их уратснижающего действия связан с компенсацией отрицательного влияния фруктозы и пуринов входящими в состав фруктов полифенолами, витамином С, пищевыми волокнами и минералами. Наиболее полезно для снижения уровня МК употребление персиков, груш, яблок, лимонов, апельсинов и клубники [11].

Механизм влияния фруктозы на концентрацию мочевой кислоты

Фруктоза всасывается в клетки кишечника с помощью транспортера глюкозы 5 (GLUT5) через щеточную кайму тонкой кишки и транспортируется из клеток кишечника в системный кровоток транспортером глюкозы 2 (GLUT2), расположенным на базолатеральной мембране (рис. 1).

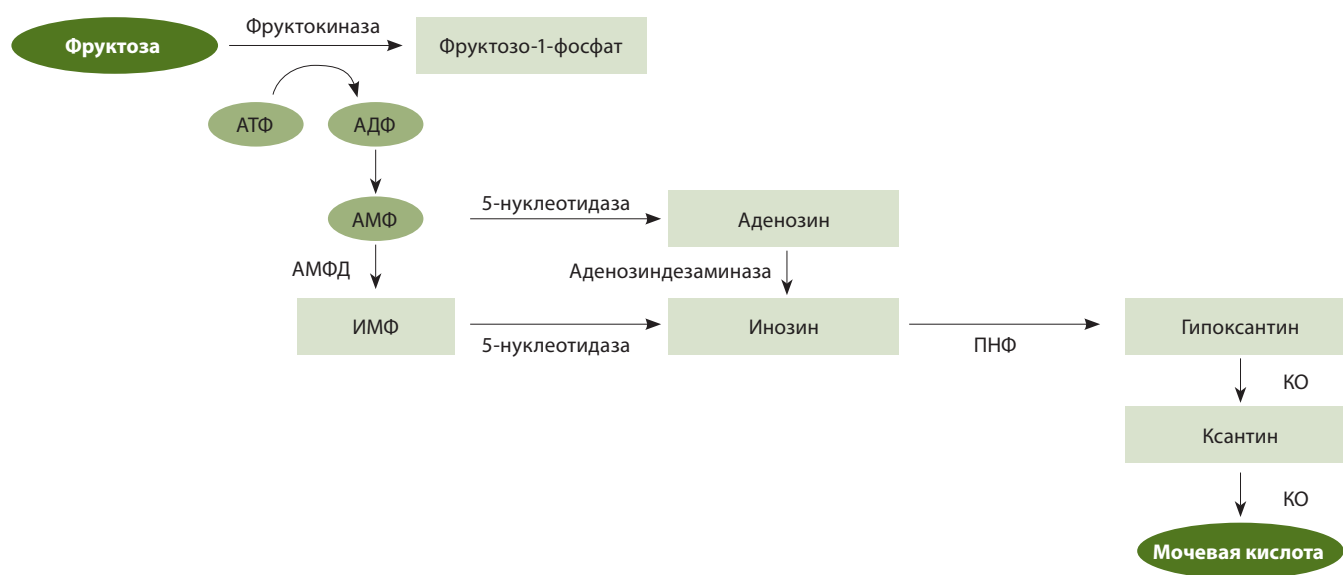


Рис. 1. Механизм продукции мочевой кислоты, индуцированной фруктозой (модифицировано из [11]); АДФ – аденозиндифосфат, АМФ – аденозинмонофосфат, АМФД – аденозинмонофосфат-дезаминаза, АТФ – аденозинтрифосфат, ИМФ – инозинмонофосфат, КО – ксантиноксидаза, ПНФ – пуриновая нуклеозидфосфорилиза

Печень – основное место метаболизма фруктозы, поступившей в кровеносную систему. Более 50% поступившей фруктозы участвует в образовании МК (см. рис. 1). Кроме того, фруктоза стимулирует синтез МК из предшественников аминокислот, таких как глицин. Длительный прием фруктозы может подавлять выведение МК почками и подвздошной кишкой, повышая концентрацию уратов в сыворотке [10].

Вишня

Согласно последним данным, употребление вишни значительно улучшает состояние людей, подверженных ГУ и подагре. Систематический обзор шести исследований выявил положительную корреляцию между потреблением вишневого сока и снижением концентрации МК в сыворотке крови [12].

Механизм влияния вишни на уровень МК связывают с ее противовоспалительными свойствами. Ключевые ферменты, участвующие в воспалении (например, циклооксигеназа 1 и 2), ингибируются антоцианином, входящим в состав экстракта вишни, снижающим уровень различных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6 и IL-17) в пораженных суставах. Предполагается, что вишня может уменьшать образование провоспалительных веществ – оксида азота, С-реактивного белка, циркулирующих Т-клеток, цитокина RANTES [13], тем самым снижая выраженность признаков подагрического артрита.

Пурины (мясо животных и рыбы, печень, молоко)

МК является конечным продуктом метаболизма пуринов. Большая часть – 70% – пуринов

образуется в результате эндогенного метаболизма, а остальные 30% поступают с пищей [14].

К. Kaneko и соавт. определили общее содержание пуринов и четырех отдельных пуриновых оснований в 270 продуктах питания, рассчитали отношение аденина, гуанина или гипоксантина к общему количеству пуринов в этих продуктах [15]. Выяснилось, что в отношении нутритивной терапии ГУ необходимо учитывать два важных момента. Первый – общее количество пуринов в пище, второй – конкретные типы включенных в них пуриновых оснований. Употребление продуктов, содержащих более 200 мг/100 г пуринов, особенно с высоким содержанием гипоксантина, сопровождается высоким риском развития ГУ. В эту группу входит мясо животных и рыбы. Поскольку печень и молоко также содержат большое количество пуринов, чрезмерное употребление этих продуктов нежелательно, даже если пурины в основном состоят из аденина и гуанина. Настоятельно рекомендуется активное потребление продуктов с низким содержанием пуринов (50 мг/100 г): молочных продуктов, злаков, бобов, овощей, грибов и соевых продуктов [15]. Механизм метаболизма пуринов до мочевой кислоты отображен на рис. 2.

Витамин С

Наиболее важными в поддержании гомеостаза признаны антиоксидантная и кофакторная функции витамина С. Плазма без аскорбата чрезвычайно уязвима к окислительному стрессу и подвержена перекисному повреждению липидов. Неспособность эндогенного продуцирования витамина С у людей в результате эволюционных

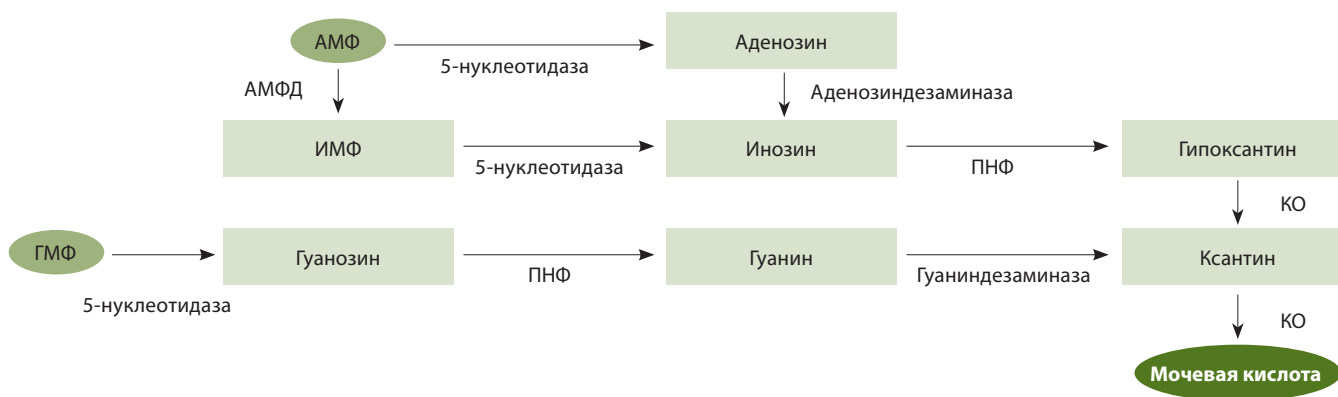


Рис. 2. Механизм продукции мочевой кислоты в процессе метаболизма пуринов (модифицировано из [11]); АМФ – аденозинмонофосфат, АМФД – аденозинмонофосфат-дезаминаза, ГМФ – гуанозинмонофосфат, ИМФ – инозинмонофосфат, КО – ксантиноксидаза, ПНФ – пуриновая нуклеозидфосфорилаза

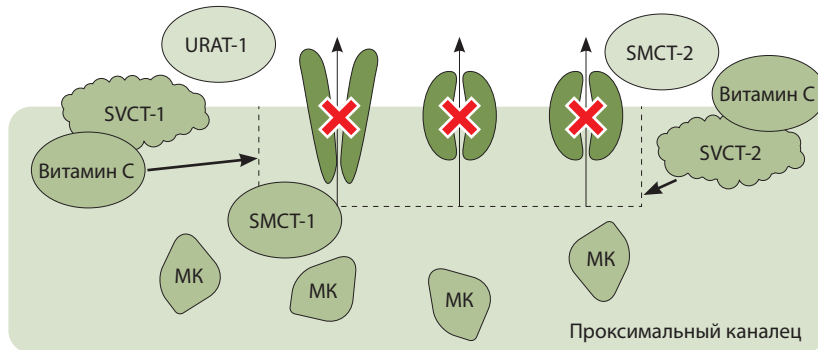


Рис. 3. Роль витамина С в транспорте мочевой кислоты в проксимальных почечных канальцах (модифицировано из [19]); SMCT-1/SMCT-2 (sodium-coupled monocarboxylate transporters) – натрий-связанный монокарбоксилатный транспортер 1-го и 2-го типа, SVCT-1/SVCT-2 (sodium-ascorbate co-transporters) – котранспортер аскорбата натрия 1-го и 2-го типа, URAT-1 (urate transporter-1) – уратный анионообменник, МК – мочевая кислота

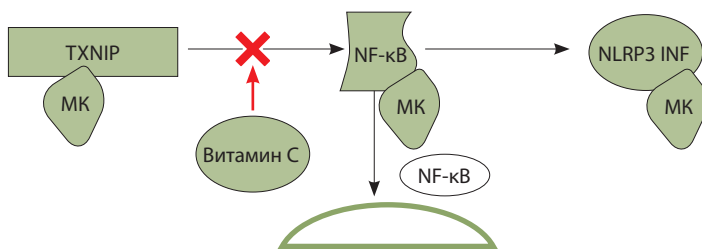


Рис. 4. Роль витамина С в регуляции воспалительного процесса (модифицировано из [19]); NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) – ядерный фактор κB, NLRP3 INF (NLR family, pyrin domain containing 3 inflammasome) – NLRP3-инфламмосома, TXNIP (thioredoxin-interacting protein) – тиоредоксин-взаимодействующий белок, МК – мочевая кислота

мутаций в гене L-гулонолактонооксидазы приводит к необходимости экзогенных добавок. Несмотря на пагубное влияние ГУ на многие системы организма, МК обладает высокими антиоксидантными свойствами. Некоторые исследования предполагают, что потеря активности гена уриказы у людей могла быть эволюционной адаптацией, которая противодействует дефициту витамина С за счет повышения уровня МК в сыворотке [16].

В большом рандомизированном исследовании C.J. Korybelski и соавт. с участием 106 147 здоровых людей подтверждена связь высокого уровня витамина С в плазме и низкого уровня уратов в плазме, при этом причинно-следственной генетической связи данной корреляции обнаружено не было. Вариант гена *SLC23A1*, способствующий пожизненному высокому уровню витамина С в плазме, не был связан с уровнями уратов в плазме или с риском ГУ [17]. В метаанализе 13 рандомизированных клинических исследований

с общим числом 556 участников, получавших витамин С в средней дозе 500 мг/сут в течение 30 дней, было установлено: добавление витамина С снижает концентрацию МК в сыворотке на $-0,35$ мг/дл ($p=0,032$) [18].

В настоящее время известно три механизма действия витамина С, при помощи которых реализуется его влияние на концентрацию МК в сыворотке. Первый – подавление реабсорбции МК в почках (рис. 3). Молекулярный механизм включает участие уратного анионообменника URAT-1 (кодируемого *SLC22A12*, ответственным за 50% реабсорбции) и двух натрий-зависимых анионных котранспортеров семейства генов *SLC5* (*SLC5A8/SMCT1*, *SLC5A12/SMCT2*) в проксимальных канальцах [20]. Второй механизм – увеличение скорости клубочковой фильтрации за счет уменьшения ишемии микрососудов клубочков и расширения афферентных артериол [21]. Третий механизм – уменьшение повреждения клеток свободными радикалами (антиоксидантная функция витамина С), что приводит к снижению выработки МК [18].

Изучение патогенетического механизма воспаления, вызванного МК, проиллюстрировало роль тиоредоксин-взаимодействующего белка (TXNIP) в передаче сигналов ядерного фактора-κB (NF-κB) и его взаимодействия с NOD-подобным рецепторным белком 3 (NLRP3), приводящего к активации инфламмосомы NLRP3. Белок TXNIP и воспаление, вызванное уратами, могут успешно подавляться витамином С в качестве антиоксиданта [22] (рис. 4).

Молочные продукты

Молочные продукты, особенно молоко с низким содержанием жира, характеризуются защитным действием от повышения уровня МК [23].

Большое 12-летнее проспективное исследование с участием более 47 000 мужчин показало, что заболеваемость подагрой снижалась с увеличением потребления молочных продуктов. ОР, рассчитанный методом множественной регрессии, среди мужчин, выпивающих 2 или более стаканов (240 мл) обезжиренного молока в день, составлял 0,54 (95% ДИ 0,40–0,73) по сравнению с мужчинами, употребляющими менее 1 стакана обезжиренного молока в месяц. Потребление жирных молочных продуктов не влияло на риск подагры (ОР 0,99) [24]. Аналогичный анализ данных 92 224 женщин, наблюдаемых в течение 24 лет в рамках исследования здоровья медсестер, показал сильную обратную связь между потреблением молочных продуктов, особенно



с низким содержанием жира, и заболеваемостью подагрой [25]. Так, ОР, рассчитанный методом многофакторного анализа, в случае дополнительной ежедневной порции составлял 0,84 (95% ДИ 0,75–0,94) для общего потребления молочных продуктов, 0,80 (95% ДИ 0,69–0,93) для потребления обезжиренных молочных продуктов и всего 0,95 (95% ДИ 0,83–1,10) – для продуктов с высоким содержанием жира [24]. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения входящих в состав молока компонентов, имеющих защитное действие от повышения уровня МК, а также механизмов этого эффекта.

Еще в 1995 г. было показано, что употребление молочных белков (казеина и лактальбумина) снижает уровень МК в сыворотке у здоровых людей вследствие урикозурического эффекта этих белков [26]. В экспериментальных моделях острой подагры установлено, что некоторые молочные фракции, особенно гликомакропептид и экстракт молочного жира G600, обладают противовоспалительными свойствами. Предположительно, эти свойства могут способствовать снижению риска подагры за счет ингибирования воспалительной реакции на кристаллы моновалентной соли МК в суставах [27].

Поскольку молочные продукты – основной источник кальция, была высказана гипотеза о его возможной роли в снижении уровня уратов. Однако в 2-летнем рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании у 323 здоровых мужчин прием добавок цитрата кальция не привел к разнице в концентрациях уратов в сыворотке через 3 или 24 месяца [28]. Таким образом, снижение уровня МК благодаря употреблению обезжиренных молочных продуктов не связано с кальцием.

Алкоголь

Употребление алкоголя с древних времен считают важным фактором риска возникновения подагры. Несмотря на это, данные о связи конкретных типов алкоголя с ГУ неоднозначны.

Проспективное исследование 47 150 мужчин без диагноза подагры в анамнезе показало, что употребление алкоголя напрямую связано с повышенным риском подагры, существенно варьирующим от типа алкогольного напитка [29]. Так, наибольший риск по сравнению с другими спиртными напитками представляет пиво, а умеренное употребление вина риск подагры не увеличивает. Употребление стандартной порции пива (355 мл в день) увеличивало риск подагры более чем вдвое по сравнению с порцией крепких спиртных

напитков (44 мл в день) – 49 и 15% соответственно; содержание алкоголя в порции пива было несколько меньше, чем в крепких спиртных напитках (12,8 против 14,0 г). Употребление 2 и более стаканов вина в день не было связано с повышенным риском развития подагры (содержание алкоголя 11,0 г), причина полученного результата осталась неясной [29]. Авторы исследования связывали полученный результат с ведением респондентами, употребляющими вино, более здорового образа жизни (преобладание в рационе питания растительных продуктов, употребление более здоровой пищи) по сравнению с пациентами, выпивающими пиво или крепкие спиртные напитки. Результаты исследования говорят о важном и неравнозначном влиянии безалкогольных компонентов, входящих в состав обсуждаемых алкогольных напитков, на риск возникновения подагры. Вероятно, это обусловлено разным содержанием пуринов в таких напитках: так, пиво является единственным алкогольным напитком, имеющим высокое содержание пурина с преобладанием гуанозина [29].

В исследовании 724 участников с подагрой (78% мужчин, средний возраст 54 года) показано, что прием алкоголя даже в умеренных количествах увеличивает риск повторных приступов подагры вскоре после употребления [30]. Все виды алкогольных напитков, будь то вино, пиво или спиртные напитки, в той или иной степени связаны с повышенным риском повторных приступов подагры. Это позволяет предположить, что факторы риска рецидива подагры могут отличаться от факторов риска возникновения подагры у людей, ранее не страдавших этим заболеванием.

Прием этанола может увеличить уровень уратов в сыворотке крови вследствие как уменьшения экскреции уратов, так и увеличения их выработки. Снижение почечной экскреции уратов происходит в результате преобразования алкоголя в МК, что уменьшает выведение МК почками за счет конкурентного ингибирования секреции МК проксимальными канальцами. Кроме того, введение этанола увеличивает выработку МК, так как возрастает разложение аденозинтрифосфата до аденозинмонофосфата, предшественника МК [31] (рис. 5).

Кофе, кофеин и чай

Имеющиеся научные данные подтверждают защитный эффект кофе в плане развития подагры. Установлено, что длительное употребление кофе связано с низким риском повышения уровня МК. Если человек выпивает 4–5 чашек кофе в день,

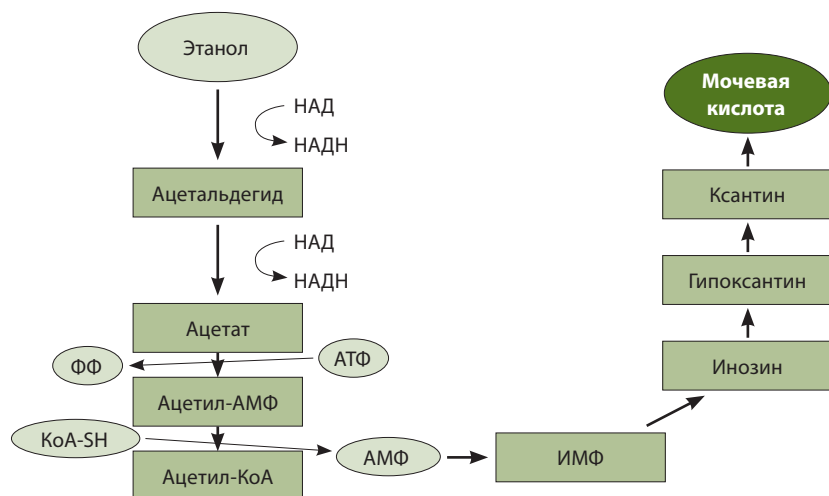


Рис. 5. Механизм влияния этанола на уровень мочевой кислоты (модифицировано из [31]); КоА-SH – кофермент А, АМФ – аденозинмонофосфат, АТФ – аденозинтрифосфат, Ацетил-АМФ – фосфорорганический оксоанион, полученный депротонированием фосфата, Ацетил-КоА – ацетил-кофермент А, ИМФ – инозинмонофосфат, НАД – никотинамидадениндинуклеотид, НАДН – восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотида, ФФ – дефосфорилиция

риск подагры уменьшается на 40%, а если больше 6 чашек в день – то на 59%. Была обнаружена умеренная обратная связь с потреблением кофе без кофеина [32].

Кофеин (1,3,7-триметилксантин) представляет собой метилксантин и, как показано на животной модели, является конкурентным ингибитором ксантиноксидазы [33], что и объясняет защитное действие кофеина. Выявлена обратная связь между употреблением кофе без кофеина и уровнем МК. По всей видимости, снижению риска развития подагры способствует не только кофеин, но и другие компоненты кофе. Данный вывод согласуется с фактом отсутствия связи между уровнем МК и потреблением кофеина или чая, являющегося также основным источником кофеина. В японском перекрестном исследовании [34] и Третьем национальном исследовании здоровья и питания (Канада) [35] было доказано, что потребление именно кофе, но не чая, обратно пропорционально уровню МК в сыворотке крови. Результаты метаанализа 9 исследований, опубликованных в период с 1999 по 2014 г., в которых в общей сложности приняли участие 175 310 человек, также показали, что употребление кофе способствует снижению уровня МК: употребление 1 чашки кофе в день или более сопровождалось значительным снижением риска подагры для представителей обоих полов. Однако у женщин по сравнению с мужчинами уровень МК в сыворотке был изначально существенно ниже, что, вероятно, связано

с разницей в уровнях эстрогена. Исходные более низкие значения уровня МК у женщин могут означать, что им необходимо большее количество кофе для снижения концентрации уратов [36].

Механизм, с помощью которого кофе снижает уровень МК в сыворотке крови, пока не объяснен. Причина тому – сложный состав напитка, содержащего более 1000 соединений. Хлорогеновая кислота, являющаяся основным полифенолом кофе, оказывает ингибирующее действие на ксантиноксидазу [37]. По всей видимости, схожим образом действуют и другие полифенолы, содержащиеся в этом напитке.

Полифенолы

Полифенолы – наиболее распространенные функциональные биологически активные компоненты растительного происхождения. Как показали многочисленные эксперименты, полифенолы, присутствующие в овощах, фруктах, злаках, орехах, бобовых, семенах, специях и травах, способствуют снижению уровня МК [38]. Однако следует учитывать ограничения этих исследований. В большинстве из них использовались сырые экстракты растений без определения биологически активных соединений. В основном эти эксперименты проводились *in vitro*, комплексных исследований на животных моделях не было.

Полифенолы влияют на концентрацию МК в сыворотке путем ингибирования ксантиноксидазы, уменьшения реабсорбции МК и улучшения выведения уратов [11].

Макро- и микроэлементы

Магний

Магний важен для ряда метаболических процессов, поскольку связан с множеством ферментов, контролирующих метаболизм углеводов, жиров, белков и электролитов. До 300 ферментов в живых клетках прямо или косвенно зависят от магния. Магний является компонентом хлорофилла, поэтому зеленые листовые овощи – важный источник данного элемента. Бобовые, фрукты, орехи, семена и цельнозерновые продукты также богаты магнием [39].

Первое поперечное исследование на большой выборке (2904 человека) выявило обратную связь между уровнем магния в сыворотке и ГУ у мужчин, но не у женщин [40]. У женщин, находящихся в менопаузе и постменопаузе, наблюдался высокий уровень магния в связи с более низкими уровнями эстрогенов, что оказывало урикозурический эффект. Отрицательная корреляция уровня магния в сыворотке с концентрацией МК



подтверждена в дополнительном анализе, посвященном выявлению новых случаев ГУ среди больных артериальной гипертензией в Китайском исследовании первичной профилактики инсульта (China Stroke Primary Prevention Trial, CSPPT), однако различий по параметру пола установлено не было [41]. Отрицательная связь между уровнем магния и ГУ без половых различий была подтверждена также в одном из крупнейших популяционных исследований, проведенных в США [42]. Таким образом, недостаточное потребление магния приводит к риску ГУ.

Несколько поперечных исследований показали наличие корреляции между низким потреблением магния и высоким уровнем С-реактивного белка [43]. Выявлена положительная корреляционная связь между ГУ и фактором некроза опухоли- α , IL-6 и С-реактивным белком, что позволяет говорить о роли МК в воспалительном ответе [44]. Вероятно, через этот воспалительный механизм реализуется влияние низкого уровня магния на ГУ, но эта гипотеза нуждается в уточнении.

Цинк

Цинк – микроэлемент, участвующий в регуляции продукции воспалительных цитокинов, контроле окислительного стресса и регуляции иммунных ответов. МК, выступающая основным антиоксидантом в плазме крови человека или прооксидантом внутри клетки, может быть связана с цинком, способным замедлять окислительный процесс [45]. Цинк присутствует в морепродуктах, красном мясе и птице, цельнозерновых и молочных продуктах, печеных бобах, нуте и орехах.

Все больше данных указывает на связь уровней цинка и МК в сыворотке. Исследование с участием 5168 здоровых людей показало, что распространенность ГУ у мужчин без гипертонии и диабета отрицательно коррелировала с потреблением цинка, однако у женщин корреляции между потреблением цинка с пищей и ГУ не наблюдалось [46]. В крупном популяционном исследовании (24 975 участников) была установлена отрицательная корреляция между потреблением цинка и концентрацией МК в сыворотке среди взрослых американцев обоего пола [47].

Возможно, влияние цинка на концентрацию МК обусловлено его антиоксидантной активностью. Цинк увеличивает активность антиоксидантных белков, молекул и ферментов (глутатион и супероксиддисмутаза), снижает активность индуцибельной нитриоксидсинтазы и никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы, а также производство активных форм кислорода.

Напротив, дефицит цинка может снизить абсорбцию меди и уменьшить ингибирование ксантиноксидазы и ксантиндегидрогеназы [48].

Медь

К продуктам с высоким содержанием меди относятся морепродукты, грибы, тофу, семена кунжута, кешью, нут, темный шоколад и авокадо. Медь ингибирует активность ксантиноксидазы и ксантиндегидрогеназы, тем самым уменьшая окисление пурина до МК и снижая концентрацию уратов в сыворотке крови [48].

Пищевые волокна

Пищевые волокна представляют собой полисахариды, играющие важную роль в сбалансированном питании. По растворимости в воде пищевые волокна можно разделить на растворимые (содержатся во фруктах и овощах) и нерастворимые (содержатся в злаках и цельнозерновых продуктах). Нерастворимые пищевые волокна замедляют скорость всасывания в тонкой кишке, способствуют перистальтике кишечника, предотвращают скачок концентрации глюкозы в крови и снижают концентрацию холестерина в плазме. Растворимые пищевые волокна регулируют кишечную флору и предотвращают метаболический синдром. Пищевые волокна имеют большое значение в профилактике и лечении гипертонической болезни, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения [49].

Поперечное исследование среди 9384 взрослых субъектов без диабета, рака и/или сердечных заболеваний выявило наличие обратной корреляции между потреблением пищевых волокон и ГУ [50]. Исследование среди взрослого населения США (12 869 участников) также установило связь высокого потребления пищевых волокон с низкой частотой развития ГУ [51]. В данном исследовании дополнительно изучали связь между потреблением зерновых, фруктовых, овощных волокон и риском ГУ. Оказалось, что потребление зерновых волокон коррелировало со снижением риска ГУ у мужчин, в то время как значимой связи между ГУ и потреблением пищевых волокон из фруктов и овощей не наблюдалось. Объяснения различий в потреблении зерновых волокон при ГУ между мужчинами и женщинами авторы не предложили. Значимой корреляции между потреблением фруктовых волокон и ГУ отмечено не было, и это может быть частично вызвано низкой долей потребления пищевых волокон из фруктов [51]. Другая гипотеза предполагает, что фруктоза, содержащаяся во фруктах, противодействует защитному эффекту клетчатки во фруктах [20].



Вязкость и объем пищевых волокон препятствуют абсорбции пуринов пищеварительной системой, а также задерживают процесс переваривания фруктозы, в результате чего она полностью метаболизируется ферментами печени [11].

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты

Считается, что омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) обладают противовоспалительными свойствами. Они ингибируют сборку инфламасом NALP-3 и хемотаксис нейтрофилов среди других факторов, вызывающих воспалительную реакцию на кристаллы МК. Данные *in vitro* также подтверждают способность омега-3-ПНЖК действовать как ингибиторы URAT1. Имеются ограниченные данные о влиянии омега-3-ПНЖК на ураты сыворотки. Небольшое рандомизированное контролируемое исследование с участием 30 молодых здоровых взрослых людей показало, что ежедневное потребление рыбьего жира (2 г) в течение 4 и 8 недель привело к значительному снижению уровня МК [52].

Заключение

В данном обзоре было рассмотрено влияние различных продуктов на уровень МК в сыворотке крови. Поскольку МК представляет собой метаболит фруктозы и пурина, избыточное потребление продуктов, содержащих данные вещества, может повышать

риск ГУ. Добавки витамина С могут быть полезны в снижении уровня МК, однако в настоящее время отсутствуют точные данные относительно диапазона доз и долгосрочных рекомендаций по безопасности. Потребление молочных продуктов с низким содержанием жира может уменьшить риск развития ГУ. Умеренное потребление кофе может быть рекомендовано для первичной профилактики ГУ и подагры. Употребление алкоголя, напротив, напрямую связано с повышенным риском подагры. Этот риск существенно варьируется в зависимости от типа алкогольного напитка: самый высокий риск связан с употреблением пива, несколько ниже – крепких спиртных напитков, а умеренное употребление вина не увеличивает риск ГУ. Макро- и микроэлементы (магний, цинк, медь) снижают концентрацию МК в сыворотке. Полифенолы могут снижать уровень уратов вследствие ингибирования ксантиноксидазы, уменьшения реабсорбции и улучшения выведения МК. Пищевые волокна могут замедлять скорость реабсорбции МК и способствовать ее выведению. Пациенты с подагрой, регулярно употребляющие вишневый сок, сообщали о меньшем количестве обострений заболевания. Существуют ограниченные данные о способности омега-3-ПНЖК снижать уровень МК. Эта информация может быть полезной для составления рациона питания, направленного на создание персонализированной диеты у больных с нарушением обмена МК. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (научно-исследовательская работа 121062100012-0). Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи для печати. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Литература / References

- Butler F, Alghubayshi A, Roman Y. The epidemiology and genetics of hyperuricemia and gout across major racial groups: A literature review and population genetics secondary database analysis. *J Pers Med*. 2021;11(3):231. doi: 10.3390/jpm11030231.
- Meneses-Leon J, Denova-Gutiérrez E, Castañón-Robles S, Granados-García V, Talavera JO, Rivera-Paredes B, Huitrón-Bravo GG, Cervantes-Rodríguez M, Quiterio-Trenado M, Rudolph SE, Salmerón J. Sweetened beverage consumption and the risk of hyperuricemia in Mexican adults: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2014;14:445. doi: 10.1186/1471-2458-14-445.
- Bae J, Chun BY, Park PS, Choi BY, Kim MK, Shin MH, Lee YH, Shin DH, Kim SK. Higher consumption of sugar-sweetened soft drinks increases the risk of hyperuricemia in Korean population: The Korean Multi-Rural Communities Cohort Study. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(5):654–661. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.008.
- Wu M, Ma Y, Chen X, Liang N, Qu S, Chen H. Hyperuricemia causes kidney damage by promoting autophagy and NLRP3-mediated inflammation in rats with urate oxidase deficiency. *Dis Model Mech*. 2021;14(3):dmm048041. doi: 10.1242/dmm.048041.
- He H, Pan L, Ren X, Wang D, Du J, Cui Z, Zhao J, Wang H, Wang X, Liu F, Pa L, Peng X, Wang Y, Yu C, Shan G. The effect of body adiposity and alcohol consumption on serum uric acid: A quantile regression analysis based on the China National Health Survey. *Front Nutr*. 2022;8:724497. doi: 10.3389/fnut.2021.724497.
- Teng GG, Tan CS, Santosa A, Saag KG, Yuan JM, Koh WP. Serum urate levels and consumption of common beverages and alcohol among Chinese in Singapore. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(9):1432–1440. doi: 10.1002/acr.21999.
- Fang XY, Qi LW, Chen HF, Gao P, Zhang Q, Leng RX, Fan YG, Li BZ, Pan HF, Ye DQ. The Interaction Between Dietary Fructose and Gut Microbiota in Hyperuricemia and Gout.



- Front Nutr. 2022;9:890730. doi: 10.3389/fnut.2022.890730.
8. Ebrahimpour-Koujan S, Saneei P, Larijani B, Esmailzadeh A. Consumption of sugar-sweetened beverages and serum uric acid concentrations: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet.* 2021;34(2):305–313. doi: 10.1111/jhn.12796.
9. Ayoub-Charette S, Liu Q, Khan TA, Au-Yeung F, Blanco Mejia S, de Souza RJ, Wolever TM, Leiter LA, Kendall C, Sievenpiper JL. Important food sources of fructose-containing sugars and incident gout: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open.* 2019;9(5):e024171. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024171.
10. Kaneko C, Ogura J, Sasaki S, Okamoto K, Kobayashi M, Kuwayama K, Narumi K, Iseki K. Fructose suppresses uric acid excretion to the intestinal lumen as a result of the induction of oxidative stress by NADPH oxidase activation. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2017;1861(3):559–566. doi: 10.1016/j.bbagen.2016.11.042.
11. Zou F, Zhao X, Wang F. A review on the fruit components affecting uric acid level and their underlying mechanisms. *J Food Biochem.* 2021;45(10):e13911. doi: 10.1111/jfbc.13911.
12. Chen PE, Liu CY, Chien WH, Chien CW, Tung TH. Effectiveness of cherries in reducing uric acid and gout: A systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019;2019:9896757. doi: 10.1155/2019/9896757.
13. Kelley DS, Adkins Y, Reddy A, Woodhouse LR, Mackey BE, Erickson KL. Sweet bing cherries lower circulating concentrations of markers for chronic inflammatory diseases in healthy humans. *J Nutr.* 2013;143(3):340–344. doi: 10.3945/jn.112.171371.
14. Yan M, Liu Y, Wu L, Liu H, Wang Y, Chen F, Pei L, Zhao Y, Zeng L, Dang S, Yan H, Mi B. The Association between Dietary Purine Intake and Mortality: Evidence from the CHNS Cohort Study. *Nutrients.* 2022;14(9):1718. doi: 10.3390/nu14091718.
15. Kaneko K, Aoyagi Y, Fukuuchi T, Inazawa K, Yamaoka N. Total purine and purine base content of common foodstuffs for facilitating nutritional therapy for gout and hyperuricemia. *Biol Pharm Bull.* 2014;37(5):709–721. doi: 10.1248/bpb.b13-00967.
16. Kratzer JT, Lanaspas MA, Murphy MN, Cicerchi C, Graves CL, Tipton PA, Ortlund EA, Johnson RJ, Gaucher EA. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(10):3763–3768. doi: 10.1073/pnas.1320393111.
17. Kobylecki CJ, Afzal S, Nordestgaard BG. Genetically high plasma vitamin C and urate: a Mendelian randomization study in 106 147 individuals from the general population. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(10):1769–1776. doi: 10.1093/rheumatology/key171.
18. Juraschek SP, Miller ER 3rd, Gelber AC. Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(9):1295–1306. doi: 10.1002/acr.20519.
19. Nakagawa T, Lanaspas MA, Johnson RJ. The effects of fruit consumption in patients with hyperuricaemia or gout. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(7):1133–1141. doi: 10.1093/rheumatology/kez128.
20. Brzezińska O, Styrzyński F, Makowska J, Walczak K. Role of Vitamin C in Prophylaxis and Treatment of Gout-A Literature Review. *Nutrients.* 2021;13(2):701. doi: 10.3390/nu13020701.
21. Azzeh FS, Al-Hebshi AH, Al-Essimii HD, Alarjah MA. Vitamin C supplementation and serum uric acid: A reaction to hyperuricemia and gout disease. *PharmaNutrition.* 2017;5(2):47–51. doi: 10.1016/J.PHANU.2017.02.002.
22. Kim SK, Choe JY, Park KY. TXNIP-mediated nuclear factor-κB signaling pathway and intracellular shifting of TXNIP in uric acid-induced NLRP3 inflammasome. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;511(4):725–731. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.02.141.
23. Min KB, Min JY. Increased risk for hyperuricemia in adults sensitized to cow milk allergen. *Clin Rheumatol.* 2017;36(6):1407–1412. doi: 10.1007/s10067-016-3457-9.
24. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med.* 2004;350(11):1093–1103. doi: 10.1056/NEJMoa035700.
25. Dalbeth N, Palmero K. Effects of dairy intake on hyperuricemia and gout. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(2):132–137. doi: 10.1007/s11926-010-0160-8.
26. Ghadirian P, Shatenstein B, Verdy M, Hamet P. The influence of dairy products on plasma uric acid in women. *Eur J Epidemiol.* 1995;11(3):275–281. doi: 10.1007/BF01719431.
27. Dalbeth N, Gracey E, Pool B, Callon K, McQueen FM, Cornish J, MacGibbon A, Palmero K. Identification of dairy fractions with anti-inflammatory properties in models of acute gout. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):766–769. doi: 10.1136/ARD.2009.113290.
28. Dalbeth N, Horne A, Gamble GD, Ames R, Mason B, McQueen FM, Bolland MJ, Grey A, Reid IR. The effect of calcium supplementation on serum urate: analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(2):195–197. doi: 10.1093/rheumatology/ken416.
29. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet.* 2004;363(9417):1277–1281. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16000-5.
30. Neogi T, Chen C, Niu J, Chaisson C, Hunter DJ, Zhang Y. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks: an internet-based case-crossover study. *Am J Med.* 2014;127(4):311–318. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.019.
31. Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S. Effect of ethanol on metabolism of purine bases (hypoxanthine, xanthine, and uric acid). *Clin Chim Acta.* 2005;356(1–2):35–57. doi: 10.1016/J.CCCN.2005.01.024.
32. Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):2049–2055. doi: 10.1002/art.22712.
33. Chen DD, Dong XX, Yang XJ, Sun HP, Liang G, Chen X, Pan CW. Tea consumption and serum uric acid levels among older adults in three large-scale population-based studies in China. *BMC Geriatr.* 2021;21(1):267. doi: 10.1186/s12877-021-02216-8.
34. Kiyohara C, Kono S, Honjo S, Todoroki I, Sakurai Y, Nishiwaki M, Hamada H, Nishikawa H, Koga H, Ogawa S, Nakagawa K. Inverse association between coffee drinking and serum uric acid concentrations in middle-aged Japanese males. *Br J Nutr.* 1999;82(2):125–130. doi: 10.1017/S0007114599001270.
35. Choi HK, Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum.* 2007;57(5):816–821. doi: 10.1002/art.22762.
36. Park KY, Kim HJ, Ahn HS, Kim SH, Park EJ, Yim SY, Jun JB. Effects of coffee consumption on serum uric acid: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(5):580–586. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.01.003.
37. Zhao M, Zhu D, Sun-Waterhouse D, Su G, Lin L, Wang X, Dong Y. In vitro and in vivo studies on adlay-derived seed extracts: phenolic profiles, antioxidant activities, serum uric acid suppression, and xanthine oxidase inhibitory effects. *J Agric Food Chem.* 2014;62(31):7771–7778. doi: 10.1021/jf501952e.
38. Irandi EA, Agboola SO, Oboh G, Boligon AA, Athayde ML, Shode FO. Guava leaves polyphenols-rich extract inhibits vital enzymes implicated in gout and hypertension in vitro. *J Interact Ethnopharmacol.* 2016;5(2):122–130. doi: 10.5455/jice.20160321115402.
39. Freedman MR, Keast DR. White potatoes, including french fries, contribute shortfall nutrients to children's and adolescents' diets. *Nutr Res.* 2011;31(4):270–277. doi: 10.1016/j.nutres.2011.03.006.
40. Zeng C, Wang YL, Wei J, Yang T, Li H, Xie DX, Li YS, Lei GH. Association between low serum magnesium concentration and hyperuricemia. *Magn Res.* 2015;28(2):56–63. doi: 10.1684/mrh.2015.0384.
41. Cao J, Zhang J, Zhang Y, Li H, Jiang C, Lin T, Zhou Z, Song Y, Liu C, Liu L, Wang B, Li J, Zhang Y, Cui Y, Huo Y, Wang X, Zhang H, Qin X, Xu X. Plasma magnesium and the risk of



- new-onset hyperuricaemia in hypertensive patients. *Br J Nutr.* 2020 Mar 26;1–8. doi: 10.1017/S0007114520001099.
42. Zhang Y, Qiu H. Dietary magnesium intake and hyperuricemia among US adults. *Nutrients.* 2018;10(3):296. doi: 10.3390/nu10030296.
43. de Oliveira Otto MC, Alonso A, Lee DH, Delclos GL, Jenny NS, Jiang R, Lima JA, Syman-ski E, Jacobs DR Jr, Nettleton JA. Dietary micro-nutrient intakes are associated with markers of inflammation but not with markers of subclinical atherosclerosis. *J Nutr.* 2011;141(8):1508–1515. doi: 10.3945/jn.111.138115.
44. Kirilmaz B, Asgun F, Alioglu E, Ercan E, Tengiz I, Turk U, Saygi S, Ozerkan F. High inflammatory activity related to the number of metabolic syndrome components. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2010;12(2):136–144. doi: 10.1111/j.1751-7176.2009.00229.x.
45. Ding J, Liu Q, Liu Z, Guo H, Liang J, Zhang Y. Association between dietary zinc intake and metabolic syndrome. A meta-analysis of observational studies. *Front Nutr.* 2022;9:825913. doi: 10.3389/fnut.2022.825913.
46. Xie DX, Xiong YL, Zeng C, Wei J, Yang T, Li H, Wang YL, Gao SG, Li YS, Lei GH. Association between low dietary zinc and hyperuricaemia in middle-aged and older males in China: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2015;5(10):e008637. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008637.
47. Zhang Y, Liu Y, Qiu H. Association between dietary zinc intake and hyperuricemia among adults in the United States. *Nutrients.* 2018;10(5):568. doi: 10.3390/nu10050568.
48. Li LZ, Zhou GX, Li J, Jiang W, Liu BL, Zhou W. Compounds containing trace element copper or zinc exhibit as potent hyperuricemia inhibitors via xanthine oxidase inactivation. *J Trace Elem Med Biol.* 2018;49:72–78. doi: 10.1016/j.jtemb.2018.04.019.
49. Salamone D, Rivellese AA, Vetrani C. The relationship between gut microbiota, short-chain fatty acids and type 2 diabetes mellitus: the possible role of dietary fibre. *Acta Diabetol.* 2021;58(9):1131–1138. doi: 10.1007/s00592-021-01727-5.
50. Sun SZ, Flickinger BD, Williamson-Hughes PS, Empie MW. Lack of association between dietary fructose and hyperuricemia risk in adults. *Nutr Metab (Lond).* 2010;7:16. doi: 10.1186/1743-7075-7-16.
51. Sun Y, Sun J, Zhang P, Zhong F, Cai J, Ma A. Association of dietary fiber intake with hyperuricemia in U.S. adults. *Food Funct.* 2019;10(8):4932–4940. doi: 10.1039/c8fo01917g.
52. Huang T, Li K, Asimi S, Chen Q, Li D. Effect of vitamin B-12 and n-3 polyunsaturated fatty acids on plasma homocysteine, ferritin, C-reactive protein, and other cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24(3):403–411. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.3.19.

Modifiable nutritional factors in hyperuricemia and gout

O.A. Georginova¹ • P.N. Astashkevich¹ • T.N. Krasnova¹

Uric acid is an independent risk factor for socially important diseases, such as chronic heart failure and chronic kidney disease. The review summarizes current data on the impact of nutrition as a presumably modifiable factor into the development of hyperuricemia and gout. The authors describe biochemical mechanisms underlying hyperuricemia and present data on the influence of excessive intake of fructose, purines, and various alcohol-containing drinks on the risk of gout. Favorable impact of vitamin C supplements, coffee, cherry juice, some chemical elements (magnesium, zinc, and copper) on uric acid levels has been shown, as well as the impact of intake of low fat dairy products, polyphenols, food fibers, and omega-3 polyunsaturated fatty acids on the incidence of hyperuricemia. The information presented in the review can be used in clinical practice for preparation of an individualized nutritional plan aimed at

normalization of uric acid levels. This would minimize the use of agents affecting the synthesis of uric acid and slow down the progression of chronic heart failure and chronic kidney disease.

Key words: uric acid, hyperuricemia, gout, diet, fructose, purines, cherries, vitamin C, alcohol, coffee, omega-3 polyunsaturated fatty acids, food fiber, magnesium, zinc, copper, dairy products

For citation: Georginova OA, Astashkevich PN, Krasnova TN. Modifiable nutritional factors in hyperuricemia and gout. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(4):264–273. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-028.

Received 21 July 2022; revised 19 August 2022; approved 5 September 2022; published online 14 September 2022

Funding

The study was performed as a part of the State project of the M.V. Lomonosov Moscow State University (Research project 121062100012-0). The authors did not get any honorarium for the article.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests as per this article.

Authors' contribution

The authors are fully responsible for the final version of the manuscript. All the authors have taken part in the elaboration of the study concept and in text writing. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Olga A. Georginova – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine; General Physician, Rheumatologist, Department of Internal Medicine, Medical Research and Educational Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7542-8189>
✉ Lomonosovskiy prospekt 27–1, Moscow, 119192, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 932 88 13. E-mail: olga.georginova@gmail.com

Polina N. Astashkevich – 5th year Student, Faculty of Fundamental Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4010-0386>. E-mail: mrspolly11@gmail.com

Tatyana N. Krasnova – MD, PhD, Associate Professor, Head of Chair of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine; Leading Research Fellow, Department of Internal Medicine, Medical Research and Educational Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-1076>. E-mail: krasnovamgu@yandex.ru

¹ M.V. Lomonosov Moscow State University; Leninskie Gory 1, Moscow, 119991, Russian Federation

Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования

В.Г. Барскова^{1А}, М.С. Елисеев^{1А}, И.С. Денисов^{1А}, М.Е. Елисеева^{1Б}, О.А. Беликов², Г.Р. Фадиенко², Ф.С. Жарская³, О.П. Полковникова³, А.Н. Калягин⁵, М.В. Склианова⁴, Е.А. Швецова⁴, Л.А. Князева⁵, И.М. Марусенко⁶, С.Е. Мясоедова⁷, Е.А. Кожевникова⁷, М.Н. Петрова⁸, Т.А. Раскина⁹, М.В. Королева⁹, В.В. Тыренко¹⁰, А.А. Ал-Нувайрах¹⁰, А.Г. Ханов¹¹

¹Исследовательские центры в Москве: ^{1А}ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва; ^{1Б}ГБУ «Пансионат для ветеранов труда №1», Москва; ²ГБУЗ ТО ОКБ №1, Тюмень; ³МУЗ «Городская клиническая поликлиника №3», Хабаровск; ⁴ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; ⁵ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; ⁶ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет»; ⁷Ивановская государственная медицинская академия; ⁸ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Якутск; ⁹ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия»; ¹⁰Военно-медицинская академия, кафедра факультетской терапии им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург; ¹¹ГБУ РО «Областная клиническая больница №2», Ростов-на-Дону

¹Research Centers in Moscow; ^{1A}Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; ^{1B}Labor Veteran Boarding House One, Moscow; ²Regional Clinical Hospital One, Tyumen; ³City Polyclinic Three, Khabarovsk; ⁴Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; ⁵Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia; ⁶Petrozavodsk State University; ⁷Ivanovo State Medical Academy; ⁸M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk; ⁹Kemerovo State Medical Academy; ¹⁰S.P. Botkin Department of Faculty Therapy, Military Medical Academy, Saint Petersburg; ¹¹Regional Clinical Hospital Two, Rostov-on-Don

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев elicmax@rambler.ru

Contact: Maksim Sergeyevich Eliseyev elicmax@rambler.ru

Поступила 18.06.12

Цель — изучение частоты метаболического синдрома (МС) и его компонентов среди больных подагрой в различных регионах Российской Федерации.

Материал и методы. В одномоментное мультицентровое исследование включено 2277 больных подагрой из 12 независимых медицинских центров в различных регионах Российской Федерации, в том числе 1963 мужчины (86,2%) и 314 женщин (13,8%). Включались пациенты старше 18 лет, соответствующие классификационным критериям подагры S. Wallace и соавт. Диагноз МС выставлялся на основании критериев Adult Treatment Panel III (АТР III). Регистрировалось наличие МС, отдельных его компонентов и сопутствующих заболеваний. **Результаты.** Общая частота МС у пациентов с подагрой составляла 57%, однако в разных центрах она существенно варьировала (от 15 до 77%). Из коморбидных заболеваний наиболее часто выявлялись артериальная гипертензия (у 3/4 больных), несколько реже — ишемическая болезнь сердца (ИБС; 43%) и сахарный диабет 2-го типа (25%); инфаркт миокарда перенесли 15% больных, почечная и сердечная недостаточность наблюдалась также у 15%. У пациентов с подагрой МС ассоциировался с наличием ИБС.

Заключение. У больных подагрой отмечена высокая частота МС (57%), его компонентов и кардиоваскулярных заболеваний. Полученные данные позволяют предположить существование взаимосвязи между наличием МС и развитием ИБС.

Ключевые слова: подагра, метаболический синдром, кардиоваскулярные заболевания, мультицентровое исследование.

THE RATE OF METABOLIC SYNDROME AND COMORBIDITIES IN PATIENTS WITH GOUT: DATA OF A MULTICENTER TRIAL

V.G. Barskova^{1A}, M.S. Eliseyev^{1A}, I.S. Denisov^{1A}, M.E. Eliseyeva^{1B}, O.A. Belikov², G.R. Fadiyenko², F.S. Zharskaya³, O.P. Polkovnikova³, A.N. Kalyagin⁵, M.V. Sklyanova⁴, E.A. Shvetsova⁴, L.A. Knyazeva⁵, I.M. Marusenko⁶, S.E. Myasoeodova⁷, E.A. Kozhevnikova⁷, M.N. Petrova⁸, T.A. Raskina⁹, M.V. Koroleva⁹, V.V. Tyrenko¹⁰, A.A. Al-Nuvairakh¹⁰, A.G. Khanov¹¹

Objective: to study the rate of metabolic syndrome (MS) and its components among gout patients in different regions of the Russian Federation.

Subjects and methods. This cross-sectional multicenter study enrolled 2277 gout patients, including 1963 (86.2%) men and 314 (13.8%) women, from 12 independent medical centers in different regions of the Russian Federation. The patients over 18 years of age who met the classification criteria for gout, elaborated by S. Wallace et al., were included. The diagnosis of MS was established on the basis of Adult Treatment Panel III (ATP III) criteria. The presence of MS, its individual components and comorbidities were recorded.

Results. The total rate of MS in the patients with gout was 57%; however, it varied substantially (from 15 to 77%) in different centers. Among the comorbidities, arterial hypertension was most common (in three fourths of the patients), coronary heart disease (CHD) and type 2 diabetes mellitus were less common (43 and 25%, respectively); 15% of the patients had sustained myocardial infarction, renal and cardiac failure was also observed in 15%. In the gout patients, MS was associated with the presence of CHD.

Conclusion. The patients with gout were observed to have a high rate of MS (57%), its components, and cardiovascular diseases. The findings suggest that there is a relationship between the presence of MS and the development of CHD.

Key words: goat, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, multicenter trial.

Подагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных органах и тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1].

В последние годы многогранность клинических проявлений подагры, не ограничивающаяся поражением опорно-двигательного аппарата и почек, является предметом пристального внимания исследователей. У значительной части больных определяется избыточная масса тела, выявляются нарушения липидного обмена, в том числе гипертриглицеридемия, нарушения углеводного обмена: снижение толерантности к глюкозе или сахарный диабет (СД) 2-го типа, артериальная гипертензия (АГ) [2–6].

Все перечисленные сочетающиеся с подагрой метаболические нарушения относятся к числу основных компонентов метаболического синдрома (МС). Под этим термином понимают совокупность факторов риска развития ассоциированных с атеросклерозом кардиоваскулярных заболеваний: гипергликемии, нарушения липидного обмена, абдоминального ожирения и повышения артериального давления (АД). Распространенность МС в популяции достаточно высока и превышает

Все перечисленные сочетающиеся с подагрой метаболические нарушения относятся к числу основных компонентов метаболического синдрома (МС). Под этим термином понимают совокупность факторов риска развития ассоциированных с атеросклерозом кардиоваскулярных заболеваний: гипергликемии, нарушения липидного обмена, абдоминального ожирения и повышения артериального давления (АД). Распространенность МС в популяции достаточно высока и превышает

20% [7]. Однако при подагре МС выявляется намного чаще: по данным одного из крупнейших популяционных исследований — более чем у 60% больных [8].

Целью нашего исследования было изучение частоты МС и его компонентов среди больных подагрой в различных регионах Российской Федерации.

Материал и методы

В одномоментном мультицентровом поперечном исследовании приняли участие 12 независимых медицинских центров в различных регионах России.

Всего было включено 2277 больных, в том числе 1963 мужчины (86,2%) и 314 женщин (13,8%). Включались пациенты старше 18 лет, соответствующие классификационным критериям S. Wallace и соавт. [9].

Все больные были обследованы по единому плану. Проводились общий осмотр, антропометрия, лабораторная диагностика, исследования, необходимые для выявления коморбидных заболеваний.

Диагноз МС выставлялся в соответствии с критериями Adult Treatment Panel III (АТР III), при наличии трех и более из перечисленных компонентов [10]:

- окружность талии (ОТ) >102 см у мужчин и >88 см у женщин;
- уровень триглицеридов (ТГ) >150 мг/дл;
- уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) <40 мг/дл у мужчин и <50 мг/дл у женщин;
- АД $\geq$ 130/85 мм рт. ст.;
- уровень гликемии натощак $\geq$ 6,1 ммоль/л.

Диагнозы СД 2-го типа и АГ выставляли в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения [11, 12].

Статистическая обработка результатов включала определение суммарной частоты выявления отдельных компонентов МС и некоторых сопутствующих заболеваний у больных подагрой, а также сравнение между собой результатов, полученных в отдельных центрах (путем сопос-

тавления пропорций, двустороннего анализа) с помощью пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США).

Результаты

В целом частота выявления МС у больных подагрой составила 57% (табл. 1). В большинстве центров она была сопоставимой, однако в отдельных регионах заметно отличалась от этого значения и варьировала: от 15% в Хабаровске до 77% в Курске. Частота отдельных компонентов МС в разных центрах различалась более существенно. Например, ОТ >102 см у мужчин и >88 см у женщин наблюдался у 20% больных, обследованных в Петрозаводске, и у 98% в Курске. Если в среднем гипергликемия выявлялась у 41% больных, то в Иркутске — у 62%, что было в 5,6 раза чаще, чем в Якутске (11%; см. табл. 1).

Среди исследуемых заболеваний наиболее часто выявлялась АГ (в целом по группе у 75% больных, в Курске ее частота достигала 93%). Несколько реже встречалась ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 43%. Несмотря на то что средний возраст больных в большинстве центров был в пределах 49–59 лет, СД 2-го типа выявлялся почти у каждого четвертого, инфаркт миокарда (ИМ) перенесли 15% больных, почти с той же частотой диагностировали почечную и сердечную недостаточность (табл. 2). Ожидается чаще, чем в большинстве других центров, ИБС и сердечная недостаточность выявлялись в пансионате ветеранов труда г. Москвы, где средний возраст больных составил 71 год. Однако частота СД 2-го типа, АГ, почечной недостаточности, перенесенного ИМ и инсульта во многих центрах была сопоставимой и даже более высокой, чем в этом учреждении (см. табл. 2). У больных, наблюдавшихся в данном центре, частота МС и его компонентов хотя и превышала значение по группе в целом, но все же была ниже, чем в некоторых других центрах (см. табл. 1).

Сопоставление частоты МС и других нарушений у больных подагрой позволяет предположить, что МС ассоциируется с ИБС.

В центрах, где была зафиксирована высокая частота МС, ИБС выявлялась достоверно чаще, чем в группах с мень-

Таблица 1 Частота выявления МС и его компонентов у больных подагрой в разных медицинских учреждениях

№ центра*	Число больных (мужчины/женщины)	Средний возраст, годы	МС, n (%)	ОТ >102 см у мужчин; >88 см у женщин, n (%)	ТГ >150 мг/дл, n (%)	ХС ЛПВП <40 мг/дл у мужчин, <50 мг/дл у женщин, n (%)	АД $\geq$ 130/85 мм рт. ст., n (%)	Гипергликемия, n (%)
1А	670 (596/74)	52	449 (67)	440 (66)	366 (55)	471 (70)	563 (84)	161 (24)
1Б	34 (24/10)	71	25 (74)	19 (55)	30 (88)	20 (59)	28 (82)	11 (32)
2	159 (140/19)	54	79 (50)	94 (59)	99 (62)	60 (38)	115 (72)	44 (28)
3	106 (87/19)	58	15 (14)	74 (70)	33 (31)	35 (33)	67 (63)	31 (29)
4	467 (360/107)	57	128 (27)	143 (31)	98 (21)	138 (30)	228 (50)	315 (62)
5	386 (340/46)	52	297 (77)	382 (98)	315 (83)	282 (73)	352 (93)	206 (53)
6	89 (74/15)	57	56 (63)	18 (20)	65 (73)	47 (53)	71 (80)	42 (47)
7	24 (19/5)	49	17 (70)	19 (79)	17 (70)	Не указано	24 (100)	5 (21)
8	44 (42/2)	56	26 (59)	23 (52)	31 (70)	Не указано	40 (91)	5(11)
9	30 (21/9)	59	26 (87)	26 (87)	26 (87)	13 (43)	20 (67)	6 (20)
10	218 (218/0)	57	150 (69)	159 (73)	157 (72)	130 (60)	177 (81)	91 (42)
11	50 (42/8)	54	31 (62)	31 (62)	15 (30)	27 (54)	43 (86)	6 (12)
Всего	2277 (1963/314)		1299 (57)	1428 (63)	1252 (55)	1223 (55)	1728 (76)	917 (41)

*Здесь и в табл. 2: 1А – ФБГУ «НИИР» РАМН, Москва; 1Б – ГБУ «Пансионат для ветеранов труда №1», Москва; 2 – ГБУЗ ТО ОКБ №1, г. Тюмень; 3 – МУЗ «Городская клиническая поликлиника №3», Хабаровск; 4 – ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; 5 – Курский государственный медицинский университет; 6 – ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет»; 7 – Ивановская государственная медицинская академия; 8 – ФГАУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Якутск; 9 – ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия»; 10 – Военно-медицинская академия, кафедра факультетской терапии им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург; 11 – ГБУ РО «Областная клиническая больница №2», Ростов-на-Дону.

Таблица 2 Частота выявления некоторых сопутствующих заболеваний у больных подагрой в разных медицинских учреждениях, n (%)

№ центра	ИБС	ИМ	Инсульт	АГ	СД 2-го типа	Сердечная недостаточность	Почечная недостаточность
1А	270 (40)	81 (12)	24 (4)	546 (82)	126 (19)	77 (11)	87 (13)
1Б	28 (82)	9 (26)	2 (6)	27 (73)	7 (23)	19 (63)	8 (27)
2	54 (34)	16 (10)	8 (5)	105 (66)	38 (24)	29 (18)	35 (22)
3	12 (11)	8 (8)	2 (2)	67 (63)	31 (29)	5 (4)	3 (3)
4	64 (14)	26 (6)	34 (7)	228 (49)	51 (11)	34 (7)	66 (14)
5	355 (92)	131 (34)	19 (5)	359 (93)	174 (45)	69 (18)	4 (1)
6	20 (22)	6 (7)	4 (4)	71 (80)	17 (19)	5 (6)	23 (26)
7	10 (40)	5 (21)	–	22 (92)	4 (17)	6 (25)	5 (21)
8	7 (16)	2 (5)	1 (2)	22 (50)	4 (9)	2 (5)	1 (2)
9	7 (23)	2 (7)	–	22 (73)	6 (20)	11 (37)	17 (57)
10	134 (61)	43 (20)	27 (12)	187 (86)	51 (23)	48 (22)	81 (37)
11	23 (46)	8 (16)	–	43 (86)	6 (12)	18 (36)	9 (18)
Всего	984 (43)	337 (15)	121 (5)	1699 (75)	515 (23)	323 (14)	340 (15)

шей частотой МС (см. рисунок). Если же различий в частоте МС не было, то и частота ИБС, как правило, не различалась.

Обсуждение

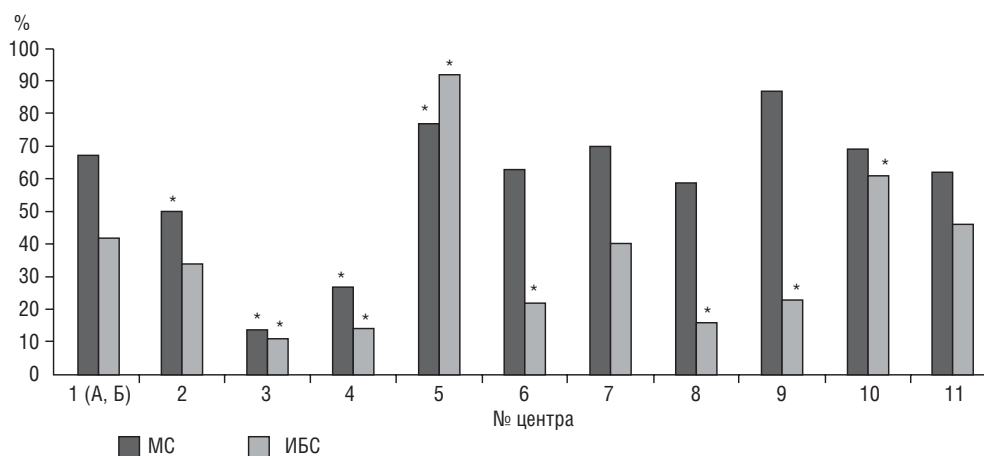
Долгое время упоминания в литературе о сочетании подагры, обменных и кардиоваскулярных заболеваний ограничивались констатацией факта высокой частоты выявления у больных подагрой нарушений углеводного и липидного обмена, ожирения, АГ, кардиоваскулярной патологии [13, 14].

В последние годы эти данные пополняются результатами исследований, демонстрирующих высокую частоту у больных подагрой МС, включающего в себя комбинацию обменных нарушений. Крупное популяционное исследование, проведенное в Германии, показало, что именно наличие нарушений пуринового и пиримидинового обмена в пожилом возрасте характеризуется максимальной полиморбидностью: почти в 2/3 таких случаев наблюдалось сочетание как минимум трех хронических заболеваний, что намного чаще, чем, например, при АГ [15]. По данным разных авторов, частота МС у больных подагрой колеблется от 42,2 до 82%, что намного выше, чем в популяции. Результаты исследования, проведенного в рамках программы NCEP/ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III), показали, что МС встречается почти у 63% больных подагрой,

что в 2,5 раза чаще, чем в популяции, и полностью сопоставимо с нашими данными (57%) [8].

Высокой и при этом сопоставимой с данными других работ была и частота выявления отдельных компонентов МС, а также некоторых коморбидных подагре заболеваний — ИБС, АГ, СД 2-го типа и др. [8, 16–20]. Однако частота выявления отдельных заболеваний в разных группах больных подагрой может существенно различаться. Так, по данным популяционного исследования, опубликованного L. Appenmans и соавт. [21], частота СД 2-го типа у больных подагрой, обследованных в Германии, была в 4 раза, а сердечной недостаточности — в 2 раза выше, чем в Великобритании. При этом вероятность выявления ожирения в Великобритании, напротив, была в 2 раза выше, чем у таковых в Германии. В настоящем исследовании мы также зафиксировали существенные расхождения по частоте коморбидной патологии у больных подагрой, наблюдавшихся в разных регионах.

В нашей работе различия в частоте выявления исследуемых параметров в разных центрах могут быть связаны с несколькими причинами. Например, с разницей в возрасте. Так, больные госпиталя для ветеранов труда были старше и частота отдельных исследуемых нарушений у них была выше, чем в других центрах. Действительно, частота МС и отдельных его компонентов у молодых (до 40 лет) больных, по данным Н.К. Choi и соавт., была намного ниже, однако



Частота выявления (%) МС и ИБС в разных регионах Российской Федерации.

* – различия достоверны по сравнению с Московским регионом

она не различалась у больных в возрасте 40–59 лет и 60 лет и старше [8]. В исследовании В.А. Насоновой и соавт. [22] различий в частоте МС в зависимости от возраста больных подагрой не было. Однако в пожилом возрасте чаще выявлялись нарушения углеводного обмена и повышение АД, а у больных, возраст которых не превышал 40 лет, — гипертриглицеридемия. Возможно, на результаты оказывал влияние этнический состав. Например, в Якутске около 40% больных были азиатами, и это могло предопределить меньшую частоту выявления у них абдоминального ожирения (данные об этническом составе были доступны только в нескольких центрах и поэтому отдельно не анализировались).

В настоящее время накоплено достаточно данных о независимой связи подагры с риском развития сердечно-сосудистых катастроф, общей и сердечно-сосудистой смертности, причем одной из возможных причин этих ассоциаций могут быть метаболические нарушения, рассматриваемые в рамках МС [20, 23]. Косвенно это подтверждают данные нашего исследования: как правило, высокая частота МС в конкретном центре сочеталась с высокой частотой ИБС, а если МС выявлялся реже — реже диагностировалась и ИБС. По нашим данным, основанным на динамическом (в среднем около 7 лет) наблюдении, риск общей и обусловленной сердечно-сосудистыми причинами смерти у больных подагрой при наличии МС и его компонентов был намного выше, чем при их отсутствии [24].

Однако клиническое значение МС и сопутствующих подагре заболеваний этим не ограничивается. По нашим данным, наличие МС и инсулинорезистентности у больных подагрой ассоциируется с такими принципиально важными характеристиками болезни, как сывороточный уровень мочевой кислоты, частота приступов артрита, формирование подкожных тофусов и хроническое течение артрита [19, 25]. Результаты, полученные Р. Primatesa и соавт. [26], продемонстрировали, что у больных подагрой, имеющих коморбидные заболевания (АГ, СД 2-го типа, нарушения липидного обмена, ИБС), частота приступов артрита была выше, им чаще назначали нестероидные противовоспалительные препараты, колхицин и аллопуринол. Кроме того, своевременное выявление и коррекция обменных нарушений у больных подагрой могут благоприятно влиять на течение заболевания. Так, назначение больным подагрой с МС и нарушениями углеводного обмена метформина, помимо ожидаемого снижения уровня гликемии, коррекции инсулинорезистентности, улучшения обмена липидов и уменьшения массы тела, приводило к существенному уменьшению у них сывороточного уровня МК и частоты приступов артрита [27].

Таким образом, результаты настоящего исследования показали высокую частоту МС (57%), сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2-го типа и почечной недостаточности у больных подагрой, при этом полученные данные позволяют предположить наличие ассоциации между МС и ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Науч-практич ревматол* 2004;1:5–7.
2. Emmerson B. Hyperlipidemia, in hyperuricaemia and gout. *Ann Rheum Dis* 1998;57:509–10.
3. Mikuls T.R., Farrar J.T., Bilker W.B. et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database 1990–1999. *Ann Rheum Dis* 2005;64:267–72.
4. Choi H.K., de Vera M.A., Krishnan E. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. *Rheumatology* 2008;47:1567–70.
5. Елисеев М.С. Метаболические нарушения у больных подагрой. *Доктор.ру* 2009;3:67–71.
6. Marwah R.K. Comorbidities in gouty arthritis. *J Investig Med* 2011;59(8):1211–20.
7. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287(3):356–9.
8. Choi H.K., Ford E.S., Li C., Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthr Rheum (Arthr Care Res)* 2007;57(1):109–15.
9. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout. *Arthr Rheum* 1977;20:895–900.
10. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486–97.
11. Alberti K.G., Zimmet P.Z. for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539–53.
12. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289(19):2560–71.
13. Feldman E.B., Wallace S.L. Hypertriglyceridemia in gout. *Circulation* 1964;29:508–13.
14. Berkowitz D. Gout, hyperlipidemia and diabetes interrelationships. *JAMA* 1966;197:77–80.
15. Van den Bussche H. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health* 2011;11:101.
16. Yoo H.-G., Lee S.-I., Chae H.-J. Prevalence of insulin resistance and metabolic syndrome in patients with gouty arthritis. *Rheumatol Int* 2011;31(4):485–91.
17. Rho Y.H., Choi S.J., Lee Y.H. et al. The Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Gout: A Multicenter Study. *J Korean Med Sci* 2005;20:1029–33.
18. Vazquez-Mellado J., Garsia C.G., Vazquez S.G. et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. *J Clin Rheumatol* 2004;10(3):105–9.
19. Елисеев М.С., Барскова В.Г. Метаболический синдром при подагре. *Вестн РАМН* 2008;6:29–32.
20. Puig J.G., Martinez M.A. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:187–91.
21. Annemans L., Spaepen E., Gaskin M. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005. *Ann Rheum Dis* 2008;67:960–6.
22. Насонова В.А., Елисеев М.С., Барскова В.Г. Влияние возраста на частоту и выраженность признаков метаболического синдрома у больных подагрой. *Совр ревматол* 2007;1:31–6.
23. Lottman K., Chen X., Schädlich P.K. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:195–203.
24. Денисов И.С., Елисеев М.С., Барскова В.Г. Анализ выживаемости, случаев смерти больных подагрой. Тезисы. Владимир (в печати).
25. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонова В.А. Клиническое значение метаболического синдрома при подагре. *Клин геронтол* 2006;2:29–33.
26. Primatesa P., Plana E., Rothenbacher D. Gout treatment and comorbidities: a retrospective cohort study in a large US managed care population. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:103.
27. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Кудяева Ф.М. и др. Влияние метформина на течение подагры и инсулинорезистентность. *Клин мед* 2009;7:41–6.

Развитие сахарного диабета 2-го типа при подагре

О.В. Желябина, М.С. Елисеев

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Желябина Ольга Владимировна,
olga-sheliabina@mail.ru

Contacts:
Olga Zhelyabina,
olga-sheliabina@mail.ru

Поступила 17.05.2021
Принята 31.08.2021

Подагра — наиболее часто встречающийся у взрослых воспалительный артрит, распространенность которого продолжает увеличиваться в течение последних десятилетий. Подагра характеризуется гиперурикемией с обязательной кристаллизацией уратов и связанной с ней воспалительной реакцией, а также метаболическими эффектами, вызванными в том числе этими процессами. В частности, диагноз подагры ассоциируется с высоким риском нарушений углеводного обмена, превышающим популяционный в 2 раза: по разным данным, от 21 до 26% пациентов с подагрой имеют сахарный диабет 2-го типа (СД 2). Однако роль мочевой кислоты и уратснижающих препаратов в его развитии у таких больных изучена недостаточно. Обсуждается возможность влияния на риск развития СД 2 хронического воспаления, интерлейкина-1 β , других провоспалительных цитокинов, гиперурикемии, ксантиоксидазы и других факторов, ассоциирующихся с подагрой. Возможно, уровень мочевой кислоты связан с СД 2 и другими метаболическими заболеваниями, вызывая патофизиологические изменения не только через воспаление, но и через окислительный стресс, повреждение эндотелия сосудов. Также предполагается, что подагра и СД 2 могут иметь общие генетические маркеры. Взаимосвязь нарушений пуринового и углеводного обмена является стимулом для поиска препаратов, обладающих положительным влиянием как на пуриновый, так и на углеводный обмен. Однако не ясно, какой уровень мочевой кислоты следует рассматривать в качестве фактора риска, а также остаются противоречивыми данные по влиянию на риск развития СД 2 препаратов, применяемых для лечения подагры.

Ключевые слова: подагра, сахарный диабет, мочевая кислота, гиперурикемия, инсулинорезистентность, аллопуринол, фебуксостат, уратснижающая терапия, сахароснижающая терапия

Для цитирования: Желябина ОВ, Елисеев МС. Развитие сахарного диабета 2-го типа при подагре. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):599–607.

TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND GOUT

Olga V. Zhelyabina, Maxim S. Eliseev

Gout is the most common inflammatory arthritis in adults and has continued to increase in prevalence over the past decades. Gout is characterized by hyperuricemia with the obligatory crystallization of urates and an associated inflammatory reaction, as well as metabolic effects caused, among other things, by these processes. In particular, the diagnosis of gout is identified with a high risk of carbohydrate metabolism disorders, which is 2 times higher than the population risk: according to various sources, from 21 to 26% of patients with gout have type 2 diabetes mellitus (DM 2). However, the role of uric acid and urate-lowering drugs in its development in patients with gout remains controversial. The possibility of influencing the risk of developing diabetes mellitus type 2 of chronic inflammation, the activity of interleukin-1 β and other pro-inflammatory cytokines, hyperuricemia, xanthine oxidase and other factors associated with gout is discussed. It is possible that the level of uric acid is associated with diabetes and other metabolic diseases, causing pathophysiological changes not only through inflammation, but also oxidative stress, damage to the vascular endothelium. It is also suggested that gout and DM 2 may share genetic markers. The interrelation of violations of purine and carbohydrate metabolism prompts the search for drugs that have a simultaneous positive effect on purine and carbohydrate metabolism. However, it is not clear what the level of uric acid should be considered as a risk factor, there are conflicting data on the possibility of reducing the risk of developing diabetes with various anti-gout therapies.

Key words: gout, diabetes mellitus, uric acid, hyperuricemia, insulin resistance, allopurinol, febuxostat, urate-lowering therapy, hypoglycemic therapy

For citation: Zhelyabina OV, Eliseev MS. Type 2 diabetes mellitus and gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):599–607 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-599-607

Введение

Несмотря на древнее происхождение и известность подагры, ее сложность и многообразие продолжают раскрываться в ходе каждого из проведенных исследований. Подагра представляет собой сочетание множества процессов: гиперурикемии (ГУ), кристаллизации уратов, воспалительной реакции и метаболических эффектов, вызванных этими механизмами [1]. Подагра все чаще признается серьезной проблемой здоровья населения, что связано с ее растущей распространенностью, частой ассоциацией с сопутствующими заболеваниями, влиянием на расходы системы здравоохранения и смертность.

Наличие коморбидной патологии существенно затрудняет ведение пациентов с подагрой и влияет на долгосрочный прогноз [2]. Связь подагры с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) была отмечена более ста лет назад, неоднократно подтверждалась, но продолжает вызывать много вопросов [3, 4]. По данным выборки в Национальном обследовании здоровья и питания США (NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey) за 2007–2008 гг., 26% пациентов с подагрой имели СД 2 [5]. Р. Richette и соавт. в перекрестном многоцентровом исследовании 2763 пациентов с подагрой выявили, что 25% их них имеют СД 2 [6]. Повышенная

концентрация мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови была связана с более высоким риском развития СД 2 в наблюдательных исследованиях. Метаанализ показал, что риск развития СД 2 возрастает на 6–17% при каждом увеличении концентрации МК на 59,48 мкмоль/л (1 мг/дл) [7]. Для объяснения связи подагры и СД 2 было предложено несколько гипотез, но единого мнения по данному вопросу пока нет [8, 9].

Эпидемиология подагры и сахарного диабета 2-го типа

Подагра — самый распространенный воспалительный артрит во всем мире, поражающий около 5% населения среднего и пожилого возраста [10]. Заболеваемость подагрой за последние два десятилетия выросла более чем вдвое [11]. В США страдают подагрой 3,9% взрослого населения [12], в Великобритании — 2,49% [13], в Новой Зеландии, с учетом разделения по этническим группам (тихоокеанские островитяне, маори и европейцы), распространенность подагры составляла 7,63%, 6,06% и 3,24% соответственно [14]. Распространенность подагры в Европе колеблется в пределах 1–4% [15–17]. Распространенность не только подагры, но и ГУ в последние десятилетия также существенно возросла [18].

Параллельно увеличению распространенности подагры и ГУ происходит рост числа и других обменных заболеваний, среди которых все компоненты метаболического синдрома (МС), включая нарушения углеводного обмена [1]. Наряду с растущей распространенностью подагры глобальной проблемой общественного здравоохранения в XXI веке признан и СД 2. Согласно докладу Международной федерации диабета, общая распространенность СД 2 у взрослых в мире за 20 лет (1990–2010 гг.) увеличилась более чем в 2 раза [19]. Китай занимает первое место с наибольшим количеством больных СД 2 — 109,6 млн взрослых [20]. Частота выявления СД 2 в США в 2007 г. составляла 10,7% (23,5 млн) среди взрослых в возрасте от 20 лет и старше и 23,1% (12,2 млн) среди лиц в возрасте 60 лет и старше [21]. В Европе общая распространенность СД 2 колеблется от 2,9% в Ирландии до 10% в Португалии [22], в Российской Федерации — 5,4% [23].

R.J. Johnson и соавт. предполагают, что одновременное увеличение распространенности подагры и СД 2 не случайно, и хотя другие механизмы, безусловно, вносят свой вклад, высока вероятность того, что уровень МК в сыворотке может играть важную роль в развитии СД 2 [24]. Однако некоторые исследователи считают, что ГУ не является независимым фактором риска, а, скорее, служит суррогатным маркером для ряда заболеваний, таких как артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек, СД 2 [25, 26]. Так, в проспективном исследовании Y. Taniguchi и соавт. ГУ была ассоциирована с развитием АГ, но не СД 2 [27].

Пуриновый обмен и механизмы влияния гиперурикемии на углеводный обмен

В организме человека МК является конечным продуктом пуринового обмена. Пуриновые нуклеотиды разлагаются до гипоксантина и гуанина, которые могут быть переработаны и фосфорилированы в гипоксантиновые

нуклеотиды, в то время как основная часть метаболизируется с помощью фермента ксантин-дегидрогеназы/-оксидазы (КДО/КО) до конечного продукта — МК. Производство МК в первую очередь зависит от количества субстрата и активности КО [28]. МК вырабатывается в основном печенью, кишечником, мышцами, почками и стенкой сосудов. Нормальные значения МК сыворотки варьируют от 90 до 360 мкмоль/л у женщин и от 150 до 420 мкмоль/л у мужчин [29]. Концентрация в крови поддерживается за счет сложных регуляторных механизмов, которые контролируют продукцию и выведение МК. Повышенный уровень циркулирующей МК является следствием высокого потребления субстрата, увеличения производства, снижения почечной элиминации или сочетания этих механизмов [29]. Рацион, богатый животными белками (мясо, морепродукты), является основным экзогенным источником пуринов. Высокое потребление фруктозы — еще один внешний источник МК, связанный с употреблением пищи. Фруктоза превращается фруктокиназой в фосфат фруктозы 1, который снижает содержание клеточного фосфата и уровень циркулирующего аденозинтрифосфата (АТФ). Снижение концентрации внутриклеточного фосфата активирует аденозинмонофосфат (АМФ) дезаминазу, которая катализирует превращение АМФ в инозинмонофосфат и увеличивает уровень МК. У человекообразных не происходит полного окисления МК из-за отсутствия фермента уриказы, которая присутствует у других млекопитающих и превращает МК в растворимые соединения, свободно выводящиеся почками [30]. Наибольшая часть сывороточной МК представлена растворимой уратной солью. Когда концентрация МК превышает в среднем 408 мкмоль/л, она кристаллизуется в виде моноурата натрия (МУН). МК выводится почками (две трети) и желудочно-кишечным трактом (одна треть). ГУ — состояние, при котором концентрация МК в сыворотке крови превышает 360 мкмоль/л [29, 30].

Хотя прямая связь между уровнем МК и развитием СД 2 все еще остается спорным вопросом, есть некоторые доказательства, которые указывают на повреждение β -клеток поджелудочной железы под воздействием МК [31], развитие инсулинорезистентности (ИР) и, как следствие, СД 2. МК также может снижать секрецию инсулина, стимулированную глюкозой, и вызывать гибель β -клеток. Механизмы, лежащие в основе этих эффектов, включают влияние индуцированного МК окислительного стресса и воспаления в β -клетках. МК стимулирует экспрессию гена индуцибельной синтазы оксида азота, что вызывает дисфункцию β -клеток. ГУ также часто является результатом недостаточной экскреции МК, и почечный клиренс уратов обратно пропорционален степени ИР [32].

Таким образом, ГУ может быть связана с риском развития СД 2 и других метаболических нарушений благодаря своей способности вызывать такие патофизиологические изменения, как воспаление, окислительный стресс, развитие ИР и эндотелиальной дисфункции [33].

Воспаление

Потенциальная роль МК при хронических заболеваниях, в частности ее связь с МС и СД 2, всесторонне изучается, однако мнения ученых до сих пор противоречивы. В основе разногласий лежит вопрос о том, может

ли вещество, которое считается антиоксидантом, быть прооксидантным и провоспалительным. Независимая ассоциация развития СД 2 с подагрой как раз предполагает, что продолжающаяся воспалительная активность разной интенсивности у пациентов с подагрой не только при обострении, но и в ремиссии (низкоинтенсивное воспаление) может способствовать диабетогенному процессу [34]. Кристаллы МУН вызывают воспалительную реакцию после поглощения макрофагами, способствуя сборке и активации инфламмасы NLRP3 путем рекрутирования адапторного белка и последующего вовлечения каспазы-1. После начальной олигомеризации внутри инфламмасы мономеры адапторного белка могут далее самособиаться в высокомолекулярные олигомеры. Каспаза-1 активирует провоспалительные цитокины интерлейкин (ИЛ) 1 β и ИЛ-18, расщепляя их соответствующие белки-предшественники, про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18. При подагре высвобождение ИЛ-1 β вызывает воспалительную реакцию, сопровождающуюся быстрым рекрутированием нейтрофилов к месту отложения кристаллов [35, 36].

Иммунные клетки пациентов с подагрой *ex vivo* демонстрировали более высокую экспрессию пути протеинкиназы, вызывающей фосфорилирование белков mTOR — процесс, который можно имитировать *in vitro*, стимулируя здоровые иммунные клетки (В-лимфоциты, моноциты, Т-лимфоциты) кристаллами МУН. Моноциты являются наиболее яркими экспрессорами mTOR. Показано, что моноциты, встречая кристаллы МУН, инициируют гибель клеток и высвобождают широкий спектр провоспалительных цитокинов [37].

Кроме того, ГУ стимулирует повышение уровня фактора некроза опухоли (ФНО) α , активируя классический воспалительный путь. ФНО- α — это цитокин, первоначально известный своими провоспалительными свойствами, но он также оказывает влияние на метаболизм глюкозы и липидов. При низких концентрациях ФНО- α действует локально как регулятор иммунного воспалительного ответа (аутокринный и паракринный эффекты). При высоких концентрациях ФНО- α поступает в кровоток и действует как эндокринный фактор, связанный с ИР. ФНО- α вызывает увеличение высвобождения жирных кислот (ЖК) адипоцитами, приводя к повышению уровня свободных ЖК, ухудшая сигнализацию инсулина и ингибируя трансдукцию инсулинового сигнала, чем снижает секрецию инсулина [38, 39].

Повышенный уровень МК в крови способствует повышению уровня С-реактивного белка (СРБ) [40] и других провоспалительных соединений, например, цитокинов. Так, в исследовании, опубликованном в 2015 г., данные трех различных когорт пациентов с подагрой показали, что уровень циркулирующего ИЛ-8 был повышен во время острой и, что интересно, также во время межприступной фазы подагры. Высокий уровень циркулирующего ИЛ-8 у пациентов с подагрой ассоциировался также с развитием СД 2, выступая предиктором нарушений углеводного обмена [41]. Индуцированный кристаллами и другими цитокинами, такими как ФНО- α и ИЛ-1, ИЛ-6 стимулирует синтез белка в острой фазе. Концентрация ИЛ-6 в плазме крови статистически значимо выше у лиц с ожирением и ИР. Высокая концентрация ИЛ-6 в плазме крови также является предиктором возникновения СД 2, однако влияние ИЛ-6 на метаболизм глюкозы до сих пор недостаточно изучено [42–44].

Эндотелиальная дисфункция

Механизмы, вызывающие нарушение эндотелиальной функции, связанной с МК, сложны и не до конца выяснены. Согласно современным представлениям, эндотелий рассматривается как динамичный гетерогенный орган, выполняющий множество функций, в том числе секреторную, осуществляя синтез различных веществ, метаболическую, иммунную, а также регулирует процессы свертывания, адгезии тромбоцитов [45].

Предполагается, что МК является антиоксидантом во внеклеточной среде, внутри же клетки она оказывает прооксидантное действие, способствуя выработке активных форм кислорода (АФК) и повреждению внутренней стенки сосудов [45, 46].

Так, эндотелиальная функция обратно коррелирует с уровнями МК в сыворотке у пациентов с бессимптомной ГУ, а также с ГУ, связанной с АГ [47–49]. Снижение уровня МК с помощью ингибитора ксантиноксидазы (КО) улучшает функцию эндотелия у субъектов с бессимптомной ГУ, в том числе у пациентов с ГУ в сочетании с широким спектром состояний, включая СД 2, сердечную недостаточность или синдром апноэ во сне [49–52]. МК также снижает уровень оксида азота в культивируемых эндотелиальных клетках, вероятно, за счет индукции внутриклеточного окислительного стресса и воспаления [45].

В то же время в физиологических концентрациях МК является мощным антиоксидантом, способным поглощать АФК и пероксинитрит [53]. При экспериментальной почечной недостаточности наличие ГУ было связано с улучшением функции эндотелия [54]. У людей внутривенное введение МК улучшало функцию эндотелия, снижало окислительный стресс, вызванный физической нагрузкой, и увеличивало антиоксидантную способность организма [55]. Более того, низкий уровень МК, обусловленный снижением концентрации основного переносчика реабсорбции уратов (URAT1), связанным с мутацией потери функции гена *SLC22A12*, вызывает эндотелиальную дисфункцию [56]. Таким образом, МК может вызывать окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию, а также стимулировать сосудистое воспаление и фиброз в определенных условиях среды. Например, в присутствии нативных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) МК проявляет антиоксидантные эффекты, но после окисления ЛПНП оказывает прооксидантное действие [57].

Было выявлено, что не только МК связана с ИР и представляет собой независимый предиктор развития СД 2, но и патофизиологические механизмы, обусловленные МС, могут вызывать ГУ [58]. Гиперинсулинемия, связанная с МС, увеличивает реабсорбцию уратов в проксимальных канальцах почек, увеличивая уровень МК в сыворотке [59]. Дисфункция жировой ткани при ожирении может быть связана с повышенной активностью КО и синтезом МК [60], что приводит к окислительному стрессу, хроническому воспалению и поражению сосудов. Эндотелиальная дисфункция, повышенная выработка конечных продуктов гликирования, вызывающих увеличение образования жесткого коллагена, воспаление и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, — основные механизмы, которые могут способствовать развитию артериальной жесткости при СД 2 [61]. Взаимосвязь между МК и артериальной жесткостью

у пациентов с СД 2 и МК была изучена в нескольких работах. J. Zhang и соавт., наблюдавшие больных мужского пола с впервые диагностированным СД 2, показали, что МК является независимым предиктором повышения как центральной, так и периферической артериальной жесткости [62]. И, напротив, J.M. Wijnands и соавт., которые анализировали данные 614 взрослых из Маастрихтского исследования со средним возрастом $58,7 \pm 8,5$ года (23,2% из них страдали СД 2), не выявили независимой связи уровня сывороточной МК с ригидностью аорты, сонной или бедренной артерии после поправки на классические сердечно-сосудистые факторы риска у пациентов с СД 2 и без него [63].

Окислительный стресс

Окислительный стресс возникает в результате образования АФК, которые генерируются различными путями, с участием КО, никотинамидадениндинуклеотидфосфата, восстановленной оксидазы и митохондриальных респираторных ферментов. Избыток МК, оказывая прооксидантное действие в сосудистой ткани, приводит к увеличению выработки АФК и развитию воспаления. Опосредованное МК стресс-индуцированное перекисное окисление липидов, повреждение ДНК и активация воспалительных факторов в конечном итоге приводят к гибели клеток сосудов [45]. Окислительный стресс также может влиять на экспрессию гена инсулина, вызывая снижение секреции инсулина. Показано как *in vivo*, так и *in vitro*, что МК индуцирует ИР и нарушает инсулиновую сигнализацию через путь, связанный с образованием АФК [64]. Известно, что и в патогенезе СД 2 имеют значение повышенный окислительный стресс и повреждение клеток. U.R. Kuppasamy и соавт. сообщают, что пациенты с СД 2 имеют значительно повышенный уровень КО, сопровождающийся снижением содержания антиоксидантных ферментов по сравнению с пациентами без СД 2. Кроме того, выявлена положительная связь между уровнем гликированного гемоглобина и активностью КО [65]. M.C. Desco и соавт. сообщают, что КО играет важную роль в генерации свободных радикалов при СД 2 и что активность КО увеличивается в печени и плазме животных с диабетом. КО генерирует супероксиды, которые под действием супероксиддисмутазы превращаются в перекись водорода. Она может затем образовывать мощный гидроксильный радикал в присутствии окислительно-восстановительных ионов, таких как ионы двухвалентного и одновалентного железа; это может ускорить повреждение клеток и сосудов, что приводит к сосудистым осложнениям СД 2 [66].

Инсулинорезистентность

ИР — снижение чувствительности тканей к действию инсулина, ведущее к снижению синтеза гликогена, активации гликогенолиза и глюконеогенеза. ИР в процессе эволюции служила механизмом приспособления в связи с чередованием периодов насыщения и голода [67]. В ее развитии, помимо факторов внешней среды, принимают участие и эндогенные причины. Изучается в том числе и роль МК.

Точный механизм ИР, вызванной МК, еще не ясен, но предложено две гипотезы для возможного объясне-

ния механизма развития. Согласно первой, МК ингибирует индуцированное инсулином фосфорилирование эндотелиальной синтетазы оксида азота (eNOS) и последующее производство оксида азота (NO), тем самым способствуя формированию ИР [68]. Вторая гипотеза предполагает, что МК влияет на адипоциты, повышая активность провоспалительных факторов и подавляя сенситизаторы инсулина и противовоспалительные факторы [69]. Кроме того, при ожирении изменение баланса адипокинов сопровождается повышением уровня резистина и снижением содержания адипонектина, что приводит к ИР. Связь между ГУ и ИР может быть опосредована повышением уровня триглицеридов (ТГ) в плазме крови. Гипертриглицеридемия, развившаяся на фоне ИР, способствует изменению состава липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Нарушение липидного обмена у лиц с более высоким уровнем МК может приводить к повышению концентрации инсулина натощак и после приема пищи, увеличению печеночного индекса ИР, а также снижению чувствительности к инсулину скелетных мышц и печени [70]. Y. Hu и соавт. было выявлено, что уровень МК положительно коррелировал с секрецией инсулина и индексом ИР у пациентов мужского пола [70].

Печень наряду с поджелудочной железой играет важную роль в развитии нарушений углеводного обмена, являясь основным местом глюконеогенеза. Предполагается, что ураты, ингибируя фермент аденозинмонофосфаткиназу, способствуют глюконеогенезу, и несколько исследований подтверждают правдоподобность этой гипотезы. У крыс воздействие диеты с высоким содержанием фруктозы вызывает гипергликемию, ИР и повышение уровня инсулина в сыворотке крови, а также увеличение содержания МК в сыворотке крови [71].

Индукцированная МК активация инфламмасы NLRP3 увеличивает накопление жира в клетках печени, вызывая развитие стеатоза печени и ИР [72]. Интересно, что, помимо провоспалительного действия, ИЛ-1 способствует снижению функциональной активности и развитию апоптоза панкреатических β -клеток, что обуславливает формирование ИР [73].

Таким образом, причину развития ИР определить трудно из-за разнообразного набора факторов, связанных с этим состоянием. Действуют ли все известные факторы в рамках общего механизма влияния на инсулин или ИР представляет собой совокупность отдельных метаболических нарушений на уровне клеток, пока точно не установлено. В данном случае, скорее, применим комплексный подход выявления факторов, которые могут объединяться в несколько моделей ИР.

Генетика

Генетические факторы играют важную роль в патогенезе подагры и регуляции уровня МК. Также предполагается, что подагра и СД 2 имеют общие генетические маркеры. По данным H.M. Lai и соавт., СД 2 является наиболее значимым ассоциированным с подагрой заболеванием, и взаимозависимое влияние подагры и СД 2 способствует увеличению числа случаев этих болезней. Причем при анализе данных были исключены такие факторы риска, как ожирение и потребление алкоголя [74]. Возможный механизм, лежащий в основе связи между ГУ и риском СД 2, может

возникать на почечном уровне. Например, гены уратных транспортеров (переносчиков уратов) *SLC2A9* (solute carrier family 2, member 9) и *ABCG2* (ATP-binding cassette, family G) модулируют почечный гомеостаз уратов, отвечая за их реабсорбцию и экскрецию, а также отвечают за связь ГУ и СД 2 [75].

Тем не менее, в некоторых исследованиях сообщалось, что уровень МК в сыворотке крови генетически не связан с СД 2. Например, I. Sluijs и соавт. в рандомизированном исследовании European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), которое проводилось для изучения взаимосвязи между генетическими факторами, образом жизни и риском СД 2, изучали генетическую шкалу с 24 локусами, ассоциированными с МК. Было обнаружено повышение риска развития СД 2 на 20% при увеличении уровня МК на каждые 59,48 мкмоль/л. Однако анализ переменных не подтвердил эту связь и не выявил доказательств причинного влияния циркулирующей МК на риск СД 2 [8].

Подагра у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Между СД 2 и подагрой существует сложная взаимосвязь. С одной стороны, наличие СД 2 может ассоциироваться с повышенным риском подагры у данной группы пациентов из-за сопутствующих заболеваний, таких как АГ, ожирение и МС, являющихся факторами риска обоих заболеваний [76]. С другой стороны, некоторые патофизиологические механизмы СД 2 могут уменьшать риск возникновения подагры, например, за счет снижения интенсивности воспалительной реакции и урикозурического эффекта глюкозурии — при гипергликемии увеличивается выведение МК. Так, результаты метаанализа G. Rodríguez и соавт. показали, что пациенты с СД 2 имели значительно более низкий риск развития подагры [77].

Уратснижающая терапия. Влияние на углеводный обмен

ГУ является известным независимым фактором риска увеличения смертности при СД 2, и есть все основания полагать, что уровень МК сыворотки крови является потенциальной терапевтической мишенью у лиц с МС и СД 2. Наличие взаимосвязи ГУ и СД 2 позволяет говорить о целесообразности поиска препаратов, обладающих сочетанным положительным влиянием на пуриновый и углеводный обмены.

При СД 2 повышенный окислительный стресс может быть обусловлен более высокой активностью КО. Несмотря на доказательства того, что активность КО и/или ГУ могут быть связаны с риском СД 2, в работах по изучению эффективности ингибиторов КО при ИР и СД 2 получены противоречивые результаты. Предполагается, что прием аллопуринола может способствовать улучшению чувствительности к инсулину и снижению уровня глюкозы в крови. Активность КО была связана с увеличением образования АФК в условиях гипергликемии: показано, что аллопуринол предотвращал этот эффект [78]. В проспективном исследовании группы пациентов с ГУ, наблюдаемых в течение 4 лет, у принимающих аллопуринол отмечалось снижение не только уровня МК в сыворотке крови, но и концентрации глюкозы в крови на-

тошак, а также систолического артериального давления. Однако у пациентов, имевших спонтанное повышение содержания МК в сыворотке и не принимавших аллопуринол, не наблюдалось значительного изменения уровня глюкозы в плазме крови натошак, что позволяет предположить, что эффект аллопуринола, возможно, не был напрямую связан со снижением уровня МК в сыворотке крови [79].

Так, при лечении 41 пациента с СД 2 (пациенты были случайным образом распределены в группы, принимающие аллопуринол 100 мг или плацебо 3 раза в день в течение 14 дней) не наблюдалось значительного снижения уровня глюкозы в крови натошак или концентрации гликированного гемоглобина ни в одной из групп [80]. Наконец, исследование с использованием базы данных национального медицинского страхования Тайваня показало прямую и дозозависимую связь между употреблением аллопуринола и риском развития СД 2 [81].

По данным А. Slobodnick и соавт., использование аллопуринола не сопровождалось снижением заболеваемости СД 2 при подагре. Не было обнаружено связи с заболеваемостью СД 2 и после стратификации использования аллопуринола по дозе или по показателям приверженности терапии. Кроме того, риск развития СД 2 не коррелировал с исходным уровнем или изменением уровня МК в сыворотке крови [82].

Тем не менее, клинические исследования доказали, что ингибиторы КО, аллопуринол и фебуксостат, не только эффективно снижают концентрацию МК в сыворотке крови, но и сдерживают прогрессирование диабетической болезни почек [83]. Y. Mizuno и соавт. изучали грызунов, страдающих ожирением и диабетом: две группы мышей получали питьевую воду с фебуксостатом (15 мкг/мл) или без него в течение 12 недель. Интересно отметить, что уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и др.), которые были повышены в ткани почек мышей с диабетом, снижались после введения фебуксостата, что, вероятно, подтверждает наличие защитного эффекта ингибиторов КО, предотвращающего развитие диабетической нефропатии, связанного с подавлением воспаления и не зависящего от уровня глюкозы. Также фебуксостат статистически значимо улучшал чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе [84].

Сахароснижающая терапия. Влияние на пуриновый обмен

Перспективным представляется изучение свойств препаратов для лечения СД 2, направленных на снижение уровня МК.

Существует предположение, что влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) на уровень МК можно объяснить способностью увеличивать экскрецию МК с мочой [85]. Взрослые с СД 2, которым был назначен иНГЛТ-2, имели более низкую частоту возникновения подагры, чем те, кто получал агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 [86].

У ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) также было выявлено влияние на обмен МК. Вилдаглиптин снижал уровень МК у пациентов с СД 2 [87]. Линаглиптин оказывал влияние на пуриновый обмен через двойной механизм, ингибируя активность ДПП-4

и ее связывание с аденозиндезаминазой (АДА) с последующим повышением уровня аденозина и снижением доступности субстратов для КО, а также непосредственно ингибируя активность КО благодаря наличию в химической структуре пуринового кольца, причем не только у пациентов с СД 2, но и у здоровых добровольцев [88].

Метформин, наиболее часто используемый препарат из группы бигуанидов, обладает сахароснижающим, антилипидемическим и инсулинсенсбилизирующим свойствами, а также подавляет воспаление, снижает уровень МК и сердечно-сосудистый риск, характерный для пациентов с подагрой [89]. Имеются доказательства плейотропных эффектов и противовоспалительной активности метформина, в основном опосредованной 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназой (АМПК) через различные механизмы [90]. Ингибирование mTOR метформином влияет на воспаление, вызванное кристаллами МУН, и гибель клеток при подагре, что позволяет предположить целесообразность его применения при подагре [91]. Еще 15 лет назад было показано, что у пациентов с подагрой 6-месячная терапия метформином положительно влияла на уровни глюкозы, инсулина, холестерина ЛПВП, ЛПНП и МК [92, 93]. Отсутствие проспективных плацебо-контролируемых исследований

не позволяет ревматологам назначать метформин при ревматических заболеваниях. Однако часть больных ревматического профиля в настоящее время может получить пользу от метформина — например, пациенты с сопутствующим ожирением и СД 2, двумя состояниями, тесно связанными с подагрой.

Несомненно, необходимо больше прицельных исследований для определения причинно-следственных связей нарушений пуринового и углеводного обмена. Подтверждение связи ГУ и СД 2, выявление уровня МК, при котором риск развития СД 2 увеличивается, могут способствовать разработке методов первичной профилактики СД 2.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Thottam GE, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Gout and metabolic syndrome: A tangled web. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(10):60. doi: 10.1007/s11926-017-0688-y
- Rothembacher D, Primatesta P, Ferreira A, Cea-Soriano L, Rodríguez LA. Frequency and risk factors of gout flares in a large population-based cohort of incident gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(5):973-981. doi: 10.1093/rheumatology/keq363
- Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care*. 2005;43(11):1130-1139. doi: 10.1097/01.mlr.0000182534.19832.83
- Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, Jansen TL, Nuki G, Pascual E, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: What should we target? *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(11):654-661. doi: 10.1038/nrrheum.2014.124
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med*. 2012;125(7):679-687.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033
- Richette P, Clerson P, Périssin L, Flipo RM, Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):142-147. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203779
- Ly Q, Meng XF, He FF, Chen S, Su H, Xiong J, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: A systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013;8(2):e56864. doi: 10.1371/journal.pone.0056864
- Sluijs I, Holmes MV, van der Schouw YT, Beulens JW, Asselbergs FW, Huerta JM, et al. A Mendelian Randomization Study of circulating uric acid and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2015;64(8):3028-3036. doi: 10.2337/db14-0742
- Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Athyros VG, Elisaf MS. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism*. 2006;55(10):1293-1301. doi: 10.1016/j.metabol.2006.05.013
- Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: An update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017;15(1):123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9
- Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(2):155-175. doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.001
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136-3141. doi: 10.1002/art.30520
- Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: A nationwide population study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):661-667. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463
- San Gabriel DED, Slark J. The association of gout with an increased risk of hypertension and diabetes mellitus among stroke survivors in New Zealand: A cross-sectional study using routinely collected electronic health data. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2019;8:2048004019863239. doi: 10.1177/2048004019863239
- Richette P, Flipo RN, Patrikos DK. Characteristics and management of gout patients in Europe: Data from a large cohort of patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(4):630-639.
- Bardin T, Bouée S, Clerson P, Chalès G, Flipo RM, Lioté F, et al. Prevalence of gout in the adult population of France. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(2):261-266. doi: 10.1002/acr.22660
- Trifirò G, Morabito P, Cavagna L, Ferrajolo C, Pecchioli S, Simonetti M, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005–2009: A nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):694-700. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201254
- Reuss-Borst MA. Hyperurikämie. Wann und wie behandeln? [Hyperuricemia. When and how to treat?]. *Internist (Berl)*. 2016;57(2):194-201. doi: 10.1007/s00108-015-0001-y
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. 2012;380(9859):2224-2260. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8
- Xu Y, Wang L, He J, Bi Y, Li M, Wang T, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA*. 2013;310(9):948-959. doi: 10.1001/jama.2013.168118
- CDC. National diabetes statistics report, 2017. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC;2017.

- URL: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf> (Accessed: 6th February 2021).
22. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas; 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
 23. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–112 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM2004116-17
 24. Johnson RJ, Tittle S, Cade JR, Rideout BA, Oliver WJ. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol*. 2005;25(1):3–8. doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.09.002
 25. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999;131(1):7–13. doi: 10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003
 26. Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, Nieto FJ, Rosamond WD. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol*. 2000;10(3):136–143. doi: 10.1016/s1047-2797(99)00037-x
 27. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, Endo G, Fujii S, Okada K. Serum uric acid and the risk for hypertension and type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. *J Hypertens*. 2001;19(7):1209–1215. doi: 10.1097/00004872-200107000-00005
 28. Sochett EB, Cherney DZ, Curtis JR, Dekker MG, Scholey JW, Miller JA. Impact of renin angiotensin system modulation on the hyperfiltration state in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(6):1703–1709. doi: 10.1681/ASN.2005080872
 29. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016;213:8–14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109
 30. El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *J Adv Res*. 2017;8(5):487–493. doi: 10.1016/j.jare.2017.03.003
 31. Ghasemi A. Uric acid-induced pancreatic β -cell dysfunction. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):24. doi: 10.1186/s12902-021-00698-6
 32. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA*. 1991;266(21):3008–3011.
 33. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2000;283(18):2404–2410. doi: 10.1001/jama.283.18.2404
 34. Liu J, Tao L, Zhao Z, Mu Y, Zou D, Zhang J, et al. Two-year changes in hyperuricemia and risk of diabetes: A five-year prospective cohort study. *J Diabetes Res*. 2018;2018:6905720. doi: 10.1155/2018/6905720
 35. Chen CJ, Shi Y, Hearn A, Fitzgerald K, Golenbock D, Reed G, et al. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2262–2271. doi: 10.1172/JCI28075
 36. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric acid – key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med*. 2013;3(3):208–220. doi: 10.1159/000355405
 37. Vazirpanah N, Ottria A, van der Linden M, Wichers CGK, Schuiveling M, van Lochem E, et al. mTOR inhibition by metformin impacts monosodium urate crystal-induced inflammation and cell death in gout: A prelude to a new add-on therapy? *Ann Rheum Dis*. 2019;78(5):663–671. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214656
 38. Maahs DM, Caramori L, Cherney DZ, Galecki AT, Gao C, Jalal D, et al. Uric acid lowering to prevent kidney function loss in diabetes: The preventing early renal function loss (PERL) allopurinol study. *Curr Diab Rep*. 2013;13(4):550–559. doi: 10.1007/s11892-013-0381-0
 39. Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF-alpha and obesity. *Curr Dir Autoimmun*. 2010;11:145–156. doi: 10.1159/000289203
 40. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(12):3553–3562. doi: 10.1681/ASN.2005050572
 41. Kienhorst LB, van Lochem E, Kievit W, Dalbeth N, Merriman ME, Phipps-Green A, et al. Gout is a chronic inflammatory disease in which high levels of interleukin-8 (CXCL8), myeloid-related protein 8/myeloid-related protein 14 complex, and an altered proteome are associated with diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(12):3303–3313. doi: 10.1002/art.39318
 42. Guerne PA, Terkeltaub R, Zuraw B, Lotz M. Inflammatory microcrystals stimulate interleukin-6 production and secretion by human monocytes and synovial cells. *Arthritis Rheum*. 1989;32(11):1443–1452. doi: 10.1002/anr.1780321114
 43. Ye J, McGuinness OP. Inflammation during obesity is not all bad: Evidence from animal and human studies. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;304(5):E466–E477. doi: 10.1152/ajpendo.00266.2012
 44. Cruz NG, Sousa LP, Sousa MO, Pietrani NT, Fernandes AP, Gomes KB. The linkage between inflammation and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;99(2):85–92. doi: 10.1016/j.diabetes.2012.09.003
 45. Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens*. 2010;28(6):1234–1242.
 46. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;293(2):C584–C596. doi: 10.1152/ajpcell.00600.2006
 47. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, Yildirim E, Bilgi M, Ulus T, et al. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract*. 2005;59(11):1276–1282. doi: 10.1111/j.1742-1241.2005.00621.x
 48. Zoccali C, Maio R, Mallamaci F, Sesti G, Perticone F. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(5):1466–1471. doi: 10.1681/ASN.2005090949
 49. Mercuro G, Vitale C, Cerquetani E, Zoncu S, Deidda M, Fini M, et al. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2004;94(7):932–935. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.06.032
 50. Butler R, Morris AD, Belch JJ, Hill A, Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension*. 2000;35(3):746–751. doi: 10.1161/01.hyp.35.3.746
 51. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation*. 2002;105(22):2619–2624. doi: 10.1161/01.cir.0000017502.58595.ed
 52. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation*. 2002;106(2):221–226. doi: 10.1161/01.cir.0000022140.61460.1d
 53. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des*. 2005;11(32):4145–4151. doi: 10.2174/138161205774913255
 54. Kurra V, Eräranta A, Jolma P, Vehmas TI, Riutta A, Moilanen E, et al. Hyperuricemia, oxidative stress, and carotid artery tone in experimental renal insufficiency. *Am J Hypertens*. 2009;22(9):964–970. doi: 10.1038/ajh.2009.109
 55. Waring WS, Convery A, Mishra V, Shenkin A, Webb DJ, Maxwell SR. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105(4):425–430. doi: 10.1042/CS20030149
 56. Sugihara S, Hisatome I, Kuwabara M, Niwa K, Maharani N, Kato M, et al. Depletion of uric acid due to SLC22A12 (URAT1) loss-of-function mutation causes endothelial dysfunction

- in hypouricemia. *Circ J*. 2015;79(5):1125-1132. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1267
57. Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: Important role of uric acid. *J Lipid Res*. 2003;44(3):512-521. doi: 10.1194/jlr.M200407-JLR200
 58. Kushiyama A, Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamoto T, Mori K, Ueda K, et al. Role of uric acid metabolism-related inflammation in the pathogenesis of metabolic syndrome components such as atherosclerosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:8603164. doi: 10.1155/2016/8603164
 59. Rizzo M, Obradovic M, Labudovic-Borovic M, Nikolic D, Montalto G, Rizvi AA, et al. Uric acid metabolism in pre-hypertension and the metabolic syndrome. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(4):572-585. doi: 10.2174/157016111999131205160756
 60. Tushima Y, Nishizawa H, Tochino Y, Nakatsuji H, Sekimoto R, Nagao H, et al. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *J Biol Chem*. 2013;288(38):27138-27149. doi: 10.1074/jbc.M113.485094
 61. Stehouwer CDA, Henry RMA, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2008;51:527-539. doi: 10.1007/s00125-007-0918-3
 62. Zhang J, Xiang G, Xiang L, Sun H. Serum uric acid is associated with arterial stiffness in men with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(5):441-447. doi: 10.1007/s40618-013-0034-9
 63. Wijnands JM, Boonen A, van Sloten TT, Schram MT, Sep SJ, Koster A, et al. Association between serum uric acid, aortic, carotid and femoral stiffness among adults aged 40–75 years with and without type 2 diabetes mellitus: The Maastricht Study. *J Hypertens*. 2015;33(8):1642-1650. doi: 10.1097/HJH.0000000000000593
 64. Zhu Y, Hu Y, Huang T, Zhang Y, Li Z, Luo C, et al. High uric acid directly inhibits insulin signalling and induces insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;447(4):707-714. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.04.080
 65. Kuppusamy UR, Indran M, Rokiah P. Glycaemic control in relation to xanthine oxidase and antioxidant indices in Malaysian type 2 diabetes patients. *Diabet Med*. 2005;22(10):1343-1346. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01630.x
 66. Desco MC, Asensi M, Márquez R, Martínez-Valls J, Vento M, Pallardó FV, et al. Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes: Protection by allopurinol. *Diabetes*. 2002;51(4):1118-1124. doi: 10.2337/diabetes.51.4.1118
 67. Макишева РТ. Адаптивный смысл инсулинорезистентности. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;10(1):60-67. [Makiseva RT. Adaptive meaning of insulin resistance. *Journal of New Medical Technologies*. 2016;10(1):60-67 (In Russ.)]. doi: 10.12737/18557
 68. Choi YJ, Yoon Y, Lee KY, Hien TT, Kang KW, Kim KC, et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. *FASEB J*. 2014;28(7):3197-3204. doi: 10.1096/fj.13-247148
 69. Fiorentino TV, Sesti F, Succurro E, Pedace E, Andreozzi F, Sciacqua A, et al. Higher serum levels of uric acid are associated with a reduced insulin clearance in non-diabetic individuals. *Acta Diabetol*. 2018;55(8):835-842. doi: 10.1007/s00592-018-1153-8
 70. Hu Y, Liu J, Li H, Zhu H, Liu L, Yuan Y, et al. The association between elevated serum uric acid levels and islet β -cell function indexes in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study. *Peer J*. 2018;6:e4515. doi: 10.7717/peerj.4515
 71. Nakagawa T, Hu H, Zhariyov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290(3):625-631. doi: 10.1152/ajprenal.00140.2005
 72. Wan X, Xu C, Lin Y, Lu C, Li D, Sang J, et al. Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome-dependent mechanism. *J Hepatol*. 2016;64(4):925-932. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.022
 73. Carstensen M, Herder C, Kivimäki M, Jokela M, Roden M, Shipley MJ, et al. Accelerated increase in serum interleukin-1 receptor antagonist starts 6 years before diagnosis of type 2 diabetes: Whitehall II prospective cohort study. *Diabetes*. 2010;59(5):1222-1227. doi: 10.2337/db09-1199
 74. Lai HM, Chen CJ, Su BY, Chen YC, Yu SF, Yen JH, et al. Gout and type 2 diabetes have a mutual inter-dependent effect on genetic risk factors and higher incidences. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(4):715-720. doi: 10.1093/rheumatology/ker373
 75. Dehghan A, Köttgen A, Yang Q, Hwang SJ, Kao WL, Rivadeneira F, et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: A genome-wide association study. *Lancet*. 2008;372(9654):1953-1961. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61343-4
 76. Krishnan E. Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009–10. *PLoS One*. 2012;7(11):e50046. doi: 10.1371/journal.pone.0050046
 77. Rodríguez G, Soriano LC, Choi HK. Impact of diabetes against the future risk of developing gout. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2090-2094. doi: 10.1136/ard.2010.130013
 78. Eleftheriadis T, Pissas G, Antoniadis G, Liakopoulos V, Stefanidis I. Allopurinol protects human glomerular endothelial cells from high glucose-induced reactive oxygen species generation, p53 overexpression and endothelial dysfunction. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(1):179-186. doi: 10.1007/s12255-017-1733-5
 79. Cicero AF, Rosticci M, Bove M, Fogacci F, Giovannini M, Urso R, et al. Serum uric acid change and modification of blood pressure and fasting plasma glucose in an overall healthy population sample: Data from the Brisighella heart study. *Ann Med*. 2017;49(4):275-282. doi: 10.1080/07853890.2016.1222451
 80. Afshari M, Larijani B, Rezaie A, Mojtahedi A, Zamani MJ, Astanehi-Asghari F, et al. Ineffectiveness of allopurinol in reduction of oxidative stress in diabetic patients: a randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial. *Biomed Pharmacother*. 2004;58(10):546-550. doi: 10.1016/j.biopha.2004.09.012
 81. Chang HW, Lin YW, Lin MH, Lan YC, Wang RY. Associations between urate-lowering therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210085. doi: 10.1371/journal.pone.0210085.63
 82. Slobodnick A, Toprover M, Greenberg J, Crittenden DB, Pike VC, Qian Y, et al. Allopurinol use and type 2 diabetes incidence among patients with gout: A VA retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(35):21675. doi: 10.1097/MD.00000000000021675
 83. Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, Hisatome I, Waki M, Uchiyama K, et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study. *Eur Heart J*. 2019;40(22):1778-1786. doi: 10.1093/eurheartj/ehz119
 84. Mizuno Y, Yamamoto T, Nakatsu Y, Ueda K, Matsunaga Y, Inoue MK, et al. Xanthine oxidase inhibitor febuxostat exerts an anti-inflammatory action and protects against diabetic nephropathy development in KK-Ay obese diabetic mice. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4680. doi: 10.3390/ijms20194680
 85. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):458-462. doi: 10.1111/dom.13101
 86. Fralick M, Chen SK, Paterno E, Kim SC. Assessing the risk for gout with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;172(3):186-194. doi: 10.7326/M19-2610
 87. Shimodaira M, Niwa T, Nakajima K, Kobayashi M. Beneficial effects of vildagliptin on metabolic parameters in patients with type 2 diabetes. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15:223-228.
 88. Yamagishi S, Ishibashi Y, Ojima A, Sugiura T, Matsui T. Linagliptin, a xanthine-based dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases serum uric acid levels in type 2 diabetic patients partly by suppressing xanthine oxidase activity. *Int J Cardiol*. 2014;176(2):550-552. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.023

89. Yuan H, Hu Y, Zhu Y, Zhang Y, Luo C, Li Z, et al. Metformin ameliorates high uric acid-induced insulin resistance in skeletal muscle cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;443:138-145. doi: 10.1016/j.mce.2016.12.025
90. Pollak M. The effects of metformin on gut microbiota and the immune system as research frontiers. *Diabetologia.* 2017;60(9):1662-1667. doi: 10.1007/s00125-017-4352-x
91. Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(3S):S11-S16. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.04.008
92. Барскова ВГ, Елисеев МС, Насонов ЕЛ, Волков АВ, Цапина ТН, Зилов АВ, и др. Использование метформина (Сиофора) у пациентов с подагрой и инсулинорезистентностью (6-месячные результаты пилотного исследования). *Терапевтический архив.* 2005;77(12):44-49. [Barskova VG, Eliseev MS, Nasonov EL, Volkov AV, Tsapina TN, Zilov AV, et al. Use of metformin (Siofor®) in patients with gout and insulin resistance (pilot 6-month results). *Terapevticheskii arkhiv.* 2005;77(12):44-49 (In Russ.)].
93. Барскова ВГ, Елисеев МС, Кудаева ФМ, Александрова ЕН, Волков АВ, Насонова ВА, и др. Влияние метформина на течение подагры и инсулинорезистентность. *Клиническая медицина.* 2009;87(7):41-46. [Barskova VG, Eliseev MS, Kudaeva FM, Aleksandrova EN, Volkov AV, Nasonova VA, et al. Effect of metformine on the clinical course of gout and insulin resistance. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2009;87(7):41-46 (In Russ.)].

Желябина О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>

Елисеев М.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

ВЛИЯНИЕ СИОФОРА (МЕТФОРМИНА) НА ТЕЧЕНИЕ СУСТАВНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии

ИПМО Воронежской государственной медицинской академии имени Н. Н. Бурденко,

Россия, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10;

²ревматологическое отделение Центральной городской клинической больницы города Липецка,

Россия, 398035, г. Липецк, ул. Космонавтов, 39. E-mail: dmitrylakhin@yandex.ru

Статья посвящена повышению эффективности лечения больных остеоартрозом с метаболическим синдромом (МС). На сегодняшний день известно, что наличие признаков МС негативно сказывается на течении остеоартроза. В данном исследовании включение сиюфора (метформина) в комплексное лечение больных остеоартрозом с МС при отсутствии негативных побочных эффектов помогло добиться достоверно позитивных изменений в отношении основных проявлений суставного статуса, что позволяет рекомендовать включение данного препарата в комплексную терапию пациентов с остеоартрозом с МС.

Ключевые слова: остеоартроз, метаболический синдром, сиюфор, метформин.

L. V. VASILYEVA¹, D. I. LAKHIN²

INFLUENCE SIOFOR (METFORMIN) ON THE CURRENT OF THE ARTICULATE SYNDROME AT PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AND A METABOLIC SYNDROME

¹Chair of propaedeutics of internal illnesses with a course of therapy

IPME of the Voronezh state medical academy of a name of N. N. Burdenko,

Russia, 394036, Voronezh, street Student's, 10;

²rheumatological department of the Central city clinical hospital of a city of Lipetsk,

Russia, 398035, Lipetsk, street of Cosmonauts, 39. E-mail: dmitrylakhin@yandex.ru

Article is devoted increase of efficiency of treatment of patients with osteoarthritis and a metabolic syndrome (MS). For today it is known, that presence of signs of MS negatively affects at current of osteoarthritis. In the given research inclusion siofor (metformin) in complex treatment of patients with osteoarthritis and MS at absence negative by-effects has allowed to achieve authentically positive changes in the relation of the basic displays of the articulate status that allows to recommend inclusion of the given preparation in complex therapy of patients with osteoarthritis and MS.

Key words: osteoarthritis, a metabolic syndrome, siofor, metformin.

Метаболический синдром (МС) представляет собой термин, который, несмотря на свою молодость, привлекает пристальное внимание врачей всего мира. По современным данным, распространенность его достигает 25–30% среди взрослого населения и существенно увеличивается с возрастом [6, 17, 20]. Полагают, что в основе МС лежит инсулинорезистентность – нарушение инсулин-опосредованной утилизации глюкозы периферическими тканями [25]. При этом каждый из компонентов МС повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а их сочетание в рамках МС в значительной степени ускоряет формирование и прогрессирование атеросклеротических сосудистых заболеваний, которые, по оценкам ВОЗ, занимают первое место среди причин смертности населения индустриально развитых стран [5, 23].

Остеоартроз на сегодня является наиболее распространенной формой суставной патологии и поражает, по современным данным, не менее 20% населения земного шара [15]. При этом поздняя диагностика и малоэффективная терапия приводят к снижению качества жизни больных, росту временной нетрудоспособности и ранней инвалидизации лиц трудоспособно-

го возраста. В основе патогенеза остеоартроза лежит преобладание катаболических процессов над анаболическими, что связано с патологией хондроцитов. При этом хондроциты начинают продуцировать провоспалительные цитокины, которые повышают катаболическую активность хондроцитов. Центральная роль при этом отводится интерлейкинам (ИЛ-1, ИЛ-6), фактору некроза опухоли – α (ФНО- α), которые способствуют росту остеофицитов и повышению жесткости субхондральной кости, что, в свою очередь, стимулирует дегенерацию суставного хряща, замыкая патологический круг [14]. Однако на сегодняшний день также получены данные о взаимосвязи остеоартроза с метаболическими нарушениями [8]. Инсулинорезистентность, ключевое звено МС, способствуя увеличению продукции гликированных соединений, вызывает повышенное образование кислородных радикалов, провоцирующих эндотелиальную дисфункцию [9]. Известно, что повреждения, вызванные свободными радикалами, вносят существенный вклад в развитие как атеросклероза, так и заболеваний суставов [18]. Обнаружена тесная корреляция между содержанием триглицеридов (ТГ) и способностью фагоцитов синтезировать ФНО- α ,

местная продукция которого в очаге воспаления обеспечивает хемотаксис нейтрофилов, усиление фагоцитоза, их дегрануляцию, продукцию и секрецию ими активных форм кислорода [7]. Важную роль инсулинорезистентности в развитии остеоартроза доказывают высокий уровень ТГ у больных с полной утратой хряща по данным артроскопии и его корреляция с ЦИК [2, 9]. Были выявлены взаимосвязь между дислипидемией и окислительным стрессом с эрозивными изменениями в хряще, ассоциация МС с более тяжелым поражением суставного хряща по данным артроскопии у пациентов с остеоартрозом, осложненным вторичным синовитом [11]. Наличие признаков МС у больных остеоартрозом ассоциируется с более тяжелым поражением хряща и рецидивирующими синовитами [16].

В настоящее время одним из наиболее эффективных препаратов для коррекции МС является метформин. Установлено, что данный препарат способен оказывать положительное влияние на основные показатели липидного спектра крови, уровень гликемии и выраженность центрального ожирения [16, 17, 24, 27], снижает риск образования тромбов [16, 22], обладает гиполлипидемическими и антиатерогенными эффектами. При этом препарат оказался способен снижать концентрацию норадреналина в крови и уровень артериального давления у пациентов с инсулинорезистентностью [10]. На фоне терапии метформином уменьшается вазоконстрикция, увеличиваются активность натриевого насоса и продукция оксида азота, что сопровождается снижением содержания внутриклеточного кальция [24, 26]. Кроме того, имеются данные, что препарат способен ингибировать высвобождение провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 [21], способствующих персистенции воспаления, в том числе и в тканях суставов, с развитием хондрита, остеоита, синовита [1].

Цель исследования – оценить клиническую эффективность препарата «сиофор» (метформин) в отношении суставного синдрома у больных остеоартрозом с МС.

Материалы и методы

В обследование включены 78 больных остеоартрозом с МС. Все пациенты находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении МУЗ «Центральная городская клиническая больница города Липецка» в 2006–2009 гг. Обследованные больные были подразделены на две группы. В контрольную группу, состоявшую из 33 человек, вошли больные с остеоартрозом с диагностированным МС – 26 женщин и 7 мужчин в возрасте от 47 до 74 лет (средний – $56,2 \pm 1,21$ года) с длительностью остеоартроза $8,62 \pm 1,03$ года, получавшие патогенетическое лечение остеоартроза. В основной группе оказалось 45 пациентов с остеоартрозом с признаками МС – 36 женщин и 9 мужчин в возрасте от 43 до 71 года (средний – $54,9 \pm 0,92$ года) с длительностью остеоартроза $8,48 \pm 0,97$ года, получавших на фоне патогенетической терапии остеоартроза сиофор. При рентгенологическом исследовании изменения I степени (по I. Kellgren и I. Lawerens) были выявлены у 5,1% больных, II степени – у 85,9%, III степени – у 9,0% больных. Все пациенты были госпитализированы с диагнозом «первичный полиостеоартроз», причем в 100% случаев были затронуты суставы нижних конечностей (коленные суставы – 100%, тазобедренные суставы – 74%, голеностопные суставы – 53,8%, суставы стоп – 79,5%). При этом поводом для госпитализации было наличие выраженных болей в

суставах и синовитов коленных суставов, требующих дальнейшей пункции. Наличие синовитов выявлялось клинически и подтверждалось инструментально (с помощью УЗИ либо МРТ), при этом среди пациентов обеих групп синовиты коленных суставов были выявлены в 100% случаев. Среди сопутствующей патологии отмечались артериальная гипертензия (100%), ожирение (100%), ИБС (73%). Таким образом, больные обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, основным клинико-лабораторным показателям, характеризующим тяжесть заболевания. При этом у всех пациентов основной группы было получено информированное согласие на прием сиофора в качестве препарата для лечения МС.

При поступлении в стационар у всех больных, включенных в исследование, был диагностирован МС на основании критериев, разработанных комитетом экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP ATP III, 2001 г.). МС устанавливался при наличии у пациента трех и более из следующих признаков [28]:

абдоминальное ожирение (окружность талии > 102 см у мужчин, > 88 см у женщин);

уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л;

ХС ЛПВП < 1 ммоль/л у мужчин, $< 1,3$ ммоль/л у женщин;

артериальная гипертензия (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.);

показатели глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л.

В исследование не включались больные, имевшие повышенную чувствительность к сиофору: гипоксические состояния (сердечная или дыхательная недостаточность); декомпенсация функций печени и почек; повышенная чувствительность к компонентам препарата. Биохимическими методами определяли уровни общего холестерина, ТГ, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности (ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП), учитывали вес (кг), индекс массы тела (ИМТ), представляющий собой отношение веса (кг) к квадрату роста (m^2), окружность талии (ОТ) (см), окружность бедер (ОБ) (см), цифры систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (мм рт. ст.).

Оценка тяжести суставного синдрома проводилась путем оценки интенсивности болевого синдрома в покое и при движении по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (мм). Этот тест отражал общую выраженность суставной боли по оценке больного с использованием 100-миллиметровой шкалы боли, где 0 означает отсутствие боли, а 100 – максимальную интенсивность боли [13]. При этом была оценена отдельно интенсивность болевого синдрома в покое и при движении. Индекс Lequesne включал оценку боли в покое и при ходьбе (5 вопросов), максимально проходимого расстояния (1 вопрос) и повседневной активности (4 вопроса). Балльная оценка каждого вопроса суммировалась и составляла счет тяжести заболевания. Индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster University) определялся с помощью опросника для самостоятельной оценки пациентом выраженности боли в покое и при ходьбе (5 вопросов), выраженности и длительности скованности (2 вопроса) и функциональной недостаточности в повседневной деятельности (17 вопросов). При этом оценка проводилась по шкале ВАШ (в см), а затем все показатели суммировались [13].

Во время стационарного лечения пациенты обеих групп получали нестероидные противовоспалительные препараты (найз 100 мг х 2 р. либо модалис 15 мг/

утром), хондролон 100 мг в/м, алфлутоп 1,0 в/м, при наличии синовитов внутрисуставно вводили ксефокам 8 мг после пункции сустава. Гипотензивная терапия подбиралась согласно цифрам АД и степени артериальной гипертензии, использовали метаболически нейтральные иАПФ (берлиприл 5–10 мг х 2 р.), при их непереносимости предпочтение отдавалось также метаболически нейтральным блокаторам Са-каналов (коринфар-ретард 20 мг х 2 р.). Подобранный гипотензивный препарат за время стационарного лечения в дальнейшем на протяжении всего наблюдения не менялся. Амбулаторно пациенты также получали хондропротекторы (хондролон 100 мг в/м № 20 2 курса в год либо алфлутоп 1,0 в/м № 20 2 курса в год). НПВП системно амбулаторно пациенты обеих групп не принимали. При осмотре (спустя 3, 6 и 12 месяцев) и наличии синовитов пациентам вводили 8 мг ксефокама внутрисуставно после пункции сустава. Сиофор назначался пациентам основной группы по 500 мг 2 раза в сутки на протяжении 12 месяцев. В контрольной и основной группах отслеживались биохимические, антропометрические показатели, цифры АД, значения выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ в покое и при движении, индексов Lequesne и WOMAC на 1–3, 7–10-й дни стационарного лечения, а также спустя 3, 6 и 12 месяцев. Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью программы «Microsoft Excell» пакета «Microsoft Office

2003». Подсчитывали величину средней, ошибки средней. Достоверность различий изученных показателей в контрольной и опытной группах определяли по критерию Стьюдента.

Результаты

Динамика основных проявлений МС

Среди пациентов контрольной группы достоверных изменений показателей общего холестерина и ТГ обнаружено не было, были отмечены рост уровня ХС-ЛПНП на 10,5% ($p < 0,01$) и снижение ХС-ЛПВП на 12,5% ($p < 0,01$) к исходу 12 месяцев. Также отмечалась тенденция к увеличению уровня гликемии до 103,4% к концу исследования. Достоверных изменений веса, ОТ и ОБ обнаружено не было, однако была отмечена тенденция к их росту за 12 месяцев: на 6,1%, 2,1% и 1,6% соответственно. В отношении показателя ИМТ в данной группе больных было отмечено достоверное увеличение данного показателя к концу исследования на 6,1% ($p < 0,05$) (табл. 1). В результате адекватно подобранной гипотензивной терапии на 7–10-е сутки было отмечено достоверное снижение цифр САД: с $164 \pm 4,07$ мм рт. ст. до $125,9 \pm 0,98$ мм рт. ст. (76,8%) ($p < 0,001$). В дальнейшем цифры САД имели некоторую тенденцию к увеличению, но оставались достоверно ниже первоначальных значений: $140,1 \pm 1,7$ мм рт. ст. (85,4%) ($p < 0,001$) через 3 месяца; $141,7 \pm 1,87$ мм рт. ст. (86,4%) ($p < 0,001$) через 6 месяцев; $144 \pm 5,92$ мм рт. ст. (87,8%)

Таблица 1

Динамика основных показателей метаболического синдрома у больных контрольной и основной групп за 12 месяцев

Показатель	Группа	1–3-й день	7–10-й день	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Общ. холестерин, ммоль/л	Контрольная	$5,7 \pm 0,15$	$5,5 \pm 0,13$	$5,72 \pm 0,14$	$5,77 \pm 0,15$	$5,9 \pm 0,13$
	Основная	$6,05 \pm 0,14$	$5,6 \pm 0,1$	$5,6 \pm 0,08$	$5,5 \pm 0,13$	$5,4 \pm 0,07$
p		нд	нд	нд	нд	$< 0,01$
Триглицериды, ммоль/л	Контрольная	$2,33 \pm 0,13$	$2,27 \pm 0,12$	$2,37 \pm 0,12$	$2,44 \pm 0,13$	$2,5 \pm 0,13$
	Основная	$2,44 \pm 0,14$	$2,15 \pm 0,13$	$2,25 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,08$	$2,18 \pm 0,06$
p		нд	нд	нд	нд	$< 0,05$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	Контрольная	$1,04 \pm 0,04$	$1,07 \pm 0,03$	$0,98 \pm 0,03$	$0,99 \pm 0,03$	$0,91 \pm 0,02$
	Основная	$1,06 \pm 0,05$	$1,13 \pm 0,04$	$1,19 \pm 0,04$	$1,20 \pm 0,03$	$1,22 \pm 0,03$
p		нд	нд	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	Контрольная	$3,99 \pm 0,11$	$3,66 \pm 0,1$	$4,09 \pm 0,09$	$4,2 \pm 0,09$	$4,41 \pm 0,09$
	Основная	$4,11 \pm 0,12$	$3,78 \pm 0,11$	$3,76 \pm 0,12$	$3,76 \pm 0,1$	$3,68 \pm 0,09$
p		нд	нд	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,001$
Глюкоза (ммоль/л)	Контрольная	$5,94 \pm 0,40$	$6,03 \pm 0,10$	$6,07 \pm 0,11$	$6,10 \pm 0,11$	$6,14 \pm 0,14$
	Основная	$6,56 \pm 0,20$	$4,81 \pm 0,15$	$4,80 \pm 0,10$	$4,80 \pm 0,09$	$4,70 \pm 0,09$
p		нд	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
Вес, кг	Контрольная	$86,9 \pm 2,55$	$88,2 \pm 2,02$	$89,4 \pm 2,05$	$90,6 \pm 2,06$	$92,2 \pm 2,03$
	Основная	$94,9 \pm 2,18$	$94 \pm 2,14$	$89,7 \pm 3,09$	$88,7 \pm 2,67$	$87,9 \pm 1,96$
p		$< 0,05$	нд	нд	нд	нд
ИМТ, кг/м ²	Контрольная	$32,7 \pm 0,56$	$33,2 \pm 0,56$	$33,7 \pm 1,61$	$34,1 \pm 0,58$	$34,7 \pm 0,6$
	Основная	$36,0 \pm 0,86$	$35,4 \pm 0,90$	$34,0 \pm 1,44$	$33,6 \pm 0,84$	$33,3 \pm 0,8$
p		$< 0,01$	нд	нд	нд	нд
ОТ, см	Контрольная	$107,5 \pm 0,94$	$107,1 \pm 0,87$	$107,6 \pm 0,92$	$108,6 \pm 0,94$	$109,8 \pm 0,99$
	Основная	$109,5 \pm 1,61$	$108,7 \pm 1,60$	$107,1 \pm 1,52$	$105,1 \pm 1,44$	$102,7 \pm 1,38$
p		нд	нд	нд	$< 0,05$	$< 0,001$
ОБ, см	Контрольная	$115,3 \pm 3,11$	$115,1 \pm 1,37$	$115,4 \pm 1,37$	$116,1 \pm 1,37$	$117,1 \pm 1,39$
	Основная	$120,9 \pm 1,95$	$120,2 \pm 1,9$	$117,3 \pm 3,86$	$116,0 \pm 1,88$	$114,8 \pm 1,83$
p		нд	нд	нд	нд	нд

($p < 0,05$) через 12 месяцев. Та же картина была характерна в отношении цифр ДАД: от первоначальных $90,3 \pm 1,76$ мм рт. ст. до $79,1 \pm 0,47$ мм рт. ст. (87,6%) ($p < 0,001$) на 7–10-е сутки; $82,9 \pm 0,62$ мм рт. ст. (91,8%) ($p < 0,001$) через 3 месяца; $85,3 \pm 0,97$ мм рт. ст. (94,4%) ($p < 0,05$) через 6 месяцев. К концу исследования цифры ДАД, несмотря на проводимую гипотензивную терапию, достоверно не отличались от первоначальных значений: $86,6 \pm 1,29$ мм рт. ст. (95,9%).

Пациентам основной группы на фоне терапии симорфом за 12 месяцев удалось достичь достоверного снижения уровня общего холестерина на 7,4% ($p < 0,05$) уже на 7–10-е сутки, и на протяжении всего исследования данный показатель продолжал снижаться до 90,9% ($p < 0,01$) спустя 6 месяцев; 89,3% ($p < 0,001$) к концу исследования. Достоверного снижения уровня ТГ удалось достигнуть к концу исследования на 10,7% ($p < 0,05$). Показатель ХС-ЛПВП достоверно увеличился спустя 3 месяца – на 12,3% ($p < 0,05$); через 6 месяцев – на 13,2% ($p < 0,05$), достигнув 115,1% от первоначальных значений к концу исследования ($p < 0,01$). Достоверное уменьшение уровня ХС-ЛПНП было обнаружено на 7–10-е сутки – на 8% ($p < 0,05$), через 3 и 6 месяцев – на 8,5% ($p < 0,05$), на 10,5% ($p < 0,01$) к кон-

($p < 0,01$), ОТ через 6 месяцев на 4,1% ($p < 0,05$) и 6,2% ($p < 0,01$) через 12 месяцев, ОБ к концу исследования на 6,1% ($p < 0,05$) (табл. 1). В отношении цифр САД на 7–10-е сутки было отмечено достоверное снижение данного показателя с $165,1 \pm 4,48$ мм рт. ст. до $126,6 \pm 0,9$ мм рт. ст. (76,7%) ($p < 0,001$), и в дальнейшем этот показатель оставался стабильным: $131,7 \pm 1,05$ мм рт. ст. (79,8%) ($p < 0,001$) через 3 месяца; $128,7 \pm 0,98$ мм рт. ст. (77,9%) ($p < 0,001$) через 6 месяцев; $125,7 \pm 0,93$ мм рт. ст. (76,1%) ($p < 0,001$) к концу исследования. Подобная картина была отмечена и в отношении цифр ДАД: снижение от первоначальных $90,4 \pm 2,01$ мм рт. ст. до $80,0 \pm 0,35$ мм рт. ст. (88,5%) ($p < 0,001$) на 7–10-е сутки; $82,0 \pm 0,54$ мм рт. ст. (90,7%) ($p < 0,001$) через 3 месяца; $79,4 \pm 0,49$ мм рт. ст. (87,8%) ($p < 0,001$) через 6 месяцев; $79,0 \pm 0,49$ мм рт. ст. (87,4%) ($p < 0,001$) к концу исследования. При этом 14 пациентов основной группы (31,1%) сумели сократить среднесуточную дозировку гипотензивных препаратов вдвое, а 8 человек (17,8%) вовсе отказались от гипотензивной терапии к концу наблюдения.

При сравнении основных показателей МС в обеих группах были отмечены достоверно более низкие значения среди пациентов основной группы в отношении по-

Таблица 2

Динамика выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ в покое и при движении у пациентов контрольной и основной групп за 12 месяцев

Показатель	Группа	1–3-й день	7–10-й день	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Боль в покое (ВАШ, мм)	Контрольная	$20,6 \pm 1,49$	$10,7 \pm 0,6$	$18,9 \pm 1,57$	$20,1 \pm 1,54$	$21,5 \pm 1,62$
	Основная	$21,8 \pm 1,49$	$10,6 \pm 0,64$	$12,0 \pm 0,81$	$10,4 \pm 0,63$	$9,4 \pm 0,37$
p		нд	нд	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
Боль при движении (ВАШ, мм)	Контрольная	$56,5 \pm 0,67$	$30,6 \pm 0,55$	$53,3 \pm 1,86$	$55,2 \pm 1,54$	$57,1 \pm 1,55$
	Основная	$58,4 \pm 0,76$	$29,4 \pm 0,41$	$50,2 \pm 0,71$	$47,7 \pm 0,73$	$44,3 \pm 1,19$
p		нд	нд	нд	$< 0,001$	$< 0,001$

Таблица 3

Динамика индексов Lequesne и WOMAC у пациентов контрольной и основной групп за 12 месяцев

Показатель	Группа	1–3-й день	7–10-й день	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Индекс Lequesne (баллы)	Контрольная	$10,5 \pm 1,17$	$7,2 \pm 0,2$	$9,1 \pm 0,47$	$10,3 \pm 0,3$	$10,6 \pm 0,29$
	Основная	$10,6 \pm 0,39$	$7,4 \pm 0,20$	$8,6 \pm 0,22$	$8,0 \pm 0,23$	$7,2 \pm 0,20$
p		нд	нд	нд	$< 0,001$	$< 0,001$
Индекс WOMAC (см)	Контрольная	$104,1 \pm 1,77$	$65,7 \pm 1,47$	$99,7 \pm 3,12$	$107,0 \pm 1,77$	$111,0 \pm 1,82$
	Основная	$108,3 \pm 1,97$	$65,9 \pm 0,93$	$94,7 \pm 1,03$	$92,3 \pm 0,61$	$90,4 \pm 0,89$
p		нд	нд	нд	$< 0,001$	$< 0,001$

цу исследования. Уровень глюкозы достоверно уменьшился на 16,7% ($p < 0,001$) уже на 7–10-е сутки терапии, и в дальнейшем данный показатель оставался стабильным, достоверно ниже первоначальных значений ($p < 0,001$), однако случаев гипогликемии обнаружено не было. При этом было отмечено достоверное снижение веса через 12 месяцев на 7,4% ($p < 0,05$), ИМТ спустя 6 месяцев на 6,7% ($p < 0,05$) и через 12 месяцев на 7,6%

казателей общего холестерина ($p < 0,01$) и ТГ ($p < 0,05$) через 12 месяцев, ХС-ЛПНП через 3 месяца ($p < 0,05$), 6 месяцев ($p < 0,01$) и 12 месяцев ($p < 0,001$), цифр гликемии на 7–10-е сутки, спустя 3, 6 и 12 месяцев ($p < 0,001$), значений ОТ через 6 месяцев ($p < 0,05$) и 12 месяцев ($p < 0,001$), цифр САД через 3, 6 ($p < 0,01$) и 12 месяцев ($p < 0,001$) и ДАД через 6 и 12 месяцев ($p < 0,001$). При этом значения ХС-ЛПВП были выше по отношению

к контрольной группе больных спустя 3, 6 и 12 месяцев исследования ($p < 0,001$) (табл. 1).

Динамика показателей суставного статуса

Пациентам обеих групп за время стационарного лечения была подобрана адекватная терапия, в результате чего было отмечено достоверное снижение выраженности болевого синдрома в покое и при движении на 7–10-е сутки ($p < 0,001$). Однако в дальнейшем в контрольной группе больных оба показателя не имели достоверных изменений по сравнению с первоначальными значениями, в то время как в группе больных, получавших сиюфор, выраженность боли в покое и при движении на протяжении всего исследования была достоверно ниже значений, полученных на 1–3-и сутки ($p < 0,001$) (табл. 2).

При сравнении выраженности болевого синдрома среди больных контрольной и основной групп оказалось, что выраженность боли в покое среди пациентов, получавших сиюфор, была достоверно ниже через 3, 6 и 12 месяцев ($p < 0,001$), а болевой синдром в данной группе больных при движении был достоверно менее выражен спустя 6 и 12 месяцев по отношению к пациентам контрольной группы ($p < 0,001$) (табл. 2).

В обеих группах больных удалось достичь достоверного снижения индексов Lequesne и WOMAC на 7–10-е сутки ($p < 0,001$), однако в контрольной группе больных в дальнейшем эти показатели достоверно не отличались от первоначальных, а индекс WOMAC достоверно вырос на 6,7% к концу исследования ($p < 0,01$) (табл. 3). У пациентов основной группы удалось достичь достоверно более низких значений обоих показателей на протяжении всего исследования ($p < 0,001$).

При сравнении показателей индексов Lequesne и WOMAC среди пациентов обеих групп оказалось, что больные, принимавшие сиюфор, имели достоверно более низкие значения обоих индексов спустя 6 и 12 месяцев ($p < 0,001$) (табл. 3).

Обсуждение

В настоящее время метформин (сиофор) является одним из наиболее эффективных препаратов для коррекции МС. Препарат, относящийся к группе бигуанидов, длительное время применялся для лечения сахарного диабета. Однако накопленные данные позволили расширить его клиническую значимость. Устраняя инсулинорезистентность, он обладает рядом кардиоваскулярных и метаболических эффектов, оказывая положительное влияние на различные компоненты МС [4, 16, 17, 20], доказан его профилактический эффект в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с инсулинорезистентностью [29]. При этом была отмечена эффективность применения препарата у пациентов с МС без признаков сахарного диабета [12, 19, 30], доказаны противовоспалительные свойства препарата в отношении суставного синдрома у пациентов с подагрой с МС, его гипоурикемические эффекты [3]. Однако полученные данные о взаимосвязи остеоартроза с метаболическими нарушениями [8], а также данные о противовоспалительных эффектах метформина [21] позволяют рассматривать препарат для применения не только в коррекции веса, дислипидемии, инсулинорезистентности, но и в лечении суставного синдрома у пациентов с остеоартрозом. Так, в данном исследовании было подтверждено положительное влияние препарата в отношении болевого синдрома у пациентов как

в покое, так и в движении. На фоне приема сиюфора в дозировке 500 мг 2 раза в сутки на протяжении 12 месяцев нежелательных побочных реакций, требующих отмены препарата, отмечено не было. Достоверно более эффективным оказалось лечение у пациентов, принимавших сиюфор, по отношению к больным контрольной группы спустя 6 и 12 месяцев по индексу ВАШ в покое и при движении, индексу Lequesne и WOMAC ($p < 0,001$). Полученные данные позволяют рекомендовать включение сиюфора (метформина) в комплексное лечение больных остеоартрозом с метаболическим синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадюкин В. В. Эффективность и безопасность ацеклофенака (азрала) у больных остеоартрозом // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13. № 7. – С. 392–395.
2. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремская В. М. Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете // Кардиология. – 2000. – № 10. – С. 74–87.
3. Барскова В. Г., Елисеев М. С., Насонов Е. Л. Применение метформина (сиофор®) у пациентов с подагрой и инсулинорезистентностью (предварительные данные 6-месячного наблюдения) // Терапевтический архив. – 2005. – № 12. – С. 44–48.
4. Бирюкова Е. В., Маркина Н. В., Мкртумян А. М. Коррекция метаболических нарушений при висцеральном ожирении метформином (багомед) // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15. № 6. – С. 496–500.
5. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Российский медицинский журнал. – 2001. – № 2. – С. 56–60.
6. Дедов И. И. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2-го типа. – М., 2000. – 106 с.
7. Доценко Э. А., Юпатов Г. И., Чиркин А. А. Холестерин и липопротеиды низкой плотности как эндогенные иммуномодуляторы // Клиническая иммунология. – 2001. – № 3. – С. 6–15.
8. Збровский А. Б., Стажаров М. Ю., Мартынянов В. Ф. Ферменты пуринового метаболизма в диагностике и дифференциальной диагностике остеоартроза и подагрического артрита // Тер. архив. – 2000. – № 4. – С. 21–24.
9. Излева А. Я. Новые перспективы превентивной фармакотерапии при метаболическом синдроме // Тер. архив. – 2005. – № 4. – С. 90–93.
10. Кобалава Ж. Д., Толкачев В. В. Метаболический синдром: принципы лечения // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13. № 7. – С. 451–457.
11. Кратнов А. Е., Курылева К. В., Кратнов А. А. Связь первичного остеоартроза и метаболического синдрома // Клиническая медицина. – 2006. – № 6. – С. 42–46.
12. Мамедов М. Н. Возможно ли применение метформина у больных с метаболическим синдромом без сахарного диабета? // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14. № 13. – С. 936–940.
13. Международные индексы оценки активности, функционального статуса и качества жизни больных ревматическими заболеваниями. – М.: «Ассоциация ревматологов России», 2007. – 88 с.
14. Насонов Е. Л., Насонова В. А. Ревматология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 714 с.
15. Насонова В. А., Насонов Е. Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. – М.: Литтерра, 2003. – 506 с.
16. Bailey C. J., Turner R. C. Metformin // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. № 9. – P. 574–579.
17. Daskalopoulou S. S., Mikhailidis D. P., Elisaf M. Prevention and treatment of metabolic syndrome // Angiology. – 2004. – Vol. 55. № 6. – P. 589–612.
18. Droge W. Free radical in the physiological control of cell function // Physiol. Rev. – 2002. – Vol. 82. – P. 45–47.

19. *Eschwege E.* BIGPRO: reducing the risk from obesity. Congress reports from 57th Congress of ADA and 16th Congress of IDF // *Risques en diabetologie.* – 1998. February. – P. 25–26.
20. *Haffner S. M., Valdez R. A., Hazuda H. P.* Prospective analyses of the insulin resistance syndrome (Syndrome X) // *Diabetes.* – 1992. – Vol. 41. – P. 715–722.
21. *Isoda K., Young J. L., Zirlik A.* Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor (kappa) B in human vascular wall cells // *Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. № 3. – P. 611–617.
22. *Kirpichnikov D., McFarlane S. I., Sowers J. R.* Metformin: an update // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 137. – № 1. – P. 25–33.
23. *Lemieux S.* Genetic susceptibility to visceral obesity and related clinical implications // *Int. J. of Obes.* – 1997. – Vol. 21. № 10. – P. 831–838.
24. *Mamputu J. C., Wiernsperger N. F., Renier G. A.* Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence // *Diabetes Metab.* – 2003. – Vol. 29. № 4, Pt. 2. – P. 71–76.
25. *Reaven G. V.* Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* – 1988. – Vol. 37. – P. 1595–1607.
26. *Ren J., Domingues L. J., Sowers J. R. et al.* Metformin but not gluburide prevents high glucose-induced abnormalities in relaxation and intracellular Ca^{2+} transients in adult rat ventricular myocytes // *Diabetes.* – 1999. – Vol. 48. № 10. – P. 2059–2065.
27. *Srinivasan S., Ambler G. R., Baur L. A.* Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. № 6. – P. 2074–2080.
28. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // NIH Publication. – 2005. – Vol. 5. № 01–3670.
29. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 854–865.
30. *Velazquez E. M., Mendoza S., Hammer T.* Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistant, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy // *Metabolism.* – 1994. – Vol. 43. – P. 647–654.

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА (СИОФОРА) НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Васильева Л. В.¹, доктор медицинских наук,
Лахин Д. И.^{2*}, кандидат медицинских наук

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии института последипломного медицинского образования ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия имени Н. Н. Бурденко» Минздравсоцразвития России, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

² МУЗ «Центральная городская клиническая больница», 398035, Липецк, ул. Космонавтов, д. 39

РЕЗЮМЕ Проведена оценка эффективности метформина (сиофора) в отношении показателей липидного спектра крови у пациентов с метаболическим синдромом. Установлено, что у пациентов, принимавших сиюфор по 500 мг 2 раза в сутки на протяжении 12 месяцев, имелась достоверная положительная динамика всех изучаемых показателей липидного спектра. Полученные данные позволяют рекомендовать включение сиюфора (метформина) в комплексное лечение больных МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, сиюфор, метформин, липидный спектр.

* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: dmitrylakhin@yandex.ru.

Метаболический синдром (МС) в настоящее время привлекает внимание врачей всего мира. Это связано с большой распространенностью данного заболевания в популяции взрослого населения, достигающей 25–30% и увеличивающейся с возрастом [3, 12], а также с обратимостью метаболических нарушений при своевременно начатой адекватной терапии [7].

Существенную роль в формировании МС играет резистентность жировой ткани к инсулину, вследствие которой инсулин теряет способность подавлять окисление липидов, что приводит к высвобождению большого количества свободных жирных кислот (СЖК), угнетающих окисление глюкозы в мышцах [6]. Кроме того, избыток СЖК активирует процессы глюконеогенеза, приводит к повышенному образованию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов, что сопровождается снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [2, 5, 11]. В масштабных эпидемиологических исследованиях убедительно доказана прямая корреляция между уровнем холестерина в крови и уровнем смертности от сердечно-сосудистых осложнений; кроме того, коррекция липидных

нарушений считается важным фактором первичной и вторичной профилактики атеросклероза [4].

В настоящее время одним из препаратов выбора для коррекции МС является метформин. Это лекарственное средство относится к бигуанидам и длительное время применялось только для лечения сахарного диабета. Но накопленные данные позволили расширить его клиническую значимость. Установлено, что препарат обладает гиполипидемическим и антиатерогенным действием [8, 9, 15], снижает экспрессию рецепторов, вовлеченных в процессы внутриклеточного накопления липидов [15], уменьшает риск образования тромбов [8, 14].

Цель исследования – оценить клиническую эффективность метформина (сиофора) в отношении показателей липидного спектра крови у пациентов с метаболическим синдромом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В обследование включены 68 больных с диагностированным МС, находившихся на стационарном лечении в МУЗ «Центральная городская клиническая больница» г. Липецка в 2006–2009 гг.

INFLUENCE OF SIOFOR (METFORMIN) ON BLOOD LIPID SPECTRUM IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Vasilieva L. V., Lakhin D. I.

ABSTRACT The efficacy of metformin (siofore) in respect to blood lipid spectrum indices in patients with metabolic syndrome was evaluated. It was determined that patients who took siofor 500 mg 2 times a day within 12 months had the trustworthy positive dynamics of all lipid spectrum indices examined. The data obtained allowed to recommend siofor administration for complex treatment of patients with metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, siofor, metformin, lipid spectrum.

Основную группу составили 35 пациентов (30 женщин и 5 мужчин) в возрасте от 48 до 73 лет (средний возраст – $60,2 \pm 1,3$ года), получавших сиюфор. В контрольную группу вошли 33 человека (25 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 47 до 76 лет (средний возраст – $61,1 \pm 1,7$ года). У больных обеих групп не было выявлено проявлений сахарного диабета или признаков нарушения толерантности к углеводам. Значения утренней гликемии у 47 обследованных (26 больных контрольной и 21 пациента основной групп) были нормальными, а у оставшихся не превышали значений $6,8$ ммоль/л. При этом пациенты обеих групп к началу исследования не получали какого-либо специализированного лечения с целью коррекции углеводного обмена (ни пероральных сахароснижающих препаратов, ни инсулина). У всех больных диагностировано абдоминальное ожирение и артериальная гипертензия.

МС был диагностирован на основании критериев, разработанных комитетом экспертов Национальной образовательной программы США по холестерину (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, 2001). Диагноз МС устанавливался при наличии у пациента трех и более признаков [16]:

- абдоминальное ожирение (окружность талии более 102 см у мужчин, более 88 см – у женщин);
- уровень триглицеридов – $1,7$ ммоль/л и более;
- содержание холестерина ЛПВП менее 1 ммоль/л у мужчин, менее $1,3$ ммоль/л – у женщин;
- артериальная гипертензия (артериальное давление – $130/85$ мм рт. ст. и более);
- концентрация глюкозы натощак – $6,1$ ммоль/л и более.

Показанием для назначения метформина (сиюфора) было наличие у пациентов МС, а следовательно, инсулинорезистентности. В исследование

не включались больные, имевшие противопоказания к приему сиюфора. Сиюфор назначался по 500 мг 2 раза в сутки на протяжении 12 месяцев.

По мере необходимости пациенты получали гипотензивную терапию (ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов).

Перед началом исследования, а также через 3, 6 и 12 месяцев определялись показатели липидного спектра крови: уровень общего холестерина, холестерина ЛПВП и ЛПНП, триглицеридов, индекс атерогенности.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excell пакета Microsoft Office 2003. Подсчитывали величину средней, ошибки средней. Достоверность различий определяли по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За период наблюдения были отмечены закономерные изменения показателей липидного спектра в изучаемых группах (табл.).

В контрольной группе уровень общего холестерина и триглицеридов на протяжении всего исследования достоверно не менялся, лишь отмечалась тенденция к увеличению обоих показателей: общего холестерина – на $3,5\%$, триглицеридов – на $7,3\%$. Содержание холестерина ЛПВП через 12 месяцев достоверно уменьшилось (на $12,5\%$), а уровень холестерина ЛПНП и индекс атерогенности – возросли (соответственно на $10,5$ и $20,4\%$).

В основной группе достоверное снижение концентрации общего холестерина было достигнуто уже спустя 3 месяца (на $7,4\%$) и к концу исследования она равнялась $5,4 \pm 0,07$ мм/л (снижение на $10,7\%$ от исходной). Уровень триглицеридов через 12 месяцев достоверно уменьшился на $12,3\%$.

Таблица. Динамика показателей липидного спектра крови больных контрольной и основной групп ($M \pm m$)

Показатель	Группа	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Общий холестерин, ммоль/л	Контрольная	$5,7 \pm 0,15$	$5,72 \pm 0,14$	$5,77 \pm 0,15$	$5,9 \pm 0,13$
	Основная	$6,05 \pm 0,14$	$5,6 \pm 0,08^*$	$5,5 \pm 0,13^*$	$5,4 \pm 0,07^{* \wedge}$
Триглицериды, ммоль/л	Контрольная	$2,33 \pm 0,13$	$2,37 \pm 0,12$	$2,44 \pm 0,13$	$2,5 \pm 0,13$
	Основная	$2,44 \pm 0,14$	$2,25 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,08$	$2,18 \pm 0,06^{* **}$
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Контрольная	$1,04 \pm 0,04$	$0,98 \pm 0,03$	$0,99 \pm 0,03$	$0,91 \pm 0,02^*$
	Основная	$1,06 \pm 0,05$	$1,16 \pm 0,04^{**}$	$1,16 \pm 0,03^{**}$	$1,17 \pm 0,03^{**}$
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	Контрольная	$3,99 \pm 0,11$	$4,09 \pm 0,09$	$4,2 \pm 0,09$	$4,41 \pm 0,09^*$
	Основная	$4,11 \pm 0,12$	$3,82 \pm 0,12$	$3,76 \pm 0,1^{* **}$	$3,68 \pm 0,09^{* **}$
Индекс атерогенности, ед.	Контрольная	$4,9 \pm 0,22$	$5,2 \pm 0,17$	$5,4 \pm 0,17$	$5,9 \pm 0,18$
	Основная	$5,1 \pm 0,23$	$4,56 \pm 0,19^{* **}$	$4,53 \pm 0,15^{* **}$	$4,5 \pm 0,12^{* **}$

Примечание. Достоверность различий: * – по сравнению с исходным значением группы $p < 0,05$; ** – по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы $p < 0,05$.

Достоверных изменений содержания холестерина ЛПВП не произошло, однако уже через 3 месяца отмечалась тенденция к увеличению данного показателя (на 9,4%), который к концу исследования составил $1,17 \pm 0,03$ мкм/л (на 10,4% выше исходного). Уровень холестерина ЛПНП через 6 месяцев достоверно снизился на 8,5%, а через 12 месяцев составил $3,68 \pm 0,09$ мкм/л (на 10,5% ниже исходного). При этом индекс атерогенности достоверно уменьшился на 10,6% уже через 6 месяцев, а через 12 месяцев – до $4,5 \pm 0,12$ ед. (на 11,8% от исходного).

По сравнению с данными контроля уровень холестерина ЛПВП в основной группе через 3 месяца от начала исследования был достоверно выше, а индекс атерогенности – ниже. Через 6 месяцев концентрация холестерина ЛПНП в основной группе оказалась достоверно ниже, чем в контрольной, при этом в основной группе сохранялись достоверно более высокие значения уровня холестерина ЛПВП и более низкие значения индекса атерогенности.

К концу исследования уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП и индекс

атерогенности в основной группе были достоверно ниже, а уровень холестерина ЛПВП, напротив, достоверно выше, чем в контрольной группе.

На фоне терапии сиюфором нежелательных побочных реакций у пациентов не наблюдалось. Уровень гликемии до конца исследования оставался в пределах нормальных значений, явлений гипогликемии отмечено не было.

На сегодняшний день эффективность метформина (сиофора) широко изучается: устраняя инсулинорезистентность, он обладает рядом кардиоваскулярных и метаболических эффектов, оказывая положительное влияние на различные компоненты метаболического синдрома [1, 10, 13].

В нашем исследовании на фоне терапии сиюфором отмечено улучшение всех показателей липидного спектра крови через 12 месяцев лечения. При этом у пациентов контрольной группы, не получавших сиюфор, подобной динамики не наблюдалось.

Данные факты позволяют рекомендовать включение данного препарата в комплексное лечение больных метаболическим синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барскова В. Г., Елисеев М. С., Насонов Е. Л. Применение метформина (сиофор®) у пациентов с подагрой и инсулинорезистентностью (предварительные данные 6-месячного наблюдения) // *Терапевт. арх.* – 2005. – № 12. – С. 44–48.
2. Бирюкова Е. В., Маркина Н. В., Мкртумян А. М. Коррекция метаболических нарушений при висцеральном ожирении метформин (багомет) // *РМЖ.* – 2007. – Т. 15, № 6. – С. 496–500.
3. Дедов И. И. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа. – М., 2000.
4. Евсиков Е. М., Теплова Н. В. Фармакоэкономическая эффективность нового генерика аторвастатина – препарата Тулип – у больных с гиперлипидемией // *РМЖ.* – 2006. – Т. 14, № 2. – С. 122–127.
5. Ермачек Е. А., Кондрашкина О. В., Кровицова Е. В. Особенности гормонального метаболизма у мужчин, больных ожирением // *РМЖ.* – 2007. – Т. 15, № 2. – С. 85–88.
6. Кононенко И. В., Сурикова Е. В., Анциферов М. Б. Метаболический синдром с позиции эндокринолога: что мы знаем и что уже можем сделать // *Пробл. эндокринологии.* – 1999. – № 2. – С. 36–41.
7. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Профилактика, диагностика и лечение метаболического синдрома. – М., 2005.
8. Bailey C. J., Turner R. C. Metformin // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334, № 9. – P. 574–579.
9. Daskalopoulou S. S., Mikhailidis D. P., Elisaf M. Prevention and treatment of metabolic syndrome // *Angiology.* – 2004. – Vol. 55, № 6. – P. 589–612.
10. Effects of Metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / S. Jadhav [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48, № 5. – P. 956–963.
11. Ferland M., Despers J. P., Nadeau A. Contribution of glucose tolerance and plasma insulin levels to the relationships between body fat distribution and plasma lipoprotein levels in women // *Int. J. Obes.* – 1991. – Vol. 15, № 10. – P. 677–688.
12. Haffner S. M., Valdez R. A., Hazuda H. P. Prospective analyses of the insulin resistance syndrome (Syndrome X) // *Diabetes.* – 1992. – Vol. 41. – P. 715–722.
13. Kereiakes D. J., Willerson J. T. Metabolic syndrome epidemic // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, № 13. – P. 1552–1553.
14. Kirpichnicov D., McFarlane S. I., Sowers J. R. Metformin: an update // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 137, № 1. – P. 25–33.
15. Mampuru J. C., Wiernsperger N. F., Renier G. A. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence // *Diabetes Metab.* – 2003. – Vol. 29, № 4, Pt. 2. – P. 71–76.
16. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // *NIH Publication.* – 2005. – Vol. 5, № 1. – P. 3670.

Перспективы применения метформина у пациентов с нарушением уратного обмена

М.С. Елисеев¹, Т.С. Паневин^{✉1}, О.В. Желябина¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Метформин является одним из старейших и вместе с тем актуальных и эффективных препаратов для лечения сахарного диабета типа 2. Вместе с тем механизм сахароснижающего эффекта до недавнего времени не был полностью ясен. Современные данные позволяют предполагать, что механизм действия метформина способствует развитию противовоспалительного эффекта, а также снижению уровня мочевой кислоты, и его прием может быть потенциально полезен для пациентов с гиперурикемией и подагрой.

Ключевые слова: метформин, подагра, сахарный диабет типа 2, гиперурикемия

Для цитирования: Елисеев М.С., Паневин Т.С., Желябина О.В., Насонов Е.Л. Перспективы применения метформина у пациентов с нарушением уратного обмена. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 628–634. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200795

REVIEW

Advantages of the use of metformin in patients with impaired uric acid metabolism

Maksim S. Eliseev¹, Taras S. Panevin^{✉1}, Olga V. Zhelyabina¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Metformin is one of the oldest and at the same time relevant and effective drugs for the treatment of type 2 diabetes. At the same time, the mechanism of the hypoglycemic effect was not completely clear until recently. Current data suggest that the mechanism of action of metformin contributes to the development of an anti-inflammatory effect, as well as a decrease in the level of uric acid, and its use can be potentially useful in patients with hyperuricemia and gout.

Keywords: metformin, gout, type 2 diabetes mellitus, hyperuricemia

For citation: Eliseev MS, Panevin TS, Zhelyabina OV, Nasonov EL. Advantages of the use of metformin in patients with impaired uric acid metabolism. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (5): 628–634. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200795

Введение

Подагра и сахарный диабет (СД) – обменные заболевания, в основе патогенеза которых лежит избыток в организме органических молекул, в первом случае – мочевой кислоты (МК), во втором – глюкозы. Предполагается, что МК может принимать участие и в патогенезе СД типа 2 (СД 2). Потенциальные механизмы развития уратиндуцированного нарушения обмена глюкозы могут быть обусловлены уратной ингибцией пролиферации β-клеток островков поджелудочной железы через внеклеточную сигнальную регуляцию киназ и ингибирования аденозинмонофосфат-протеинкиназного (adenosine monophosphate-activated protein kinase – AMPK) пути, что способствует глюконеогенезу [1, 2]. В условиях гиперурикемии (ГУ) уратиндуци-

рованное снижение продукции клетками эндотелия оксида азота сопровождается редукцией инсулин-опосредованного поглощения глюкозы, при этом происходит высвобождение активных молекул кислорода, что приводит к повышению местного парциального давления кислорода, развитию воспалительной реакции, снижению чувствительности к инсулину [3, 4], а также гликированию белков и снижению транскрипции генов инсулина [5]. И наоборот, наличие нарушений углеводного обмена может способствовать ГУ: и гиперинсулинемия, и инсулинорезистентность снижают почечную экскрецию МК [6, 7].

Связь ГУ и подагры с СД 2 реализуется на популяционном уровне. Проспективное в среднем 10-летнее на-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Паневин Тарас Сергеевич** – канд. мед. наук, врач-эндокринолог ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Тел.: +7(914)207-43-67; e-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X; SPIN-код: 7839-3145

Елисеев Максим Сергеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: elicmax@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-1191-5831; SPIN-код: 2524-7320

Желябина Ольга Владимировна – мл. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: olga-sheliabina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5394-7869; SPIN-код: 8038-6195

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: nasonov@irramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

✉ **Taras S. Panevin.** E-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X

Maksim S. Eliseev. ORCID: 0000-0003-1191-5831

Olga V. Zhelyabina. ORCID: 0000-0002-5394-7869

Evgeny L. Nasonov. ORCID: 0000-0002-1598-8360

блюдение за 4536 лицами, исходно не страдающими СД, показало, что отношение рисков его развития, скорректированное по ряду ключевых факторов, включая индекс массы тела, артериальное давление и другие, в верхнем квартиле (МК сыворотки $>6,2$ мг/дл) составило 1,68 (95% доверительный интервал – ДИ 1,22–2,30) по отношению к нижнему квартилю (МК сыворотки $\leq 4,5$ мг/дл) [8]. В метаанализе, исследующем влияние уровня урикемии на риск развития СД 2, показано, что увеличение уровня МК в сыворотке на 1 мг/дл приводило к возрастанию риска развития СД 2 в среднем на 17% [9]. Предполагается также, что высокий риск выявления СД 2 при подагре, а также подагры у пациентов с СД 2 имеют генетическую природу и отождествляются с наличием ряда общих генетических маркеров [10].

Лечение обоих заболеваний стратегически схоже: при подагре целью является достижение нормального уровня МК крови, при СД 2 – нормализации гликемии, а частое сочетание указанных обменных заболеваний требует учитывать влияние лекарственной терапии на сопутствующие заболевания. Так, например, аллопуринол и фебуксостат защищали крыс от вызванной фруктозой гиперинсулинемии и других проявлений метаболического синдрома [11, 12]. Важным представляется изучение плейотропных эффектов, обуславливающих возможность влияния сахароснижающих препаратов на уратный обмен и кристаллиндуцированное воспаление [13, 14]. Среди подобных веществ выделяется метформин (МФ), различные не связанные с непосредственным влиянием на уровень гликемии эффекты которого предопределяют все более и более широкие возможности применения препарата, в том числе у пациентов с подагрой.

МФ (диметилбигуанид) применяется для лечения СД 2 уже более 60 лет, а гипогликемические свойства *Galega officinalis* – растения, содержащего бигуаниды, известны с конца XVIII в. [15]. На сегодняшний день МФ рекомендован в качестве стартового сахароснижающего препарата при СД 2, в составе комбинированной сахароснижающей терапии при превышении индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина более чем на 1,0% [16]. МФ также используется с целью профилактики развития СД 2 у лиц с нарушениями углеводного обмена. Отмечено снижение заболеваемости СД 2 на 31% в сравнении с плацебо после 2,8 года наблюдения, которое сохранялось на уровне 18% через 10 и 15 лет [17]. По данным федерального регистра пациентов с СД на 2018 г. [18], среди пациентов, получающих 1 сахароснижающий препарат, 63,4% принимают МФ, а в составе 2- и 3-компонентной комбинированной терапии МФ назначается более чем в 98% случаев. По данным исследований в Великобритании, МФ назначен 83,6% пациентов с СД 2 в 2013 г. [19]. Препарат обладает сравнительно выраженным сахароснижающим эффектом, в среднем снижая уровень гемоглобина HbA_{1c} на 1,0–1,5% [20], однако выраженность гипогликемического эффекта варьирует у отдельных пациентов, что может быть обусловлено генетическими факторами [21].

Согласно результатам метаанализов, МФ не оказывает значимого влияния на динамику массы тела, уступая агонистам глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [22]. МФ снижает частоту возникновения макрососудистых заболеваний по крайней мере у лиц с ожирением [23]. Полученные данные свидетельствуют о том, что МФ снижает риск общей смертности на 16% [24]. В проспективном исследовании 5500 пациентов с СД 2 в Великобритании продемонстрировано достоверное положительное влияние терапии МФ на сердечно-сосудистые исходы, относительное

снижение риска общей смертности составило 36%, а от инфаркта миокарда – 39% [25]. Кроме того, отмечена более низкая онкологическая смертность у лиц, получавших МФ, по сравнению группой пациентов, получавших инсулин или производные сульфонилмочевины [26].

Основные побочные эффекты МФ включают желудочно-кишечный дискомфорт, тошноту и нарушение стула, развитие которых может быть предотвращено титрованием дозы. Крайне редко может развиваться дефицит витамина B_{12} , в связи с чем при постоянном приеме МФ рекомендован скрининг данного показателя не реже 1 раза в 3 года. Наиболее опасным осложнением является лактацидоз, обусловленный нарушением утилизации лактата, что является прямым следствием механизма действия МФ (торможение глюконеогенеза, в том числе из молочной кислоты, а также активация процессов гликолиза, в том числе анаэробного, конечным продуктом которого является лактат) [27]. Следует отметить, что данное осложнение развивается крайне редко и наиболее часто – у пациентов с состояниями, сопровождающимися гипоксией. Еще одним фактором риска лактацидоза является нарушение функции почек, в связи с чем препарат противопоказан при расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, а при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин необходимо уменьшение суточной дозы. Значительно увеличивает риск развития лактацидоза острое почечное повреждение, в том числе вследствие контрастинуцированной нефропатии, что обуславливает необходимость временной отмены МФ за 48 ч до и после рентгенологических исследований с использованием контраста [28].

Механизм противоподагрического эффекта

МФ является препаратом со множеством положительных эффектов не только в отношении углеводного обмена, однако механизм действия длительное время оставался не до конца понятным. В настоящее время доминирующей концепцией является активация АМРК, что приводит к множеству эффектов, в том числе ингибированию мишени рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin – mTOR) [29]. Сахароснижающий эффект МФ связан с улучшением поглощения и метаболизма глюкозы периферическими тканями, а также ингибированием глюконеогенеза в печени. Кроме того, предполагается торможение всасывания глюкозы в кишечнике [30]. Отмечены плейотропные эффекты МФ, включая кардио- и нефропротективное действие, а также антипролиферативные, антифибротические и антиоксидантные эффекты [31]. В последние годы диметилбигуанид рассматривается как потенциально «антивозрастная» молекула [32].

Исследования показывают, что основной субклеточной мишенью МФ являются митохондрии, где препарат накапливается, достигая концентраций в 1000 раз более высоких в сравнении с внеклеточной средой [33]. На мембране митохондрий МФ обратимо ингибирует НАДН-убихинон-оксидоредуктазу («комплекс I» цепи переноса электронов). Ингибирование данного фермента приводит к снижению энергетического потенциала клетки, что проявляется снижением синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) и увеличением соотношения аденозинмонофосфата и АТФ. Избыток аденозинмонофосфата приводит к активации АМРК, которая реагирует на дефицит энергии. Эффекты АМРК направлены на восстановление физиологического энергетического баланса путем активации катаболических путей, что приводит к генерации АТФ, и одновременным ингибированием анаболических процессов, потребляющих АТФ. Нарушение данного соотношения объясняет

гипогликемический эффект МФ преимущественно за счет торможения активности глюкозо-6-фосфатазы – ключевого фермента глюконеогенеза [30].

Активация AMPK приводит к фосфорилированию молекул TSC2 и Raptor, что способствует снижению активности C1-фрагмента и образованию комплекса mTORC1. Таким образом, mTOR находится под ингибирующим влиянием AMPK. Данный путь участвует в регуляции энергетического гомеостаза с помощью модуляции клеточных процессов, таких как синтез белка и аутофагия, а также регулирует ангиогенез [34]. Сигнальный путь mTOR частично регулирует продукцию интерлейкина (ИЛ)-8 и ИЛ-1 β и, следовательно, может представлять интерес в качестве мишени для ингибирования хронического воспаления у пациентов с подагрой [35]. Наиболее мощным клинически одобренным препаратом, который ингибирует mTOR, является рапамицин, который используется в качестве иммунодепрессанта у пациентов с трансплантатом и в качестве покрытия для коронарных стентов. Кроме того, опубликован ряд сообщений об использовании рапамицина в качестве дополнительной терапии при ревматоидном артрите, системной красной волчанке (СКВ) и болезни Шегрена. Менее известным, слабым ингибитором mTOR, но более широко используемым, является МФ [36].

Также mTOR играет важную роль в активации и дифференцировке иммунных клеток через сигнальный путь преобразователя и активатора пути транскрипции (signal transducer and activator of transcription proteins) [37]. Показано, что МФ подавляет передачу сигналов mTOR с помощью AMPK-зависимых или независимых механизмов. МФ может регулировать и другие пути, имеющие отношение к аутоиммунитету, включая путь нуклеарного фактора κ B (NF- κ B) и митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК)/c-Jun NH2-терминальную киназу (JNK) [38]. Данные ингибирующие механизмы реализуются в первую очередь в иммунных клетках (нейтрофилах, M1-субпопуляции макрофагов и эффекторных Т-лимфоцитах), поскольку они наиболее активно используют гликолиз в качестве субстрата АТФ. Активация AMPK способствует окислению субстратов в митохондриях, ограничивая тем самым гликолитическую способность клеток [39].

Макрофаги являются наиболее широко представленными иммунными клетками в тканях, обеспечивая ответ 1-й линии против патогенов. После активации макрофаги поляризуются в двух фенотипах: провоспалительные M1 и M2, связанные с разрешением воспаления и репарацией. Макрофаги M1 продуцируют в основном провоспалительные цитокины (т.е. фактор некроза опухоли α – ФНО- α , ИЛ-1, 6, 12, 23 и моноцитарный хемоаттрактантный хемопротектин-1), а макрофаги M2 – цитокины с противовоспалительными свойствами (ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста β) [36]. Пр продемонстрировано, что МФ дозозависимо ингибирует индуцированный липополисахаридом (ЛПС) синтез про-ИЛ-1 β , в то же время усиливая экспрессию ИЛ-10 в макрофагах, полученных из костного мозга мыши [40]. В данном случае влияние не зависит от активации AMPK и ассоциировано со снижением продукции активных форм кислорода как прямое следствие подавления митохондриального комплекса I, вызванного МФ. В макрофагах человека МФ способен подавлять индуцированную ЛПС экспрессию ФНО- α и моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1) и активных форм кислорода через путь AMPK. Данный эффект связан со снижением активности NF- κ B и митоген-активируемую протеинкиназы [41]. У пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, получавших фенофибрат, добавление МФ в течение 12 нед способно снизить индуцируемую ЛПС продукцию ФНО- α и ИЛ-6 [42] моноцитами периферической крови. Аналогично у пациентов с нарушенной

глюкозой натошак, получавших симвастатин, добавление МФ приводило к снижению уровней индуцированных ЛПС ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и MCP-1 [43].

Другие важные иммунные клетки, играющие роль в подагрическом воспалении, – нейтрофилы. В большой группе больных СД 2 продемонстрировано, что терапия МФ в сравнении с препаратами сульфонилмочевины значимо снижает нейтрофил/лимфоцитарное соотношение через 8–16 мес [44]. Важной особенностью нейтрофилов является образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (Neutrophil extracellular traps – NET), которые представляют собой структуры ДНК, выделяющиеся при деконденсации и распространении хроматина во внеклеточном пространстве. Предполагается, что избыточный NET-оз участвует в патогенезе аутоиммунных заболеваний [45]. Назначение МФ больным СКВ сопровождалось снижением числа обострений и потребности в увеличении дозы глюкокортикоидов [46], что может быть также актуально для пациентов с подагрой с связи с тем, что некоторые из них с целью профилактики могут получать низкие дозы глюкокортикоидов [47]. NET-оз может быть индуцирован избыточным воздействием глюкозы, что подтверждается результатами исследований у пациентов с СД 2 [48], МФ ингибирует NET-оз у пациентов с СД 2, а также при наличии предиабета вне зависимости от уровня гликемии [49].

В голландском исследовании N. Vazirpanah и соавт. [36] среди 89 пациентов в межприступном периоде подагры и 89 человек контрольной группы изучено влияние МФ на mTOR. Отмечено, что иммунные клетки (моноциты, В- и Т-лимфоциты) *ex vivo* от пациентов с подагрой демонстрируют более высокую экспрессию генов пути mTOR под действием кристаллов моноурата натрия (МУН) *in vitro*. Моноциты являются наиболее известными экспрессорами mTOR. Показано, что кристаллы МУН инициируют клеточную гибель моноцитов, что сопровождается выбросом провоспалительных цитокинов. В моноцитах пациентов контрольной группы также наблюдалось увеличение экспрессии mTOR под действием МУН. Кроме того, после инкубирования клеток периферической крови в течение 6 и 24 ч в среде, богатой МУН, наблюдалось увеличение доли Т-лимфоцитов и NK-клеток. При угнетении mTOR рапамицином или МФ отмечалось ингибирующее влияние на гибель моноцитов. Ингибирующий эффект МФ стабилен через 6 ч и достиг своего минимума после 12 ч стимуляции, что соответствует фармакокинетике препарата. В этих же моноцитах наблюдалось значимое ингибирование NF- κ B. При воздействии на моноциты МУН и рапамицином (56% живых клеток) или МФ (59% живых клеток) доля живых клеток достоверно больше, чем в среде только с МУН (живые клетки 35%) через 7 ч ($p < 0,0001$). В присутствии МФ наблюдалось снижение уровней ИЛ-1 β , 6, 8, 10, 18, ФНО- α , MCP-1, MIP-1 и IP-10.

Последующий ретроспективный анализ 23 пациентов с подагрой, принимавших МФ, по сравнению с 19 пациентами с подагрой и диабетом, не принимавшими МФ, показал, что использование комбинации аллопуринол + МФ достоверно ассоциировалось с более низкой частотой приступов подагры в сравнении с группой, получающей только аллопуринол ($p = 0,010$). Средняя частота возникновения приступов составила 2,04 в год (95% ДИ от 1,29 до 2,38) в группе аллопуринол + МФ и 4,00 в год (95% ДИ от 2,57 до 5,43) в группе сравнения. В данное исследование включены только пациенты с кристалл-верифицированной подагрой, что соответствует «золотому стандарту» диагностики, а исследования *in vitro* косвенно подтверждаются результатами *in vivo*. Недостатком исследования является небольшая когорта,

использованная для ретроспективного анализа. Кроме того, отсутствовали данные о показателях углеводного обмена и функции почек.

Другое большое ретроспективное исследование «случай–контроль» 7536 пациентов с СД 2 показало, что использование МФ снижает отношение шансов развития подагры по сравнению с пациентами, не использующими МФ [50].

Кроме того, активирование АМРК-зависимых механизмов МФ приводит к ингибированию синтазы жирных кислот, что способствует снижению уровня свободных жирных кислот (СЖК) [51]. В отечественном исследовании [52] влияния МФ (1500 мг/сут) на пуриновый обмен и инсулинорезистентность у 30 пациентов в межприступном периоде подагры со средней длительностью заболевания 6 лет, не имеющих СД 2, показано среднее снижение уровня МК с $569,5 \pm 109,5$ до $442,8 \pm 107,4$ мкмоль/л ($p < 0,01$) через 12 мес терапии. Отмечено достижение нормоурикемии (< 360 мкмоль/л) у 11 пациентов, достоверное снижение уровня инсулина крови натощак (с $23,9$ [14,3; 33,8] до $15,9$ [11,5; 24,0] мкЕд/мл; $p < 0,01$), индекса НОМА (с $6,5$ [3,7; 9,1] до $3,7$ [2,9; 5,6]; $p < 0,01$), липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. При этом гипоурикемический эффект МФ не связан с почечной экскрецией МК, снижением артериального давления и уменьшением массы тела. Предполагается, что снижение уровня МК обусловлено ингибированием синтеза СЖК в печени, что приводит к снижению синтеза пуринов *de novo* [53]. Ограничениями данного исследования являлось отсутствие группы контроля, а также то, что не изучено влияние различных доз МФ. Важным преимуществом является отсутствие у исследуемых пациентов нарушений углеводного обмена.

Значительную роль в патогенезе подагры играет воспаление через путь NF-κB. МФ уменьшает экспрессию NF-κB опосредованно через АМРК-зависимое снижение активности ФНО-α, а также фосфорилирование MAP-киназ (p38, JNK и Erk) [54]. Активность NF-κB контролируется семейством ингибиторных молекул IκB, а также белками p50, p52 и др. В покое NF-κB находится в цитоплазме и инактивирован при помощи IκB. При воздействии цитокинов IκB-киназа инактивирует IκB, что обеспечивает внутриядерное перемещение NF-κB и в итоге приводит к активации синтеза провоспалительных цитокинов и фагоцитарных хемоаттрактантов, поддерживая таким образом воспаление [55]. Показано, что МФ в концентрации 100–1000 мкмоль/л ингибирует фосфорилирование IκB-киназы и деградацию IκBα в эндотелиальных клетках пупочной вены человека через АМРК [56]. Помимо этого активация пути NF-κB реализуется посредством взаимодействия различных молекул с Toll-подобными рецепторами (ТПР), в том числе под действием СЖК, что также является точкой приложения МФ. Необходимо отметить, что при ожирении наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов, ассоциированных с канцерогенезом: лептина, адипонектина, ИЛ-1β и 6, ингибитора активации плазминогена 1 и ФНО-α [57]. При активации АМРК происходит снижение выделения провоспалительных цитокинов из макрофагов и адипоцитов, что предполагает возможное влияние МФ на хроническое воспаление [58]. Наконец, применение МФ в течение 12 мес снижало уровень С-реактивного белка в крови [59].

Показано, что кристаллы МУН активируют неспецифические воспалительные реакции, взаимодействуя с ТПР-2 и ТПР-4, а также его корецептором CD14 на мембране иммунных клеток. Взаимодействие МУН с ТПР приводит к последующему эндоцитозу данного комплекса

и активации инфламмасомы криопирина (NLPR3), что способствует активации каспазы-1 и в последующем – увеличению выработки ИЛ-1β и 18 [60]. ИЛ-1β стимулирует продукцию простагландина E2, оксида азота, матриксных металлопротеиназ и дезинтеграторов и металлопротеиназ с тромбоспондиновыми мотивами (ADAMTS) [61]. Однако для активации данного воспалительного пути необходимо наличие не только МУН, но и кофакторов, таких как ЛПС кишечного микробиома или СЖК. Данные кофакторы взаимодействуют с ЛПС-связывающим белком, расположенным в тесной связи с ТПР и CD14 [62–64]. В экспериментах на животных показано, что при более высоком содержании ЛПС в плазме отмечено увеличение содержания провоспалительных молекул в синовиальной жидкости и крови [65].

Насколько мощными и клинически важными могут быть противовоспалительные эффекты МФ, показано в ретроспективном анализе применения препарата у пациентов с COVID-19 и СД 2, где ассоциированное с его приемом снижение смертности определялось, как предполагается, более низкими сывороточными уровнями ФНО-α и ИЛ-6, а также, возможно, повышением уровня ИЛ-10 [66]. При этом реализация данного механизма ограничивалась пациентами женского пола, что авторы объясняют меньшим ингибирующим влиянием МФ на синтез указанных цитокинов у мужчин [67], что может быть обусловлено влиянием половых гормонов и эпигенетическими изменениями Y-хромосомы [68].

Среди потенциально полезных механизмов противовоспалительного действия МФ при ревматических заболеваниях рассматривается влияние препарата и на изменение популяции Th17- и регуляторных Т-клеток. На модели коллагениндуцированного артрита у мышей продемонстрировано, что потребление мышьями в рамках эксперимента МФ в сравнении с получавшими физиологический раствор приводило к снижению культивирования Th17-клеток и увеличению количества регуляторных Т-клеток [69]. При этом одним из малоизученных механизмов развития подагрического артрита является роль в нем регуляторных Т-клеток и Th-17, дисбаланс соотношения которых меняется по ходу развития острого подагрического воспаления [70]. Таким образом, влияние МФ на популяцию Т-клеток у пациентов с подагрой также может быть важной компонентой противовоспалительного действия и предполагает его дальнейшее изучение.

Изменения в составе микробиома кишечника ассоциированы с развитием ряда аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, СКВ, системная склеродермия и болезнь Бехчета [38]. В исследованиях на мышьях в условиях высоко обогащенной жирами диеты пероральное введение бактерии *Akkermansia muciniphila* уменьшало синтез адипокинов жировой тканью и повышало толерантность к глюкозе [71]. В другом исследовании [72] отмечено, что численность *A. muciniphila* и *Clostridium cocleatum* значительно увеличилась после лечения МФ на мышьями модели. В другом исследовании [73] у мышьях, получавших МФ, отмечено более высокое содержание *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Butyricimonas* и *Parabacteroides*, что коррелировало со сниженной экспрессией ИЛ-1β и 6 в жировой ткани. Также показано, что применение МФ увеличивает количество *Lactobacillus* в проксимальных отделах тонкого кишечника [74].

Существует несколько клинических исследований, посвященных изучению влияния МФ на состав кишечного микробиома у пациентов с СД 2. К. Forslund и соавт. проанализировали 784 образца метагенома человека и наблюдали сдвиг в микробиоме во время лечения МФ с истощением таксонов, продуцирующих бутират. Предполагается потен-

циальная роль микробного влияния на эффекты МФ, которые могут быть связаны с продукцией короткоцепочечных жирных кислот [75]. В исследовании 28 пациентов с СД 2 (14 получали МФ) и 84 из группы контроля подтверждена связь между толерантностью к глюкозе и составом микробиома кишечника на фоне приема МФ [76]. Таким образом, МФ, вероятно, способен модифицировать состав кишечного микробиома, оказывая иммуномодулирующее действие, что может приводить к предотвращению активации провоспалительных путей и снижению инсулинорезистентности.

Заключение

МФ является одним из самых часто назначаемых препаратов у пациентов с метаболическим синдромом и уже несколько десятилетий «сопровождает» уратснижающую терапию аллопуринолом у пациентов с подагрой и нарушениями углеводного обмена, однако полное понимание его

влияния на пуриновый обмен и воспаление приходит лишь в последнее время, что связано с подробным изучением внутриклеточных сигнальных путей, а также микробиоты. В целом эффект МФ у пациентов с подагрой можно охарактеризовать как противовоспалительный, обусловленный воздействием на большинство звеньев реализации аутовоспаления, начиная с клеточной мембраны (активации ТПР). Влияние на липидный обмен может обуславливать прямой гипохуремический эффект МФ, что позволяет говорить о разностороннем действии у пациентов с подагрой. Благодаря сравнительно невысокой стоимости МФ является широкодоступным лекарственным средством и должен быть использован у всех пациентов с подагрой в сочетании с нарушениями углеводного обмена при отсутствии противопоказаний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список сокращений

АТФ – аденозинтрифосфат
ГУ – гиперурикемия
ДИ – доверительный интервал
ИЛ – интерлейкин
ЛПС – липополисахарид
МК – мочевиная кислота
МУН – моноурат натрия
МФ – метформин
СД – сахарный диабет
СД 2 – сахарный диабет типа 2
СЖК – свободные жирные кислоты

СКВ – системная красная волчанка
ТПР – Toll-подобные рецепторы
ФНО-α – фактор некроза опухоли α
AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase) – аденозин-монофосфат-активируемая протеинкиназа
mTOR (mammalian target of rapamycin) – мишень рапамицина у млекопитающих
NET (Neutrophil extracellular traps) – нейтрофильные внеклеточные ловушки
NF-κB – нуклеарный фактор κB

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zhang Y, Yamamoto T, Hisatome I, et al. Uric acid induces oxidative stress and growth inhibition by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signal pathways in pancreatic β cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;375(1-2):89-96. DOI:10.1016/j.mce.2013.04.027
- Lanaspa MA, Cicerchi C, Garcia G, et al. Counteracting roles of AMP deaminase and AMP kinase in the development of fatty liver. *PLoS One*. 2012;7(11):e48801. DOI:10.1371/journal.pone.0048801
- Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 2005;67(5):1739-42. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x
- Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev*. 2009;30(1):96-116. DOI:10.1210/er.2008-0033
- Matsuoka T, Kajimoto Y, Watada H, et al. Glycation-dependent, reactive oxygen species-mediated suppression of the insulin gene promoter activity in HIT cells. *J Clin Invest*. 1997;99(1):144-50. DOI:10.1172/JCI119126
- Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA*. 1991;266(21):3008-11. DOI:10.1001/jama.1991.03470210076036
- Muscelli E, Natali A, Bianchi S, et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1996;9(8):746-52. DOI:10.1016/0895-7061(96)00098-2
- Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(2):361-2. DOI:10.2337/dc07-1276
- Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1737-42. DOI:10.2337/dc09-0288
- Lai HM, Chen CJ, Su BY, et al. Gout and type 2 diabetes have a mutual inter-dependent effect on genetic risk factors and higher incidences. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(4):715-20. DOI:10.1093/rheumatology/ker373
- Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290(3):F625-31. DOI:10.1152/ajprenal.00140.2005
- Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista-García P, et al. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;294(4):F710-8. DOI:10.1152/ajprenal.00454.2007
- Паневин Т.С., Желябина О.В., Елисеев М.С., Шестакова М.В. Уратснижающие эффекты ингибиторов дипептидилпептидазы-4. *Сахарный диабет*. 2020;23(4):349-56 [Panevin TS, Zhelyabina OV, Eliseev MS, Shestakova MV. Urate-lowering effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):349-56 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12412
- Паневин Т.С., Елисеев М.С., Шестакова М.В., Насонов Е.Л. Преимущества терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с гиперурикемией и подагрой. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):110-8 [Panevin TS, Eliseev MS, Shestakova MV, Nasonov EL. Advantages of therapy with sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with hyperuricemia and gout. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(5):110-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.05.000633
- Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017;60(9):1566-76. DOI:10.1007/s00125-017-4318-z
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. *Сахарный диабет*. 2019;22(1S1):1-144 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. 9th ed. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(1S1):1-144 (in Russian)]. DOI:10.14341/dm221s1
- Aroda VR, Knowler WC, Crandall JP, et al. Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program/ Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetologia*. 2017;60(9):1601-11. DOI:10.1007/s00125-017-4361-9
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет*. 2019;22(2S):4-61 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK,

- et al. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(2S):4-61 (in Russian)]. DOI:10.14341/dm12208
19. Sharma M, Nazareth I, Petersen I. Trends in incidence, prevalence and prescribing in type 2 diabetes mellitus between 2000 and 2013 in primary care: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2016;6(1):e010210. DOI:10.1136/bmjopen-2015-010210
 20. DeFronzo RA, Stonehouse AH, Han J, Wintle ME. Relationship of baseline HbA_{1c} and efficacy of current glucose-lowering therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med*. 2010;27(3):309-17. DOI:10.1111/j.1464-5491.2010.02941
 21. Zhou K, Yee SW, Seiser EL, et al. Variation in the glucose transporter gene SLC2A2 is associated with glycemic response to metformin. *Nat Genet*. 2016;48(9):1055-9. DOI:10.1038/ng.3632
 22. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, et al. Drugs Commonly Associated With Weight Change: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):363-70. DOI:10.1210/jc.2014-3421
 23. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854-65. DOI:10.1016/s0140-6736(98)07037-8
 24. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(9):1620-9. DOI:10.1007/s00125-017-4337-9
 25. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*. 1995;44:1249-58. DOI:10.2337/diabetes.44.11.1249
 26. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased Cancer-Related Mortality for Patients With Type 2 Diabetes Who Use Sulfonylureas or Insulin. *Diabetes Care*. 2006;29(2):254-8. DOI:10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1558
 27. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003. DOI:10.1002/14651858.cd002967
 28. Connelly PJ, Lonergan M, Soto-Pedre E, et al. Acute kidney injury, plasma lactate concentrations and lactic acidosis in metformin users: A GoDarts study. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(11):1579-86. DOI:10.1111/dom.12978
 29. Coperchini F, Leporati P, Rotondi M, Chiovato L. Expanding the therapeutic spectrum of metformin: from diabetes to cancer. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(10):1047-55. DOI:10.1007/s40618-015-0370-z
 30. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-85. DOI:10.1007/s00125-017-4342-z
 31. Anabtawi A, Miles JM. Metformin: nonglycemic effects and potential novel indications. *Endocr Pract*. 2016;22(8):999-1007. DOI:10.4158/ep151145.ra
 32. Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, Espeland MA. Metformin as a Tool to Target Aging. *Crit Metab*. 2016;23(6):1060-5. DOI:10.1016/j.cmet.2016.05.011
 33. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex I of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J*. 2000;348(3):607-14. DOI:10.1042/bj3480607
 34. Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010;12(1):21-35. DOI:10.1038/nrm3025
 35. Lin HH, Chang KT, Hung CC, et al. Effects of the mTOR inhibitor Rapamycin on Monocyte-Secreted Chemokines. *BMC Immunol*. 2014;15(1). DOI:10.1186/s12865-014-0037-0
 36. Vazirpanah N, Otrria A, van der Linden M, et al. mTOR inhibition by metformin impacts monosodium urate crystal-induced inflammation and cell death in gout: a prelude to a new add-on therapy? *Ann Rheum Dis*. 2019;78(5):663-71. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-214656
 37. Saleiro D, Platanias LC. Intersection of mTOR and STAT signaling in immunity. *Trends Immunol*. 2015;36(1):21-9. DOI:10.1016/j.it.2014.10.006
 38. Ursini F, Russo E, Pellino G, et al. Metformin and Autoimmunity: A "New Deal" of an Old Drug. *Front Immunol*. 2018;9. DOI:10.3389/fimmu.2018.01236
 39. O'Neill LAJ, Hardie DG. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation. *Nature*. 2013;493(7432):346-55. DOI:10.1038/nature11862
 40. Kelly B, Tannahill GM, Murphy MP, O'Neill LAJ. Metformin Inhibits the Production of Reactive Oxygen Species from NADH: Ubiquinone Oxidoreductase to Limit Induction of Interleukin-1 β (IL-1 β) and Boosts Interleukin-10 (IL-10) in Lipopolysaccharide (LPS)-activated Macrophages. *J Biol Chem*. 2015;290(33):20348-59. DOI:10.1074/jbc.m115.662114
 41. Buldak Ł, Machnik G, Buldak RJ, et al. Exenatide and metformin express their anti-inflammatory effects on human monocytes/macrophages by the attenuation of MAPKs and NF κ B signaling. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2016;389(10):1103-15. DOI:10.1007/s00210-016-1277-8
 42. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Okopień B. Monocyte-suppressing effect of high-dose metformin in fenofibrate-treated patients with impaired glucose tolerance. *Pharmacol Rep*. 2013;65(5):1311-6. DOI:10.1016/s1734-1140(13)71489-0
 43. Krysiak R, Okopień B. The effect of metformin on monocyte secretory function in simvastatin-treated patients with impaired fasting glucose. *Metabolism*. 2013;62(1):39-43. DOI:10.1016/j.metabol.2012.06.009
 44. Cameron AR, Morrison VL, Levin D, et al. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circ Res*. 2016;119(5):652-65. DOI:10.1161/circresaha.116.308445
 45. Yang H, Biermann MH, Brauner JM, et al. New Insights into Neutrophil Extracellular Traps: Mechanisms of Formation and Role in Inflammation. *Front Immunol*. 2016;7. DOI:10.3389/fimmu.2016.00302
 46. Wang H, Li T, Chen S, et al. Neutrophil Extracellular Trap Mitochondrial DNA and Its Autoantibody in Systemic Lupus Erythematosus and a Proof-of-Concept Trial of Metformin. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(12):3190-200. DOI:10.1002/art.39296
 47. Чикина М.Н. Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):760-6 [Chikina MN. Prevention of arthritis attacks in the use of urate-lowering therapy in patients with gout. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):760-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-760-766
 48. Menegazzo L, Ciciliot S, Poncina N, et al. NETosis is induced by high glucose and associated with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2014;52(3):497-503. DOI:10.1007/s00592-014-0676-x
 49. Menegazzo L, Scattolini V, Cappellari R, et al. The antidiabetic drug metformin blunts NETosis in vitro and reduces circulating NETosis biomarkers in vivo. *Acta Diabetol*. 2018;55(6):593-601. DOI:10.1007/s00592-018-1129-8
 50. Bruderer SG, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Poorly controlled type 2 diabetes mellitus is associated with a decreased risk of incident gout: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2014;74(9):1651-8. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-205337
 51. Шестаков А.В., Саприна Т.В., Ануфрак И.А., и др. Метформин: новые перспективы в химиопрофилактике и терапии рака. *Российский био-терапевтический журнал*. 2018;17(3):12-9 [Shestakov AV, Saprina TV, Anufra IA, et al. Metformin: new perspectives in chemoprevention and therapy of cancer. *Russian Journal of Biotherapy*. 2018;17(3):12-9 (in Russian)]. DOI:10.17650/1726-9784-2018-17-3-12-19
 52. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Кудяева Ф.М., и др. Влияние метформина на течение подагры и инсулинорезистентность. *Клиническая медицина*. 2009;87(7):41-6 [Barskova VG, Eliseev MS, Kudaeva FM, et al. Effect of metformine on the clinical course of gout and insulin resistance. *Clinical Medicine*. 2009;87(7):41-6 (in Russian)].
 53. Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: Visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism*. 1998;47(8):929-33. DOI:10.1016/s0026-0495(98)90346-8
 54. Morales DR, Morris AD. Metformin in Cancer Treatment and Prevention. *Ann Rev Med*. 2015;66(1):17-29. DOI:10.1146/annurev-med-062613-093128
 55. Lawrence T. The Nuclear Factor NF- κ B Pathway in Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009;1(6):a001651. DOI:10.1101/cshperspect.a001651
 56. Hattori Y, Suzuki K, Hattori S, Kasai K. Metformin Inhibits Cytokine-Induced Nuclear Factor κ B Activation Via AMP-Activated Protein

- Kinase Activation in Vascular Endothelial Cells. *Hypertension*. 2006;47(6):1183-8. DOI:10.1161/01.hyp.0000221429.94591.72
57. Bijland S, Mancini SJ, Salt IP. Role of AMP-activated protein kinase in adipose tissue metabolism and inflammation. *Clin Sci*. 2013;124(8):491-507. DOI:10.1042/cs20120536
 58. Hirsch HA, Iliopoulos D, Struhl K. Metformin inhibits the inflammatory response associated with cellular transformation and cancer stem cell growth. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2012;110(3):972-7. DOI:10.1073/pnas.1221055110
 59. The Diabetes Prevention Program Research Group. Intensive Lifestyle Intervention or Metformin on Inflammation and Coagulation in Participants With Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes*. 2005;54(5):1566-72. DOI:10.2337/diabetes.54.5.1566
 60. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237-41. DOI:10.1038/nature04516
 61. Jacques C, Gosset M, Berenbaum F, Gabay C. The role of IL-1 and IL-1Ra in joint inflammation and cartilage degradation. *Vitam Horm*. 2006;74:371-403. DOI:10.1016/S0083-6729(06)74016-X
 62. Joosten LA, Netea MG, Mylona E, et al. Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1 β production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3237-48. DOI:10.1002/art.27667
 63. Nishimura A, Akahoshi T, Takahashi M, et al. Attenuation of monosodium urate crystal-induced arthritis in rabbits by a neutralizing antibody against interleukin-8. *J Leukoc Biol*. 1997;62(4):444-9. DOI:10.1002/jlb.62.4.444
 64. Huang Z, Kraus VB. Does lipopolysaccharide-mediated inflammation have a role in OA? *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(2):123-9. DOI:10.1038/nrrheum.2015.158
 65. Collins KH, Paul HA, Reimer RA, et al. Relationship between inflammation, the gut microbiota, and metabolic osteoarthritis development: studies in a rat model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(11):1989-98. DOI:10.1016/j.joca.2015.03.014
 66. Bramante C, Ingraham N, Murray T, et al. Observational Study of Metformin and Risk of Mortality in Patients Hospitalized with Covid-19. *MedRxiv*. 2020;2020.06.19.20135095. DOI:10.1101/2020.06.19.20135095
 67. Matsiukevich D, Piraino G, Lahni P, et al. Metformin ameliorates gender- and age-dependent hemodynamic instability and myocardial injury in murine hemorrhagic shock. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(10 Pt. B):2680-91. DOI:10.1016/j.bbadis.2017.05.027
 68. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):626-38. DOI:10.1038/nri.2016.90
 69. Son HJ, Lee J, Lee SY, et al. Metformin attenuates experimental autoimmune arthritis through reciprocal regulation of Th17/Treg balance and osteoclastogenesis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:973986. DOI:10.1155/2014/973986
 70. Dai XJ, Tao JH, Fang X, et al. Changes of Treg/Th17 Ratio in Spleen of Acute Gouty Arthritis Rat Induced by MSU Crystals. *Inflammation*. 2018;41(5):1955-64. DOI:10.1007/s10753-018-0839-y
 71. Shin N-R, Lee J-C, Lee H-Y, et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*. 2013;63(5):727-35. DOI:10.1136/gutjnl-2012-303839
 72. Lee H, Ko G. Effect of Metformin on Metabolic Improvement and Gut Microbiota. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(19):5935-43. DOI:10.1128/aem.01357-14
 73. Lee H, Lee Y, Kim J, et al. Modulation of the gut microbiota by metformin improves metabolic profiles in aged obese mice. *Gut Microbes*. 2018;9(2):155-65. DOI:10.1080/19490976.2017.1405209
 74. Bauer PV, Duca FA, Waise TMZ, et al. Metformin Alters Upper Small Intestinal Microbiota that Impact a Glucose-SGLT1-Sensing Glucoregulatory Pathway. *Cell Metab*. 2018;27(1):101-17.e5. DOI:10.1016/j.cmet.2017.09.019
 75. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528(7581):262-6. DOI:10.1038/nature15766
 76. De la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, et al. Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading *Akkermansia muciniphila* and Several Short-Chain Fatty Acid-Producing Microbiota in the Gut. *Diabetes Care*. 2016;40(1):54-62. DOI:10.2337/dc16-1324



Ключевые слова:

сахарный диабет,
неалкогольная жировая
болезнь печени, рак,
ожирение

Keywords:

diabetes mellitus,
nonalcoholic fatty liver disease,
cancer, obesity

Для корреспонденции:

Моргунов Леонид Юльевич,
доктор медицинских наук, профессор
кафедры терапии, клинической
фармакологии и скорой медицинской помощи
ГБОУ ВПО «МГМСУ имени А.И.Евдокимова»
Минздрава РФ.
Адрес: 127473, Российская Федерация, Москва,
ул. Делегатская, д.20, стр.1
Телефон: +7 (495) 471-10-44,
e-mail: morgunov.ly@mail.ru
ORCID 0000-0002-6608-2825
Статья поступила 04.09.2014,
принята к печати 12.11.14

For correspondence:

Morgunov Leonid Yulevich,
MD, professor of therapy, clinical pharmacology
and medical emergencies Moscow State University
of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov
20/1, Delegatskaya, 127473,
Russian Federation, Moscow
Tel: +7 (495) 471-10-44,
e-mail: morgunov.ly@mail.ru
ORCID 0000-0002-6608-2825

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА

Моргунов Л.Ю.

ГБОУ ВПО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ (Москва, Российская Федерация)
127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

Резюме:

Метформин, традиционно используемый для терапии сахарного диабета (СД), обладает рядом разнообразных плеiotропных эффектов. Препарат, помимо сахароснижающего действия, оказывает благоприятное влияние на компоненты метаболического синдрома, оказывает благоприятное влияние на массу тела, жировую трансформацию печени, онкологические процессы, распространенность которых в популяции больных СД 2 типа увеличена.

PLEYOTROPIC EFFECTS OF METFORMIN

Morgunov L.Ju.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov (Moscow, Russian Federation)
20/1, Delegatskaya, 127473, Russian Federation, Moscow

Abstract:

Metformin, traditionally used for the therapy of diabetes mellitus, possesses a number of diverse pleiotropic effects. The drug, in addition to the glucose-lowering actions, has a beneficial effect on components of the metabolic syndrome, significantly reduces body weight.

Перспективы использования метформина

Долго служат только очень хорошие вещи. То же самое можно сказать и о лекарственных препаратах, десятилетиями зарекомендовавших себя с самых позитивных сторон. Речь пойдет о метформине – лекарственном препарате, который с успехом используется для лечения и профилактики сахарного диабета (СД) 2 типа, в том числе в сочетании с метаболическим синдромом, синдромом поликистозных яичников, неалкогольной жировой болезнью печени, онкологическими заболеваниями.

Метформин (например, препарат Сиофор®) представляет собой гипогликемическое средство из группы бигуанидов. Он усиливает утилизацию глюкозы мышцами, задерживает ее всасывание из ЖКТ, тормозит глюконеогенез в печени, повышает чувствительность тканей к инсулину и уменьшает его инактивирование. Препарат уменьшает содержание глюкозы в крови, вызывает понижение массы тела у пациентов, страдающих ожирением, уменьшает аппетит; обладает гиполипидемическими и антифибринолитическими свойствами.

В статье «Метформин: скрытые возможности волшебного препарата» пакистанские авторы отметили, что метформин, хорошо известный как препарат для лечения сахарного диабета 2 типа, имеет разнообразные механизмы действия. Различные исследования выявили роль метформина в терапии многих заболеваний. Так, Британское проспективное исследование сахарного диабета (The UK Prospective Diabetes Study, UKPDS) отметило, что препарат улучшает прогноз выживания у пациентов с СД 2 типа. Убедительные данные показали роль метформина в коррекции липидных нарушений у пациентов с метаболическим синдромом. Исследования показали позитивную роль в снижении массы тела, а также в коррекции синдрома липодистрофии у пациентов с ВИЧ. Накоплены доказательства, что метформин улучшает фертиль-

ность женщин с синдромом поликистозных яичников. Кроме того, препарат тормозит процессы старения и является эффективным в подавлении механизмов воспаления. Метформин также продемонстрировал значимое воздействие на злокачественные опухоли и гематологические заболевания. Область применения препарата, отмечают авторы работы, остается пока «неисследованной территорией» для медицинского сообщества [1].

Метформин появился на фармацевтическом рынке в 1957 году – почти 60 лет назад! К сожалению, одновременно предложенные для лечения сахарного диабета бугуаниды – бугуформин и фенформин – приводили к частому развитию лактацидоза с высокой частотой летальных исходов, и поэтому все препараты этой группы стали подвергаться критике. Тем не менее, метформин сумел выдержать испытание временем и занял одно из ведущих мест в профилактике и лечении сахарного диабета 2 типа, оставаясь единственным бугуанидом, применяемым в настоящее время.

Метформин в лечении сахарного диабета

По оценкам Международной Федерации сахарного диабета, среди взрослого населения сахарным диабетом в настоящее время страдает 285 млн. человек (2010 г.), а к 2050 году, когда население мира составит 8,4 млрд. человек, число пациентов с сахарным диабетом возрастет до 438 млн. человек. Таким образом, сахарным диабетом будет страдать каждый 19-й житель Земли [2]. Ключевыми звеньями эффективного лечения сахарного диабета остаются рациональное питание, физическая активность и контроль массы тела. К сожалению, у большинства пациентов с сахарным диабетом 2 типа добиться компенсации заболевания лишь этими мерами не удастся [3]. Существующий алгоритм лекарственного лечения СД типа 2 предусматривает начало его терапии изменением образа жизни (диета + физические нагрузки) в сочетании с препаратом первой линии – метформином (например, препаратом Сиофор®). Последние разработанные алгоритмы лечения СД рекомендуют препарат как первоочередной на всех этапах компенсации углеводного обмена [4]. Метформин (например, препарат Сиофор®) также является первым пероральным сахароснижающим препаратом, разрешенным к применению у детей старше 10 лет.

Сиофор снижает уровень глюкозы крови за счет повышения чувствительности тканей к действию инсулина и улучшения усвоения глюкозы клетками; снижает концентрацию глюкозы в крови путём глюконеогенеза в печени; замедляет всасывание углеводов из кишечника и тем самым уменьшает постпрандиальную гипергликемию, стабилизирует или снижает массу тела. Сиофор нормализует липидный обмен: снижает концентрацию в сыворотке крови триглицеридов (ТГ), холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и не изменяет уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Метформин также позитивно влияет на свертывающую систему крови. Применение Сиофора не связано с риском развития гипогликемии. Механизмы действия метформина следующие: повышение эффективности превращения глюкозы в лактат в желудочно-кишечном тракте; уси-

ление связывания инсулина с рецепторами; экспрессия гена-транспортера глюкозы GLUT 1; усиление транспорта глюкозы через мембрану в мышцах; транслокация GLUT 1 и GLUT 4 из плазматической мембраны к поверхностной мембране в мышцах. Главное же направление действия Сиофора – преодоление инсулинорезистентности.

Интерес к метформину сильно возрос после публикации результатов UKPDS в 1998 г., показавших, что в отличие от других сахароснижающих препаратов (глибенкламид, хлорпропамид, инсулин), прием метформина приводил к снижению риска сосудистых осложнений СД на 32%, смертности, связанной с СД, на 42%, общей смертности на 36%, инфаркта миокарда на 39%, инсульта на 41%. Кроме того, применение метформина снизило число приступов стенокардии и острых нарушений мозгового кровообращения [5].

Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) под воздействием метформина снижается на 0,6–2,4% [6]. При отсутствии компенсации углеводного обмена на фоне монотерапии метформином речь идет о нарушении секреторной активности β -клеток, что позволяет добавить к терапии сульфонилмочевину, меглитиниды, тиазолидиндионы, агонисты ГПП-1, ингибиторы ДПП-4. Эффективной является комбинация метформина и инсулина, улучшающая чувствительность тканей к инсулину, в результате чего доза инсулина снижается на 17–30%; при этом не отмечается прибавки массы тела [7].

Метаболический синдром является одной из приоритетных и социально значимых проблем медицины. Количество больных с метаболическим синдромом, по данным разных авторов, составляет 14–35% среди взрослого населения. При метаболическом синдроме развитие ишемической болезни сердца (ИБС) отмечается в 3–4 раза чаще, смертность от ИБС – в 3 раза, а от ишемического инсульта – в 2 раза выше, чем среди населения в целом [8]. Метаболический синдром имеет ряд проявлений: нарушение углеводного обмена, артериальную гипертензию, ожирение, дислипидемию, повышение уровня мочевой кислоты в крови. Развитие этого синдрома связано со значительным повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В основе формирования метаболического синдрома лежит инсулинорезистентность. У лиц с инсулинорезистентностью отмечается дисфункция эндотелия, нарушение активности системы коагуляции, повышение активности неспецифического генерализованного воспаления, изменения продукции ряда цитокинов. По данным А. М. Мкртумяна лечение метформином способствует улучшению эндотелиальной функции и увеличению биодоступности оксида азота, усилению ответа на действие эндотелий-зависимых вазодилататоров, уменьшению содержания прокоагуляционных и провоспалительных факторов, повышению уровня адипонектина [5].

В последние годы появилось немало данных о кардиоваскулярных эффектах метформина, которые свидетельствуют о его роли в профилактике и коррекции сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиопротективные эффекты связаны с влиянием метформина на липидный обмен, эндотелиальную функцию, сосудистую реактивность, систему гемостаза и реологию крови [9].

В опубликованном мета-анализе 41 исследования, которые включали 3074 пациента с сахарным диабетом 2 типа, было показано, что терапия метформином приводит к статистически достоверному снижению уровня триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП по сравнению с показателями у больных, получавших сахароснижающие препараты других групп [10].

Известно, что у пациентов с сахарным диабетом нередко встречается фибрилляция предсердий, которая ассоциирована с тяжелой коморбидностью и смертностью. Тем не менее, эффекты метформина на фибрилляцию предсердий не были ранее изучены. Основной целью проведенного тайваньскими учеными исследования было изучение профилактического влияния метформина на возникновение фибрилляции предсердий у больных с СД. Кроме того, авторы исследовали влияние метформина на индуцированный тахикардией миолиз и окислительный стресс в клетках предсердий. В исследование были включены 645710 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших сахароснижающую терапию. Из этих пациентов были выделены получавшие метформин, остальные вошли в группу сравнения. Для изучения влияния метформина на фибрилляцию предсердий была использована регрессия Коха, или модель пропорциональных рисков. В качестве маркеров миолиза изучались предсердные миоциты HL-1, а также уровни тропонина и тяжелые цепи миомина. Результаты: в течение 13 лет у 9983 пациентов развилась фибрилляция предсердий, заболеваемость составила 1.5% (287 за 100000 человеко-лет). После поправки на наличие сопутствующих заболеваний и прием медикаментов было выяснено, что метформин достоверно предотвращал развитие фибрилляции предсердий у диабетиков (отношение рисков OR = 0.81, 95% ДИ 0.76–0.86, $p < 0.0001$). Метформин значительно снижал степень стимуляции индуцированного миолиза и окислительного стресса. Таким образом, применение метформина было связано с уменьшением риска фибрилляции предсердий у пациентов с СД 2 типа, что не отмечалось при использовании других противодиабетических препаратов [11].

Важным эффектом метформина является уменьшение или стабилизация массы тела, а также снижение отложения висцерального жира. В различных исследованиях установлено, что в зависимости от длительности приема метформина снижение массы тела у больных с МС составило от 0.5 до 4.5 кг [12].

Последние опубликованные данные американских исследователей подтвердили, что, несмотря на известные сахароснижающие эффекты метформина, свежий клинический интерес видится в его потенциале как лекарственного средства, используемого для лечения ожирения. Многие люди борются за сохранение веса, не меняя образ жизни и не прибегая к бариатрической хирургии. Долгосрочная программа по профилактике диабета показывает, что метформин обеспечивает устойчивое снижение массы тела, и снижение потребления пищи при его приеме является основным механизмом потери веса. Хотя эффект метформина на аппетит представляется многофакторным, значимыми механизмами могут быть как воздействие на регуляторные механизмы в гипоталамусе, так и уровень лептина и чувстви-

тельность к инсулину. Кроме того, снижение массы тела может быть обусловлено изменениями циркадных ритмов пищеварения в желудочно-кишечном тракте и регуляцией окисления жиров, а также их депонирования в печени, скелетных мышцах и жировой ткани [13].

Для оценки эффективности и безопасности метформина у пациентов с подагрой и резистентностью к инсулину отечественные ученые провели 6-месячное пилотное исследование. В него были включены 26 пациентов с подагрой и инсулинорезистентностью. Критериями включения были: отсутствие терапии подагры, нормальные функции печени и почек, отказ от алкоголя. Доза препарата составляла 1500 мг/сутки. Оценивались антропометрические и клинические характеристики, результаты 24-часового мониторинга артериального давления, проводилось исследование мочевой кислоты, глюкозы, инсулина, мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ липидного спектра.

Через 6 месяцев от начала терапии метформином значительно снизились уровни глюкозы, инсулина, ЛПВП и холестерина (ХС) ЛПНП, мочевой кислоты, индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment, HOMA). Нормоурикемия была достигнута у 11 больных, значительное снижение мочевой кислоты – у 12 пациентов. У 7 пациентов с достигнутой нормоурикемией не отмечалось в дальнейшем атак артрита. Авторы пришли к выводу, что у пациентов с подагрой терапия метформином безопасна, снижает инсулинорезистентность, уровень мочевой кислоты и проявления суставного синдрома [14].

Благоприятное влияние метформина на состояние печени и репродуктивную функцию при сахарном диабете

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) является частым спутником СД 2 типа и наиболее частой причиной хронических заболеваний, включающей повреждения печени в виде жировой инфильтрации и вплоть до развития терминальной стадии печеночной недостаточности у больных, не употребляющих алкоголь в значительных количествах. Высокая распространенность НЖБП была отмечена у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) – одной из наиболее распространенных репродуктивных эндокринопатий у женщин в пременопаузе, в генезе которой важную роль играет инсулинорезистентность. Ожирение, в частности, висцеральное, и резистентность к инсулину считаются основными факторами, связанными с НЖБП при СПКЯ. Кроме того, существующие данные подтверждают, что избыток андрогенов, который является главной особенностью СПКЯ и напрямую взаимосвязан с инсулинорезистентностью, может быть дополнительным фактором, способствующим развитию НЖБП. Хотя стеатоз печени представляется доброкачественным состоянием у большинства пациентов, на поздних стадиях возможно усугубление процесса, особенно у тучных пациенток с СПКЯ с НЖБП. Пациентки с СПКЯ, особенно с ожирением и метаболическим синдромом, должны быть представлены в скрининг на наличие у них НЖБП, включающий оценки уровней сывороточных аминотрансфераз и УЗИ брюшной полости. Изменение образа жизни и соблюдение диеты, снижение веса и физические упражнения являются

наиболее приемлемым терапевтическим воздействием для пациенток с СПКЯ с НЖБП. В случае неэффективности данных мероприятий ряд авторов на первое место в лекарственной терапии выводят метформин [15].

Как известно, НЖБП характеризуется накоплением триглицеридов в гепатоцитах при отсутствии анамnestического чрезмерного потребления пациентом алкоголя, в диапазоне тяжести от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Безалкогольный стеатогепатит может в конечном итоге трансформироваться в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. Сама НЖБП ассоциируется с кардиометаболическими факторами риска и является самой распространенной хронической болезнью печени среди взрослых в Западном полушарии. Хотя стеатоз печени обычно представляется локальным висцеральным заболеванием, многочисленные данные свидетельствуют о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний и смертности среди лиц с НЖБП и/или НАСГ. Хотя патофизиология НЖБП известна лишь частично, доказано, что инсулинорезистентность играет центральную роль в его развитии и прогрессировании. Исследования алжирских ученых показали, что метформин как сенситизатор инсулина эффективно корректирует метаболические нарушения и облегчает течение НЖБП. Метформин при данной патологии оказался эффективным в связи с наблюдаемым снижением уровня ферментов печени [16].

Итальянские ученые предполагают, что распространенность НЖБП колеблется от 10–24% в общей популяции и достигает 60–95% у тучных пациентов и страдающих сахарным диабетом соответственно. Хотя этиология заболевания до сих пор неясна, существуют доказательства патогенетической роли инсулинорезистентности. Эта концепция стимулировала проведение нескольких клинических исследований, где метформин применялся у инсулинорезистентных больных с НЖБП. Они показали, что метформин может быть полезным в лечении НЖБП и у пациентов без диабета, однако разнородность этих исследований еще не позволяет сделать окончательные выводы. Тем не менее, метформин может оказывать благотворные тканеспецифические эффекты у пациентов с НЖБП независимо от его механизма действия как сенситизатора инсулина [17].

Одно из рандомизированных проспективных исследований, проведенных в Италии, подтвердило эффективность добавления низких доз метформина к диетическому лечению у больных без диабета, страдающих НЖБП. Авторы провели 6-месячное исследование у пациентов с избыточным весом или ожирением, имеющих ультразвуковую картину стеатоза печени. В общей сложности в исследование были включены 50 пациентов, которые были рандомизированы на две группы: первая группа ($n = 25$) получала метформин (1 г в день) плюс диетическое лечение, а вторая группа ($n = 25$) находилась исключительно на диетотерапии. В конце исследования доля пациентов с эхографическими признаками жировой дистрофии печени уменьшилась как в группе метформина ($p < 0.0001$), так и диетотерапии ($p = 0.029$). Кроме того, индекс массы тела и окружность талии значительно снизилась в обеих группах ($p < 0.001$). Уровень

глюкозы натощак, резистентности к инсулину (индекс HOMA-IR) и содержание в сыворотке крови адипонектина снижались в обеих группах, но эти изменения достигли статистической значимости только в группе метформина. В этой группе снижение индекса HOMA-IR было значимым: с 3.3 ± 1.6 до 2.4 ± 1.2 ($p = 0.003$), в то время как в группе, получающей лечение диетой, снижение было недостоверным: с 3.2 ± 1.6 до 2.8 ± 1.1 . Число пациентов с постпрандиальной гипергликемией снизилось с 35 до 5% ($p = 0.04$) в группе метформина и с 32 до 12% (недостоверно) в группе диетотерапии. Исходно, примерно 40% пациентов в обеих группах имели диагностические критерии метаболического синдрома. Эта доля снизилась до 20% в группе метформина ($p = 0.008$) и до 32% у получающих диетотерапию. Таким образом, метформин оказался более эффективным не только в нормализации метаболических параметров, но и клинических проявлений в данной группе пациентов [18].

Исследователи из Великобритании изучили научные статьи (до октября 2013 года), посвященные применению метформина для лечения бесплодия, СПКЯ, использования его при беременности и терапии гинекологических раков. Как известно, метформин используется не по прямому назначению в лечении гирсутизма, акне и инсулинорезистентности при СПКЯ, хотя доказательств в отношении антиандрогенных эффектов противоречиво. Метформин также используется для улучшения овуляции у женщин с СПКЯ как самостоятельно, так и в сочетании с кломифен цитратом. Метформин, как полагают, может уменьшить риск синдрома гиперстимуляции яичников и увеличить процент живорожденности. Метформин также представляется эффективным и безопасным для лечения гестационного сахарного диабета (ГСД), в частности, для женщин с избыточной массой тела. Исследования показали, что метформин безопасен во время беременности у женщин с ГСД, получавших метформин, которые при этом имели меньший вес во время беременности, чем пациентки, получавшие инсулин. Одно из исследований с 2-летним периодом наблюдения показало, что дети, рожденные от матерей, принимавших метформин, имеют меньшую массу висцерального жира, что делает их менее склонными к резистентности к инсулину в дальнейшей жизни. Эти выводы вызвали интерес к использованию метформина для беременных, страдающих ожирением и не страдающих диабетом. В настоящее время ведутся клинические исследования с целью выяснить, имеют ли женщины, которых профилактически лечили метформином, сниженную частоту ГСД и меньшее увеличение веса во время беременности. Полагают, что дети, рожденные от женщин с ожирением и принимающих метформин, также будут иметь лучшие метаболические показатели. Эпидемиологические исследования предполагают наличие протективного эффекта метформина относительно риска развития злокачественных новообразований (ЗНО), в том числе ЗНО эндометрия. Текущие клинические испытания оценивают эффект противоракового действия метформина и определяют его потенциал в качестве как профилактической в отношении рака, так и адъювантной терапии [19].

Метформин и онкологические заболевания при сахарном диабете 2 типа

В последнее время особое внимание уделяется риску развития рака у пациентов с СД 2 типа, получающих лечение различными сахароснижающими препаратами. Именно поэтому последние опубликованные данные о влиянии метформина на развитие рака позволяют взглянуть на проблему с оптимизмом. Оказалось, что метформин снижает повышенный при СД 2-го типа риск развития некоторых форм рака.

В статье американских ученых «Метформин: старый препарат с новым потенциалом» авторы показали, что метформин снижает частоту и смертность от рака у больных сахарным диабетом. Для лучшего понимания его механизмов в отношении противоопухолевой активности, метформин должен быть изучен как новый противоопухолевый препарат в комбинации с химиотерапией [20].

Связь между диабетом и раком поджелудочной железы заставляет искать стратегию их совместной профилактики и раннего выявления. На сегодняшний день данные противоречивы. В исследовании Walker с соавторами оценивалась роль метформина в предотвращении риска развития рака поджелудочной железы среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В исследовании, проведенном совместно Калифорнийским университетом и медицинскими клиниками Сан-Франциско, приняли участие 536 пациентов с диагностированным раком поджелудочной железы и 869 пациентов из группы контроля, обследованных с 2006 по 2011 год. Связь между приемом Метформина и риском развития рака поджелудочной железы оценивали с помощью метода логистической регрессии, скорректированной методом максимизации апостериорной оценки. Использование метформина не было связано с риском развития рака поджелудочной железы у пациентов с СД 2 типа (OR = 1.01, 95% ДИ 0.61–1.68). В общей популяции (N = 1405) риск развития рака поджелудочной железы оказался обратно пропорциональным длительности диабета ($p < 0.001$). Полученные результаты на основе исследования «случай-контроль» позволили предположить, что применение метформина не снижало риск развития рака поджелудочной железы у пациентов с СД2 [21].

В ряде других работ продемонстрирована защитная роль метформина при разных ЗНО.

Рак яичников является самым смертоносным среди гинекологических злокачественных опухолей у женщин во всем мире. Чтобы преодолеть ограничения в применении существующих противораковых препаратов, необходимо использовать другую стратегию лечения. Как показали южнокорейские ученые, в отношении многих видов злокачественных опухолей, в том числе рака яичников, метформин, один из самых популярных противодиабетических препаратов, обладает как химиопротективной, так и противораковой эффективностью, снижая онкозаболеваемость и повышая общую выживаемость. Авторы делают вывод, что «метаболическое перепрограммирование раковых и стволовых клеток, управляемые генетические изменения при канцерогенезе и прогрессировании рака можно рассматривать как терапевтическую мишень для метформина» [22].

Целью одной из последних опубликованных американскими учеными работ явилось использование электронных медицинских записей и автоматизированных методов информатики для оценки эффективности применения метформина для снижения смертности от рака. Когорта исследуемых из медицинского центра Университета Вандербильта и клиники Мэйо, состоявших в реестрах онкологических заболеваний, составила 32 415 человека с установленным диагнозом различных нозологических форм ЗНО в клинике Вандербильта и 79 258 больных в клинике Мэйо (анализировались данные с 1995 по 2010 год). Дополнительно выделялись пациенты с сахарным диабетом 2 типа, а также схемы их терапии. Оценивалась летальность от всех причин (с использованием модели пропорционального риска Кокса). Терапия метформином оценивалась с поправкой на возраст на момент постановки диагноза, пол, расу, индекс массы тела, потребление табака, использование инсулина, морфологию рака, и индекс коморбидности Чарльсона. Среди всех больных ЗНО в клинике Вандербильта, метформин был ассоциирован с 22%-м снижением общей смертности по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами (HR = 0.78, 95% ДИ 0.69–0.88). У больных сахарным диабетом применение метформина было ассоциировано с 23%-м улучшением выживаемости по сравнению с пациентами, не страдающими сахарным диабетом (HR = 0.77, 95% ДИ 0.71–0.85). Данные исследования продемонстрировали снижение смертности от рака молочной железы, толстой кишки, легких и простаты у пациентов, получающих метформин, и выявили высокий потенциал метформина в качестве химиотерапевтического препарата у пациентов с различными формами рака [23].

Швейцарские ученые подтвердили, что использование метформина было связано с протективным эффектом относительно некоторых видов рака головы и шеи. Они провели исследование по типу «случай-контроль» пациентов в возрасте до 90 лет с 1995 по 2013 год. Пациенты были подобраны с учетом возраста, пола, индекса массы тела (ИМТ), табакокурения, потребления алкоголя и сопутствующих заболеваний. Окончательные анализы были скорректированы для ИМТ, курения и сахарного диабета. Применение метформина снижало (на уровне тенденции) риск развития рака гортани при долгосрочном его приеме (OR = 0.41, 95% ДИ 0.17–1.03) [24].

Канадские ученые выполнили исследование корреляции диабета не только с риском развития рака, но и с неблагоприятным исходом онкозаболевания. Метформин может снизить риск развития рака, однако его влияние на уровень смертности остается не вполне ясным. Авторы провели поиск публикаций в базах EMBASE и Medline с целью выявления результатов исследований влияния терапии метформином на смертность от разных причин, в том числе, от рака среди больных сахарным диабетом. Двадцать одно наблюдательное исследование было включено в мета-анализ. Терапия метформином коррелировала со снижением смертности от всех причин (OR = 0.73, 95% ДИ 0.64–0.83) и канцероспецифической смертности (OR = 0.74, 95% ДИ 0.62–0.88). Анализ в стратифицированных группах показал, в частно-

сти, значительное снижение смертности от рака толстой кишки (4 исследования, HR = 0.65, 95% ДИ 0.56–0.76). Наблюдательные исследования показали, что терапия метформином на момент постановки диагноза рака может уменьшать риск смертельного исхода [25].

Метформин: перспективы сужения противопоказаний к применению

Известно, что метформин имеет ряд противопоказаний к применению. Не останавливаясь на всех, обратим внимание на статью «Дайте волю метформину: повторное рассмотрение противопоказаний у больных с почечной недостаточностью», в которой американские авторы привели анализ публикаций в базах данных MEDLINE и PubMed с 1950 по 2013 годы. Проанализированные 1 рандомизированное контролируемое исследование, 1 мета-анализ, 1 исследование «случай-контроль» и 3 проспективных исследования, представляющие около 150 000 пациентов, показали, что метформин является безопасным у больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью. Заболеваемость молочнокислым ацидозом является низкой и не превышает таковой у получающих препараты сульфонилмочевины. Кроме того,

у получающих метформин при легкой и средней тяжести почечной недостаточности пациентов снижается риск сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от всех причин, любого ацидоза и тяжелой инфекции. Данные, полученные за последнее десятилетие, говорят авторы работы, опровергают исторически сложившиеся противопоказания у пациентов с нарушениями функции почек и предполагают, что риск метформин – ассоциированного лактоацидоза является низким при легкой и умеренной почечной недостаточности и аналогичен риску у пациентов с СД 2 типа, получающих терапию другими сахароснижающими препаратами. Если дальнейшие исследования подтвердят эти данные, то существует вероятность, что спектр противопоказаний для метформина будет сужен [26].

Таким образом, помимо основного сахароснижающего действия, метформин (например, препарат Сиофор®) обладает разнообразными дополнительными полезными эффектами. Препарат убедительно доказал высокий профиль безопасности, а новые научные данные открывают широкие перспективы для его дальнейшего использования.

Информация, представленная в статье, является авторским мнением и может не совпадать с официальной инструкцией по применению препарата Сиофор®. Зарегистрированным показанием к назначению препарата Сиофор® является сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, при неэффективности диеты и физических нагрузок.

Список литературы

- Mahmood K., Naeem M., Rahimnadjad N. A. Metformin: the hidden chronicles of a magic drug. [Journal]//Eur J Intern Med. – 2013. – Vol. 24. – pp. 20–26. – doi: 10.1016/j.ejim.2012.10.011.
- IDF Diabetes Atlas [Book]. – 2009. – 4 th Edition: p. 7.
- Дедов И. И., Сунцов Ю. И., Кудрякова С. В. Экономические проблемы сахарного диабета в России [Журнал]//Сахарный диабет. – 2000. – 3. – стр. 56–58.
- Дедов И. И., Шестакова М. В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. [Книга]. – Москва: [б. н.], 2013. – Издание шестое, дополненное.
- Мкртумян А. М. Профилактика сахарного диабета типа 2 [Журнал]//Справочник поликлинического врача. – 2006. – 3. – стр. 17–22.
- Scheen A. J., Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. [Journal]//Diabetes Metab. – 2013. – Vol. 39. – pp. 179–190.
- Scarpello J. H. B., Howlett H. C. S. Metformin therapy and clinical uses [Journal]//Diab Vasc Dis Res. – 2008. – Vol. 5. – pp. 157–167.
- Ajjan R. A., Grant P. J. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents. [Journal]. – 2006. – Vol. 3. – pp. 147–158.
- De Aquiar L. G., Bahia L. R., Villela N., et al. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type diabetic patient with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. [Journal]//Diabetes Care. – 2006. – 5: Vol. 29. – pp. 1083–1089.
- Viollet B., Guigas B., Garcia N. S. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. [Journal]//Clin Sci (Lond). – 2012. – Vol. 122. – pp. 253–270.
- Chang S. H., Wu L. S., Chiou M. J., et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. Cardiovasc Diabetol. [Journal]. – 2014. – Vol. 13. – p. 123.
- Kirpichnikov D., McFarlane S. I., Sowers J. R. Metformin. An Update. [Journal]//Ann Intern Med. – 2002. – Vol. 137. – pp. 25–33.
- Malin S. K., Kashyap S. R. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. [Journal]//Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. – 2014. – p. [Epub ahead of print]. – doi: 10.1097/MED.0000000000000095.
- Барскова В. Г., Елисеев М. С., Насонов Е. Л. и др. Использование Сиофора (Сиофора) у пациентов с подагрой и резистентностью к инсулину (результаты пилотного 6-месячного исследования). [Журнал]//Терапевтический архив. – 2005 г. – 12: Т. 77. – стр. 44–49.
- Vassiliadou E. Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. [Journal]//World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20. – pp. 8351–8363.
- Rouabhi S., Milic N., Abenavoli L. Metformin in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: safety, efficacy and mechanism. [Journal]//Expert Rev Gastroenterol Hepatol. – 2014. – Vol. 8. – pp. 343–9. – doi: 10.1586/17474124.2014.894880.

17. Razavizade M., Jamali R., Arj A., et al. The effect of pioglitazone and metformin on liver function tests, insulin resistance, and liver fat content in nonalcoholic Fatty liver disease: a randomized double blinded clinical trial. [Journal]//Hepat Mon. – 2013. Vol. 13. – e9270. – doi: 10.5812/hepatmon.9270.
18. Garinis G.A., Fruci B., Mazza A., et al. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study. [Journal]//Int J Obes (Lond). – 2010. – Vol. 34. – pp. 1255–64. – doi: 10.1038/ijo.2010.40.
19. Sivalingam V.N., Myers J., Nicholas S. et al. Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indications. [Journal]//Hum Reprod Update. – 2014. – Vol. 20. – pp. 853–868. – doi: 10.1093/humupd/dmu037.
20. Hajjar J., Habra M.A., Naing A. Metformin: an old drug with new potential. [Journal]//Expert Opin Investig Drugs. – 2013. – Vol. 22. – pp. 1511–7. – doi: 10.1517/13543784.2013.833604.
21. Walker E.J., Ko A.H., Holly E.A., Bracci P.M. Metformin use among type 2 diabetics and risk of pancreatic cancer in a clinic-based case-control study. [Journal]//Int J Cancer. – 2014. – doi: 10.1002/ijc.29120.
22. Kim T.H., Suh D.H., Kim M.K., Song Y.S. Metformin against Cancer Stem Cells through the Modulation of Energy Metabolism: Special Considerations on Ovarian Cancer. [Journal]//Biomed Res Int. – 2014. – Vol. 2014. – p. 132702.
23. Xu H., Aldrich M.C., Chen Q., et al. Validating drug repurposing signals using electronic health records: a case study of metformin associated with reduced cancer mortality. [Journal]//J Am Med Inform Assoc. – 2014. – pii: amiajnl-2014-002649. doi: 10.1136/amiajnl-2014-002649.
24. Becker C., Jick S.S., Meier C.R., Bodmer M. Metformin and the risk of head and neck cancer: a case-control analysis. [Journal]//Diabetes Obes Metab. – Jul 7, 2014. – doi: 10.1111/dom.12351.
25. Lega I.C., Shah P.S., Margel D., et al. The effect of metformin on mortality following cancer among patients with diabetes. [Journal]//Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2014. – Vol. 23. – doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0327.
26. Lu W.R., Defilippi J., Braun A. Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment. [Journal]//Ann Pharmacother. – 2013. – Vol. 47. – doi: 10.1177/1060028013505428.

References

1. Mahmood K., Naeem M., Rahimnadjad N.A. Metformin: the hidden chronicles of a magic drug. [Journal] // Eur J Intern Med. – 2013. – Vol. 24. – pp. 20-26. – doi: 10.1016/j.ejim.2012.10.011.
2. IDF Diabetes Atlas [Book]. – 2009. – 4 th Edition : p. 7.
3. Dedov I.I., Suncov Ju.I., Kudrjakova S.V. Jekonomicheskie problemy saharnogo diabeta v Rossii [Zhurnal] // Saharnyj diabet. – 2000. – 3. – str. 56–58. (in Russian)
4. Dedov I.I., Shestakova M.V. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bol'nym saharnym diabetom. [Kniga]. – Moskva : [b.n.], 2013. – Izdanie shestoe, dopolnennoe.
5. Mkrtumjan A.M. Profilaktika saharnogo diabeta tipa 2 [Zhurnal] // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. – 2006. – 3. – str. 17-22.
6. Scheen A.J., Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. [Journal] // Diabetes Metab. – 2013. – Vol. 39. – pp. 179-190.
7. Scarpello J.H.B., Howlett H.C.S. Metformin therapy and clinical uses [Journal] // Diab Vasc Dis Res. – 2008. – Vol. 5. – pp. 157–167.
8. Ajjan R.A., Grant P.J. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents. [Journal]. – 2006. – Vol. 3. – pp. 147-158.
9. De Aquiar L.G., Bahia L.R., Villela N., et al. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type diabetic patient with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. [Journal] // Diabetes Care. – 2006. – 5 : Vol. 29. – pp. 1083–1089.
10. Viollet B., Guigas B., Garcia N. S. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. [Journal] // Clin Sci (Lond). – 2012. – Vol. 122. – pp. 253–270.
11. Chang S.H., Wu L.S., Chiou M.J., et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. Cardiovasc Diabetol. [Journal]. – 2014. – Vol. 13. – p. 123.
12. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin. An Update. [Journal] // Ann Intern Med. – 2002. – Vol. 137. – pp. 25-33.
13. Malin S.K., Kashyap S.R. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. [Journal] // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. – 2014. – p. [Epub ahead of print]. – doi: 10.1097/MED.0000000000000095.
14. Barskova V.G., Eliseev M.S., Nasonov E.L. i dr. Ispol'zovanie Siofora (Siofora) u pacientov s podagroju i rezistentnost'ju k insulínu (rezul'taty pilotnogo 6-mesjachnyje issledovanija). [Zhurnal] // Terapevicheskij arhiv. – 2005 g. – 12 : T. 77. – str. 44-49.
15. Vassilatou E. Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. [Journal] // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20. – pp. 8351-8363.
16. Rouabhia S., Milic N., Abenavoli L. Metformin in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: safety, efficacy and mechanism. [Journal] // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. – 2014. – Vol. 8. – pp. 343-9. – doi: 10.1586/17474124.2014.894880.
17. Razavizade M., Jamali R., Arj A., et al. The effect of pioglitazone and metformin on liver function tests, insulin resistance, and liver fat content in nonalcoholic Fatty liver disease: a randomized double blinded clinical trial. [Journal] // Hepat Mon. – 2013. – Vol. 13. – e9270. – doi: 10.5812/hepatmon.9270.
18. Garinis G.A., Fruci B., Mazza A., et al. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study. [Journal] // Int J Obes (Lond). – 2010. – Vol. 34. – pp. 1255–64. – doi: 10.1038/ijo.2010.40.
19. Sivalingam V.N., Myers J., Nicholas S. et al. Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indications. [Journal] // Hum Reprod Update. – 2014. – Vol. 20. – pp. 853-868. – doi: 10.1093/humupd/dmu037.
20. Hajjar J., Habra M.A., Naing A. Metformin: an old drug with new potential. [Journal] // Expert Opin Investig Drugs. – 2013. – Vol. 22. – pp. 1511-7. – doi: 10.1517/13543784.2013.833604.
21. Walker E.J., Ko A.H., Holly E.A., Bracci P.M. Metformin use among type 2 diabetics and risk of pancreatic cancer in a clinic-based case-control study. [Journal] // Int J Cancer. – 2014. – doi: 10.1002/ijc.29120.
22. Kim T.H., Suh D.H., Kim M.K., Song Y.S. Metformin against Cancer Stem Cells through the Modulation of Energy Metabolism: Special Considerations on Ovarian Cancer. [Journal] // Biomed Res Int. – 2014. – Vol. 2014. – p. 132702.
23. Xu H., Aldrich M.C., Chen Q., et al. Validating drug repurposing signals using electronic health records: a case study of metformin associated with reduced cancer mortality. [Journal] // J Am Med Inform Assoc. – 2014. – pii: amiajnl-2014-002649. doi: 10.1136/amiajnl-2014-002649.
24. Becker C., Jick S.S., Meier C.R., Bodmer M. Metformin and the risk of head and neck cancer: a case-control analysis. [Journal] // Diabetes Obes Metab. – Jul 7, 2014. – doi: 10.1111/dom.12351.
25. Lega I.C., Shah P.S., Margel D., et al. The effect of metformin on mortality following cancer among patients with diabetes. [Journal] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2014. – Vol. 23. – doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0327.
26. Lu W.R., Defilippi J., Braun A. Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment. [Journal] // Ann Pharmacother. – 2013. – Vol. 47. – doi: 10.1177/1060028013505428.

Подагра: от болезни королей к болезни современной цивилизации, некоторые подходы к лечению

Тябут Т.Д., Кундер Е.В., Буглова А.Е., Руденко Е.В.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

Tyabut T.D., Kundzer E.V., Buhlova A.E., Rudenko E.V.

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

Gout: from the disease of kings to the disease of modern civilization, some approaches to treatment

Резюме. Представлены литературные данные о социальной значимости подагры, коморбидности данной патологии, рассматривается значение гиперурикемии в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. Обсуждаются вопросы лечения бессимптомной гиперурикемии, острого подагрического артрита, публикации и результаты проведенных многоцентровых исследований по сравнительной эффективности и сердечно-сосудистой безопасности аллопуринола и фебуксостата.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, коморбидность, уратснижающая терапия, международные рекомендации, аллопуринол, фебуксостат.

Медицинские новости. – 2021. – №12. – С. 53–57.

Summary. The article presents the literature data on the social significance of gout, the comorbidity of this pathology, examines the importance of hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular disease. Discusses the treatment of asymptomatic hyperuricemia, acute gouty arthritis, the results of publications and multicenter studies on the comparative effectiveness and cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat.

Keywords: gout, hyperuricemia, comorbidity, urate-reducing therapy, international guidelines, allopurinol, febuxostat.

Meditinskie novosti. – 2021. – N12. – P. 53–57.

«Королевская» болезнь, «панская хворь», «болезнь аристократов» – названия подагры прошлых столетий. Описанная Гиппократом (около 460 – около 377 года до н.э.), выделенная в отдельную форму заболевания в конце XVII века английским врачом Томасом Сиденгамом (Thomas Sydenham, 1624–1689), который также описал приступ острого подагрического артрита, в XXI веке она превратилась в болезнь «цивилизации».

Классическое описание острого приступа, сделанное Томасом Сиденгамом, актуально и сегодня. «Больной ложится в постель и засыпает в добром здравии. Примерно в два часа ночи он просыпается от острой боли в I пальце ноги, реже – в пяточной кости, голеностопном суставе или костях плюсны. Боль такая же, как при вывихе, да еще присоединяется ощущение холодного душа. Затем начинаются озноб и дрожь, несколько повышается температура тела. Боль, которая вначале была умеренной, становится все сильнее. По мере ее усиления усиливаются озноб и дрожь. Через некоторое время они достигают своего максимума, распространяясь на кости и связки предплюсны и плюсны. Присоединяется ощущение растяжения и разрыва связок: грызущая боль, чувство давления и распираания. Больные суставы становятся настолько чувствительными, что не переносят прикосновения простыни или сотрясаний от шагов окружающих.

Ночь проходит в мучениях и бессоннице, попытках поудобнее уложить больную ногу и постоянных поисках положения тела, не причиняющего боли; метания столь же продолжительны, что и боль в пораженном суставе, и усиливаются при обострении боли, поэтому все попытки изменить положение тела и больной ноги оказываются тщетными». Но болезнь гораздо разнообразнее и коварнее, чем острый приступ артрита. В XXI веке она вышла на вторую позицию по распространенности и инвалидизации после остеоартрита, ухудшая качество и сокращая продолжительность жизни пациентов. Это приводит к тому, что ежегодно появляются рекомендации различных мировых медицинских сообществ по диагностике, лечению, профилактике заболевания, синтезируются новые лекарственные средства, проводятся многоцентровые исследования по оценке их эффективности и безопасности.

Коды МКБ-10 свидетельствуют о разнообразии заболевания: M10 – Подагра; M10.0 – Идиопатическая подагра; M10.1 – Свинцовая подагра; M10.2 – Лекарственная подагра; M10.3 – Подагра, обусловленная нарушением почечной функции; M10.4 – Другая вторичная подагра; M10.9 – Подагра неуточненная.

Клинические классификации имеют определенные особенности, которые требуют их сопоставления.

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением

в различных тканях кристаллов моноурата натрия (МУН) и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1, 2].

Статистика заболеваемости подагрой отличается в различных странах и на различных континентах, имеет половые и возрастные различия. Распространенность заболевания среди взрослого населения Европы – от 0,9 до 2,5%. В США это показатель значительно выше и составляет 3,9%. Пик заболеваемости у мужчин приходится на возраст 40–50 лет, у женщин – на постменопаузальный период (после 60 лет), когда чаще возникает вторичная подагра. Клиническая практика указывает на увеличение частоты случаев подагры у женщин более молодого возраста.

Первые два десятилетия XXI века показали интенсивный рост заболеваемости подагрой – количество случаев увеличилось практически в два раза. Многие авторы среди причин, вызвавших такой бурный рост, выделяют увеличение продолжительности жизни, а следовательно, и ГУ, изменение стереотипов питания, рост ожирения и метаболического синдрома. Пациент с подагрой в XXI веке – это пациент с коморбидной патологией, имеющий кроме подагры артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет, принимающий соответственно и много лекарственных препаратов, в том числе диуретиков, ацетилсалициловой кислоты.

Современная цивилизация характеризуется высоким уровнем экономического производства, основанного на научно-технических достижениях, преобладанием рыночной экономики, более квалифицированным, более творческим трудом человека, расширяются возможности здравоохранения и образования, увеличивается доступность высших достижений духовной культуры, но одновременно возникают и новые проблемы. Современная цивилизация переживает острейший кризис, вызванный самим человеком, его потребностями, противоречивостью духовного мира, алчностью социального бытия [10]. В этот период времени сформировалось много поведенческих факторов, выделенных в качестве факторов риска развития болезней цивилизации: дислипидемия, ГУ, гиподинамия, курение, алкоголизация населения, ожирение и другие. Подагра тесно связана с метаболическим синдромом [11], может способствовать развитию инфаркта миокарда [12, 13], сахарного диабета 2-го типа [14], хронической болезни почек [15] и преждевременной смертности [16, 17]. На основании этого можно сделать вывод о социальной значимости подагры, тяжести заболевания с учетом коморбидности, хронического течения, требующего постоянного лечения, развития осложнений. Все это определяет необходимость мультикомандного подхода к лечению пациентов. Учитывая, что в период пандемии COVID-19 основная масса врачей приобрела новую специальность – инфекциониста, требуется постоянное обучение пациентов, формирование их мотивации на применение немедикаментозных и медикаментозных методов лечения с целью самоконтроля за течением заболевания, профилактикой развития осложнений и инвалидизации. Однако, по данным практикующих ревматологов нашей страны, пациент приходит на прием к врачу в среднем через 3,5–4 года после возникновения первого приступа подагрического артрита, часто в стадии хронической тофусной подагры, не подготовленный к принятию решения о необходимости постоянного лечения и вторичной профилактики заболевания.

Основные проблемы врача и пациента в настоящее время – раннее выявление и коррекция ГУ, лечение острого подагрического артрита, постоянное лечение в стадии хронической тофусной подагры, лечение коморбидных заболеваний, вторичная профилактика.

ГУ определяется как повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Нормативные лабораторные значения в различных странах неоднородны. В Республике Беларусь они составляют в среднем 200–300 мкмоль/л у женщин и 250–360 мкмоль/л у мужчин. Клиницисты придерживаются общей верхней границы нормы для мужчин и женщин – до 360 мкмоль/л. Во многих странах сохраняют традиционные единицы измерения – мг/дл. Так, в США ГУ диагностируется при уровне мочевой кислоты в сыворотке выше 7,0 мг/дл у мужчин и выше 5,7 мг/дл у женщин (для перевода используемых единиц применяется коэффициент пересчета: мг/дл $\times$ 59,5 = мкмоль/л или используются специальные калькуляторы) [18].

Доказательством значимости ГУ для развития кардиоваскулярной патологии является включение в перечень обязательных обследований пациентов с артериальной гипертензией определения уровня мочевой кислоты на основании приказа №1000 Министерства здравоохранения Республики Беларусь [19].

Распространенность подагры и ГУ, по данным исследования NHANES (перекрестное исследование, предназначенное для оценки состояния здоровья и питания взрослых и детей в США) за 2015–2016 годы, а также десятилетние тенденции, зависящие от пола (NHANES 2007–2016), у мужчин и женщин составила 20,2% (22,8 миллиона) и 20,0% (24,4 миллиона) соответственно. Уровень уратов в сыворотке крови выше 7,0 мг/дл выявлен у 11,9% (27,9 миллиона) в целом, 20,2% (22,8 миллиона) – у мужчин, 4,2% (5,1 миллиона) – у женщин. Частота содержания уровней уратов в сыворотке крови выше 6,0 мг/дл составила 32,3% (75,8 миллиона) в целом, 49,5% (55,8 миллиона) – у мужчин, 16,4% (20,0 миллиона) – у женщин. Общий средний уровень мочевой кислоты в сыворотке составлял 5,39 мг/дл (95% ДИ 5,34–5,45) при средних уровнях 6,04 мг/дл у мужчин и 4,79 мг/дл у женщин. Распространенность ГУ увеличивалась с возрастом, при этом самые высокие показатели (27,8%, или 3,1 миллиона) наблюдались у лиц в возрасте 80 лет и старше. Среди пациентов в возрасте 65 лет и старше распространенность ГУ составляла 27,2%, что соответствует 12,6 миллиона пожилых людей [20].

Результаты 15-летнего наблюдения 2046 здоровых мужчин, опубликованные в 1987 году, показали, что 5-летняя кумулятивная частота развития подагры со-

ставляла 2,0% при сывороточном уровне МК <475 мкмоль/л, 19,8% – при уровне от 535 до 595 мкмоль/л, 30% – при уровне МК >595 мкмоль/л [21].

В 2018 году опубликованы данные исследования, включавшего уже 18 889 участников, у которых не было подагры на исходном уровне, со средним (SD) 11,2 (4,2) года и 212 363 полных пациентолет наблюдения. Кумулятивная частота в каждой временной точке варьировала в зависимости от исходных концентраций уратов в сыворотке. При уровне МК меньше 6 мг/дл 15-летняя кумулятивная частота подагры (95% ДИ) составила 1,1% (от 0,9 до 1,4), при уровне больше или равной 10 мг/дл – до 49% (от 31 до 67). Авторы делают вывод, что уровень МК в сыворотке крови является сильным, нелинейным, зависимым от концентрации предиктором возникновения подагры [22].

В 2019 году в России опубликован Консенсус по ведению пациентов с ГУ и высоким сердечно-сосудистым риском [23]. Распространенность ГУ, по данным исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ РФ), составила 16,8% (по общепринятому критерию, учитывающему гендерные различия для мужчин и женщин) и 9,8% – по унифицированному критерию (МК >416,5 мкмоль/л при среднем значении 298,0 $\pm$ 0,7 мкмоль/л). Также как и в других странах отмечено значительное преобладание ГУ среди мужчин по сравнению с женщинами (в 2 раза, а по унифицированному критерию – даже в 5 раз). Имеется зависимость выраженности ГУ от возраста, которая увеличивается от 14,7% в молодом возрасте до 20,5% в возрасте 55–64 лет [24].

Сходные общие тенденции развития подагры у пациентов с ГУ, представленные в исследованиях, проведенных в разных странах, свидетельствуют об увеличении бремени ГУ и требуют изменения подходов в лечении пациентов с ГУ и высокими рисками развития коморбидной патологии, определения времени начала лечения уратснижающими препаратами даже до появления клинических признаков болезни, в частности острого подагрического артрита [25].

Острый подагрический артрит: принципы диагностики и лечения в соответствии с международными консенсусами и рекомендациями

Для установления диагноза острого подагрического артрита используют диагностические критерии S. Wallace и соавт. (1977) [26], модифицированные ВОЗ, включающие:

I. Наличие характерных кристаллов моноурата натрия в суставной жидкости.

II. Наличие тофусов, содержащих кристаллические ураты, структура которых верифицирована с помощью химического анализа или поляризационной микроскопии.

III. Наличие 6 из 12 клинических, лабораторных и рентгенологических признаков:

- 1) максимальное воспаление сустава уже в 1-е сутки;
- 2) более чем одна атака острого артрита в анамнезе;
- 3) моноартикулярный характер артрита;
- 4) гиперемия кожи над пораженным суставом;
- 5) воспаление и боль, локализованные в I плюснефаланговом суставе;
- 6) асимметричное воспаление плюснефалангового сустава;
- 7) одностороннее поражение суставов свода стопы;
- 8) узелковые образования, подозрительные на тофусы;
- 9) ГУ;
- 10) асимметричное воспаление суставов;
- 11) обнаружение на рентгенограммах субкортикальных кист без эрозий;
- 12) отсутствие микроорганизмов в культуре суставной жидкости.

Также для постановки диагноза возможно применение объединенных классификационных критериев подагры EULAR/ACR (2015) [27] и рекомендаций EULAR по диагностике подагры 2018 года [28].

Принципы лечения подагры, в том числе и острого подагрического артрита, представлены в рекомендациях EULAR 2016 [29], ACR 2020 [30]. Лечение острого подагрического артрита необходимо начинать как можно раньше, для чего пациент должен пройти обучение, позволяющее самостоятельно определять начало приступа до формирования развернутой клинической типичной картины и начать лечение. Для лечения используют колхицин, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и глюкокортикостероиды (ГКС). В течение 12 часов после появления симптомов заболевания препаратом первого выбора является колхицин в дозе 1 мг, а через 1 час еще 0,5 мг, при необходимости повторяется прием 0,5 мг. Максимальная суточная доза составляет 4 мг. Наиболее часто пациенты используют различные НПВС, выбор которых определяет наличие факторов риска развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек. При

наличии противопоказаний для назначения этих препаратов или отсутствии эффекта используют ГКС внутрь или внутривенно. В случаях планирования уратснижающей терапии после завершения острого артрита целесообразно продолжить прием колхицина в дозе 0,5 мг или преднизолона в дозе до 7,5 мг в течение 3–6 месяцев для предупреждения возникновения нового приступа в период подбора дозы урикодепрессантов, в частности фебуксостата. Показано, что колхицин превосходит ГКС в профилактике приступов [31]. В качестве препаратов 4-й линии при отсутствии эффекта или наличии противопоказаний для приема колхицина, НПВС, ГКС могут быть использованы ингибиторы интерлейкина-1 – анакинра, канакинумаб и рилонасепт. Согласно опубликованным данным, анакинра имеет ограниченную доказательную базу применения при подагре, токсический профиль канакинумаба в клинических испытаниях делает проблематичным его широкое использование, рилонасепт показал многообещающие результаты в нескольких хорошо спланированных исследованиях, у пациентов с подагрой, начинающих уратснижающее лечение. Возможно, эти препараты помогут справиться с трудно поддающимися лечению пациентами [32].

Для контроля уровня мочевой кислоты и поддержания нормоурикемии используются две основные группы препаратов: урикодепрессанты (аллопуринол, фебуксостат), подавляющие синтез мочевой кислоты путем блокады фермента ксантиноксидазы, и урикозурики (бензбромарон, сульфазепарон, пробеницид, лезинурад), усиливающие выведение мочевой кислоты. Дополнительным урикозурическим действием обладают препараты, используемые у коморбидных по сердечно-сосудистым заболеваниям пациентов – сартаны (наиболее выражено это свойство у лозартана), фибраты. При применении урикозуриков необходимо назначение препаратов, ощелачивающих мочу (цитратные соли – уралит, магурлит, блемарен).

Разработанные к настоящему времени общие принципы уратснижающей терапии включают следующие показания для ее применения: ГУ свыше 600 мкмоль/л, не нормализовавшаяся после коррекции диеты и других факторов у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, наличие 2 и более приступов подагрического артрита в течение года и хроническая тофусная подагра; определение момента начала терапии – после полного купирования проявлений острого по-

дагрического артрита, которое сейчас пересматривается и предложено в другом варианте в рекомендациях ACR 2020. Создатели рекомендаций предлагают незамедлительно начинать уратснижающую терапию в момент начала приступа на фоне противовоспалительной терапии пациентам с наличием показаний для нее [30]. Собственный клинический опыт не позволяет однозначно принять эту рекомендацию, поскольку известно, что препараты, снижающие уровень мочевой кислоты, могут спровоцировать приступ подагрического артрита, что бывает в первые недели и месяцы терапии при неправильной тактике назначения или отсутствии эффекта от нее. Рекомендуют начинать лечение с минимальных доз препаратов и стремиться к медленному снижению уровня мочевой кислоты – на 10% от исходного уровня в течение месяца.

В Республике Беларусь уратснижающая терапия проводится двумя препаратами, относящимися к классу урикодепрессантов, – аллопуринол и фебуксостат. Накопление результатов большого количества исследований определяет целесообразность проведения сравнения их эффективности и безопасности при лечении подагры.

На страницах Pubmed на начало ноября 2021 года было обнаружено 295 публикаций, посвященных оценке эффективности и безопасности аллопуринола, 130 – фебуксостата, 87 – сравнительной оценки фебуксостата и аллопуринола, опубликованных в течение этого года, что свидетельствует о постоянном интересе к данной проблеме.

В 2005 году М.А. Becker и соавт. оценивали эффективность 300 мг аллопуринола и 80 и 120 мг фебуксостата у пациентов с начальным уровнем МК больше 480 мкмоль/л. После 52-недельной терапии было показано, что целевого уровня МК достигло 53% пациентов, пролеченных фебуксостатом в дозе 80 мг, 62% – получавших фебуксостат в дозе 120 мг, и только 21% больных, принимавших аллопуринол ($p < 0,001$). Среднее уменьшение площади тофуса составило 83% у пациентов, получавших 80 мг фебуксостата, 66% – фебуксостат 120 мг, по сравнению с 50% у тех, кто получал аллопуринол ($p = 0,08$ для 80 мг фебуксостата по сравнению с аллопуринолом; $p = 0,16$ для 120 мг фебуксостата по сравнению с аллопуринолом). Общее заключение свидетельствовало, что фебуксостат в суточной дозе 80 или 120 мг был более эффективен, чем аллопуринол

в обычно используемой фиксированной суточной дозе 300 мг в снижении уровня уратов в сыворотке крови. Аналогичное уменьшение обострений подагры и площади тофуса произошло во всех группах лечения [33].

В 2009 году в журнале *Rheumatology* публикуется статья N.L. Edwards и соавт. с обзором данных, показывающих, что фебуксостат является ценным вариантом лечения, который может принести значительную пользу пациентам с подагрой и ГУ [34]. Первые исследования на животных показали, что фебуксостат в 10–30 раз эффективнее аллопуринола [35]. Фармакокинетика фебуксостата хорошо изучена. Его биодоступность после приема внутрь – 84%. Влияние пищи или антацидов на абсорбцию клинически незначимо, фебуксостат можно назначать без учета приема пищи [36]. Период полувыведения составляет 5–8 часов, он практически полностью связывается с белками плазмы (на 99%). Активные метаболиты фебуксостата также на 82–91% связываются с белками [37]. Основным путем выведения препарата является метаболизм в печени с последующим выведением метаболитов с мочой и фекалиями. Фармакокинетика фебуксостата не изменяется у пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до умеренной (классы А и В по Чайлду – Пью) [38].

Рандомизированные двойные слепые исследования III фазы APEX и FACT доказали, что фебуксостат в дозе 80 и 120 мг был значительно более эффективен, чем обычная дневная доза аллопуринола 300 мг в снижении уровня МК, в том числе и у пациентов с очень высоким ее уровнем при включении в исследование (более 600 мкмоль/л). В этих исследованиях наблюдалась относительно высокая частота обострений подагры в первые несколько недель после начала приема фебуксостата и после окончания профилактического лечения колхицином/напроксеном. Затем количество острых приступов артрита снижалось до очень низкого уровня за период лечения [33, 39]. Эти данные требуют очень взвешенного подхода при решении начинать терапию, направленную на снижение уровня мочевой кислоты в момент развития приступа подагры.

Частота сердечно-сосудистых побочных эффектов (сочетание инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний) была численно выше у фебуксостата, чем

у аллопуринола как в исследованиях III фазы, так и в долгосрочных, но разница между группами не была статистически значимой. Авторы также не обнаружили связь между сердечно-сосудистыми событиями, дозой фебуксостата и длительностью его приема, и они не связывали развившиеся события с исследуемым препаратом. Все пациенты, у которых наблюдались сердечно-сосудистые события, имели ранее существовавшее сердечно-сосудистое заболевание, включая застойную сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца и/или основные факторы риска [33, 39].

Результаты исследования CONFIRMS подтвердили уратснижающую эффективность для фебуксостата в дозе 40 мг и аллопуринола 300/200 мг в день. Эффективность фебуксостата в дозе 80 мг у пациентов с почечной недостаточностью была выше, чем в дозе 40 мг или аллопуринола в дозе 300/200 мг, и была сравнительно безопасной. В то же время у лиц с легким или умеренным нарушением функции почек фебуксостат в дозе 40 мг в день значительно более эффективен, чем аллопуринол. Безопасность фебуксостата и аллопуринола в исследованных дозах, включая безопасность при сердечно-сосудистых заболеваниях, была сопоставимой. Фебуксостат в дозе 40 или 80 мг в день представляет хорошо переносимую альтернативную аллопуринолу гипоурикемическую терапию, особенно для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью [40].

Несмотря на обнадеживающие данные по сердечно-сосудистой безопасности, полученные в представленных исследованиях, проблема сохраняла свою актуальность из-за увеличения доли пациентов с подагрой и сердечно-сосудистой коморбидностью, с одной стороны, и увеличением данных о роли ГУ в развитии сердечно-сосудистой патологии – с другой. В 2018 году были опубликованы результаты еще одного многоцентрового двойного слепого исследования CARE с участием пациентов с подагрой и сердечно-сосудистыми заболеваниями, рандомизированные для приема фебуксостата или аллопуринола, дополнительно разделенные на группы в зависимости от функции почек. Рандомизацию прошли 6190 пациентов, получавшие фебуксостат или аллопуринол, находившиеся под наблюдением в среднем 32 месяца (максимум – 85 месяцев). Полученные результаты вновь

подняли проблему сердечно-сосудистой безопасности фебуксостата. Смертность от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний была выше в группе фебуксостата, чем в группе аллопуринола (отношение рисков смерти от любой причины 1,22 (95% ДИ 1,01–1,47); отношение рисков смерти от сердечно-сосудистых заболеваний 1,34 (95% ДИ 1,03–1,73)), но значительных различий по частоте развития нефатального инфаркта и инсульта, нестабильной стенокардии с потребностью в реваскуляризации между группами выявлено не было [41]. После публикации результатов исследования FDA выпустило предупреждение о необходимости применения фебуксостата как препарата второй линии у пациентов с подагрой, которые не переносят аллопуринол или не получили адекватного снижения уровней МК при его максимальных доз. Исследование CARES не доказывает, что фебуксостат повышает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, но предполагает больший риск при приеме фебуксостата, чем аллопуринола. Начатая научная дискуссия привела к повторному анализу результатов исследования и выделению его сильных и слабых сторон, которых оказалось немало. К слабым сторонам были отнесены высокие показатели прекращения лечения и потери возможности последующего наблюдения. В исследовании CARES 57% участников преждевременно прекратили лечение, а 45% были потеряны для последующего наблюдения независимо от их статуса лечения, что ставит под сомнение достоверность результатов первичной конечной точки исследования CARES, риск составных конечных точек. Возможно, что участники, у которых развились события конечной точки, чаще терялись из-под наблюдения в одной группе, чем в другой; отсутствуют данные о временном течении и степени тяжести обострений подагры, что могло провоцировать эндотелиальную дисфункцию и приводить к нестабильности атеросклеротической бляшки. Отсутствие группы плацебо ограничивает возможность определить, связаны ли результаты исследования смертности в исследовании CARES с положительным эффектом аллопуринола или с отрицательными эффектами фебуксостата [42]. Окончательного ответа на вопрос в настоящее время нет. Но литературные данные, опубликованные после завершения исследования CARES, настраивают на позитивное решение проб-

лемы кардиоваскулярной безопасности фебуксостата.

В 2019 году были опубликованы результаты сравнительного исследования для оценки влияния лечения двумя различными ингибиторами ксантиноксидазы (аллопурином или фебуксостатом) на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью в условиях клинической практики. В исследовании приняли участие 255 пожилых пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью и получавших уратснижающую терапию в дополнение к оптимальному медикаментозному лечению сердечной недостаточности. В выборку вошли амбулаторные пациенты с сердечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести на фоне хронической артериальной гипертензии или ишемической болезни сердца. Лица, получавшие фебуксостат (120 человек) и аллопуринол (135 человек), были сопоставимы по большинству исходных переменных. После среднего периода наблюдения – 5,1 года – кумулятивная выживаемость по сердечно-сосудистым заболеваниям составила 0,96 (95% ДИ 0,93–0,99) у пациентов, получавших фебуксостат, и 0,89 (95% ДИ 0,84–0,93) у лиц, получавших аллопуринол. Различия между группами, скорректированные с учетом основных факторов риска, были статистически значимыми ($p=0,04$). Результаты исследования позволяют предположить, что фебуксостат, может благоприятно влиять на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с аллопуринолом у пожилых пациентов с легкой и умеренной сердечной недостаточностью [43].

FAST – исследование безопасности сердечно-сосудистой системы с использованием проспективного, рандомизированного, открытого слепого дизайна конечных точек. С 20 декабря 2011 года по 26 января 2018 года 6128 пациентов (средний возраст – 71,0 года), имеющих сердечно-сосудистые заболевания, были включены в исследование и случайным образом распределены для приема аллопуринола ($n=3065$) или фебуксостата ($n=3063$). Основной вывод исследования: фебуксостат сопоставим с аллопуринолом в отношении первичной сердечно-сосудистой конечной точки, его длительное применение не связано с повышенным риском смерти или серьезных побочных эффектов по сравнению с аллопуринолом [44, 45].

Предложение экспертов включает необходимость наблюдения за результатами проводимых в настоящее время исследо-

ваний и при необходимости – внесения изменений в рекомендации по лечению подагры.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Беларуси есть оригинальная форма фебуксостата (Аденурик) и дженерик (Подагрум), производимый совместным Белорусско-голландским предприятием ООО «Фармлэнд». Качественный дженерик должен иметь действующее вещество, аналогичное оригинальному препарату, и идентичные фармакокинетические характеристики. Только в этом случае возможно получение терапевтических эффектов, полученных у оригинального препарата. Отличием между оригинальным препаратом и дженериком служит их цена. Цена дженерика должна быть значительно ниже, чем оригинального препарата. Биозэквивалентные исследования лекарственного средства «Подагрум» проведены на базе Томского научно-исследовательского института курортологии и физиотерапии. Отчет получен 27 марта 2020 года с заключением: лекарственное средство Подагрум биозэквивалентно оригинальному препарату.

Стоимость лечения в течение месяца лекарственным средством «Подагрум» в дозе 80 мг может составить от 39 рублей 96 копеек до 48 рублей 83 копеек, оригинальным лекарственным средством в аналогичной дозе – от 52 рублей 60 копеек до 63 рублей 26 копеек. В данном случае требования к дженерическому препарату выполнены полностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. // Науч.-практ. ревматология. – 2004. – №1. – С.5–7.
2. Подагра. Клинические рекомендации APP. – 2018 <http://www.chelsma.ru>.
3. Roddy E., Doherty M. // Arthritis Res. Ther. – 2010. – Vol.12, N6. – P.223.
4. Brook R.A., Forsythe A., Smeeding J.E., et al. // Curr. Med. Res. Opin. – 2010. – Vol.26, N12. – P.2813–2821.
5. Smith E.U., Diaz-Torne C., Perez-Ruiz F, et al. // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2010. – Vol.24, N6. – P.811–827.
6. Bardin T., Bouée S., Clerson P., et al. // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2016. – N68. – P.261–266.
7. Trifiro G., Morabito P., Cavagna L., et al. // Ann Rheum Dis. – 2013. – N72. – P.694–700.
8. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. // Arthritis Rheum. – 2011. – Vol.63, N10. – P.3136–3141.
9. Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Денисов И.С., Барскова В.Г. // Науч.-практ. ревматология. – 2011. – №6. – С.28–31.
10. Арнольдов А. И. Цивилизация грядущего столетия: культурол. размышления. – М., 1997. – 326 с.
11. Choi H.K., Ford E.S. // Am. J. Med. – 2007. – Vol.120. – P.442–427.
12. Choi H.K., Curhan G. // Circulation. – 2007. – Vol.116. – P.894–900.
13. Liu S.C., Xia L., Zhang J., et al. // PLoS One. – 2015. – N10. – P.e0134088.

14. Choi H.K., De Vera M.A., Krishnan E. // Rheumatology (Oxford). – 2008. – N47. – P.1567–1570.
15. Roughley M.J., Belcher J., Mallen C.D., Roddy E. // Arthritis Res Ther. – 2015. – N17. – P.90.
16. Kuo C.F., See L.C., Luo S.F., et al. // Rheumatology (Oxford). – 2010. – N49. – P.141–146.
17. Fisher M.C., Rai S.K., Lu N., Zhang Y., Choi H.K. // Ann. Rheum. Dis. – 2017. – Vol.76. – P.1289–1294.
18. Калькулятор пересчета единиц измерения. <https://lab4u.ru/rasshifrov-ka-analizov/conversion>
19. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь №1000 от 08.10.2016 «О совершенствовании работы по оказанию помощи пациентам с артериальной гипертензией».
20. Michael Chen-Xu, Chio Yokose, et al. // Arthritis Rheumatol. – 2019. – Vol.71, N6. – P.991–999.
21. Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. // Am. J. Med. – 1987. – Vol.82. – P.421–426.
22. Dalbeth N., Phipps-Green A., Frampton Ch., et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2018. – Vol.77, N7. – P.1048–1052.
23. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. [и др.] // Системные гипертензии. – 2019. – Т.16, №4. – С.8–21.
24. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т.10, №2. – С.153–159.
25. Conen D., Wietlisbach V., Bovet P., et al. // BMC Public Health. – 2004. – N4. – P.9.
26. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T., et al. // Arthritis Rheum. – 1977. – N20. – P.895–900.
27. Neogi T., Jansen T., Dalbeth N., et al. // Arthritis Rheum. – 2015. – Vol.67, N10. – P.2557–2568.
28. Richette P., Doherty M., Pascua E., et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2020. – Vol.79. – P.31–38.
29. Richette P., et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2017. – Vol.76. – P.29–42.
30. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T., et al. // Arthritis Care Res. – 2020. – Vol.72, N6. – P.744–760.
31. Yu J., Qiu Q., Liang L., et al. // Modern Rheumatol. – 2018. – Vol.28, N2. – P.339–344.
32. Tran T.H., Pham J.T., Shafeeq H., Manigault K.R., Arya V. // Pharmacotherapy. – 2013. – Vol.33, N7. – P.744–753.
33. Becker M.A., Schumacher H.R. Jr., Wortmann R.L., et al. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol.353, N23. – P.2450–2461.
34. Edwards N.L. // Rheumatol. – 2009. – Vol.48, Iss.2. – ii15–ii19.
35. Horiuchi H., Ota M., Kobayashi M., et al. // Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. – 1999. – Vol.104. – P.307–319.
36. Khosravan R., Grabowski B., Wu J.T., Joseph-Ridge N., Vermillet L. // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2008. – Vol.65. – P.355–363.
37. Adenuric Summary of Product Characteristics accessed at <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/adenuric/H-777-PI-en.pdf> (date last accessed 8th April 2009)
38. Khosravan R., Grabowski B.A., Mayer M.D., et al. // J. Clin. Pharmacol. – 2006. – N46. – P.88–102.
39. Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Wortmann R.L., et al. // Arthritis Rheum. – 2008. – Vol.59. – P.1540–1548.
40. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R., et al. // Arthritis Res. Ther. – 2010. – Vol.12, N2. – P.63.
41. White W.B., Saag K.G., Becker M.A., et al. // N. Engl. J. Med. – 2018. – Vol.378, N13. – P.1200–1210.
42. Choi H., Neogi T., Stamp L., et al. // Arthritis Rheumatol. – 2018. – Vol.70, N11. – P.1702–1709.
43. Cicero Arrigo Francesco Giuseppe, Cosentino Eugenio Roberto, Kuwabara Masanari, et al. // Intern. Emerg. Med. – 2019. – Vol.14, N6. – P.949–956.
44. MacDonald T.M., Ford I., Nuki G., et al. // BMJ. – 2014. – N4 (7). – e005354.
45. Mackenzie I.S., Ford I., Nuki J., et al. // Lancet. – 2020. – Vol.396 (10264). – P.1745–1757.

Поступила 14.10.2021 г.

ФЕБУКСОСТАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ПОДАГРОЙ

Фебуксостат – непуриновый, селективный ингибитор изоформ ксантиноксидоредуктазы, он является альтернативой ограниченному числу лекарственных препаратов для снижения уровня уратов, применяемых в последние десятилетия. Ингибирование ксантиноксидоредуктазы фебуксостатом более мощно и эффективно, чем аллопуринолом, что подтверждается более частым достижением целевого уровня уратов в сыворотке крови, особенно у пациентов с высокой концентрацией уратов. В отличие от аллопуринола фармакокинетические свойства фебуксостата не зависят в значительной степени от почечного клиренса, что важно для пациентов с хроническими заболеваниями почек. В нескольких исследованиях проводится дальнейшая оценка безопасности фебуксостата для сердечно-сосудистой системы и его возможного позитивного воздействия на функции почек. Важно и то, что пациентам пожилого возраста не требуется коррекция дозы препарата.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, фебуксостат, аллопуринол, хронические заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания.

M.S. PETROVA, PhD in medicine, V.I. MAZUROV, RAS academician, MD, Prof., O.V. INAMOVA, PhD in medicine
Mechnikov North-Western State Medical University, clinical rheumatological hospital No.25 Saint Petersburg
FEBUXOSTAT FOR TREATMENT OF CHRONIC HYPERURICEMIA IN GOUT PATIENTS

Febuxostat, a selective inhibitor of isoforms xanthinoxidoreductase, it is an alternative to a limited number of medications to reduce urates levels applied in recent decades. Inhibition of xanthinoxidoreductase by febuxostat more is more powder and effective than by allopurinol, as evidenced by more frequent achievement of target urate level in the blood serum, especially in patients with high urates concentration. Unlike allopurinol pharmacokinetic properties febuxostat do not depend to a large extent on renal clearance, which is important for patients with chronic renal disease. A few studies conducted further evaluation of the febuxostat safety for the cardiovascular system and its potential positive impact on renal function. It is also important that elderly patients didn't require correction doses of the drug.

Keywords: gout, hyperuricemia, febuxostat, allopurinol, chronic renal disease, cardiovascular disease.

ВВЕДЕНИЕ

Подагра – заболевание, которое связано с отложением кристаллов мочевой кислоты в суставах и околосуставных тканях, клиническими проявлениями его являются приступы острого артрита, рецидивирующие артриты, упорное хроническое воспаление низких градаций, формирование тофусов, а также кристаллизация солей мочевой кислоты в интерстициальной ткани почек. Подагра является достаточно частой причиной воспалительных артритов у мужчин [1, 2], хотя нередко она встречается и у женщин в постменопаузальном периоде [3]. Общий показатель распространенности в мире составляет 0,08% [4]. По сравнению с предыдущими десятилетиями ее частота увеличилась [5, 8]. Так, например, в США она составляет 3,9% [6], в Великобритании –

2,49% [7, 9]. В возрасте 75 лет и старше подагра выявляется у 7% мужчин [10], среди населения Новой Зеландии в той же возрастной группе этот показатель достигает 30% [11]. К причинам увеличения частоты гиперурикемии среди населения разных стран мира относятся увеличение потребления продуктов, богатых пуринами, безалкогольных напитков с фруктозой, а также увеличение потребления алкоголя [12]. Кроме того, глобальное распространение ожирения также способствует «эпидемии» гиперурикемии [6, 7, 9].

Следует отметить, что подагра связана со значительными экономическими затратами [13, 14]. Так, длительность временной нетрудоспособности у пациентов с подагрой моложе 65 лет составляет 25,1 дня в год, а эпизоды острой подагры приводят к потере в среднем 17,1 дня трудоспособности в год [15].

В 2016 г. были опубликованы обновленные рекомендации Европейской противоревматической лиги (EULAR) по лечению подагры [16]. Впервые предложены принципы и рекомендации лечения подагры, основанные на стратегии T2T (Treat to Target – лечение до достижения цели). Главный принцип, заложенный в рекомендациях, связан со снижением уровня мочевой кислоты на фоне противовоспалительной терапии с учетом коморбидности.

При этом комиссия экспертов считает, что достижение целевых уровней мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови можно оптимизировать путем обучения пациентов, организации доступных консультаций врачей, с увеличением частоты визитов к специалисту до тех пор, пока не будут достигнуты нужные результаты. В рекомендациях подчеркивается важность совместного принятия решений врачом и пациентом для оптимизации лечения подагры.

При наличии осложнений этого заболевания или высокого их риске, например при почечной недостаточности, рекомендовано оценивать функцию почек каждые 3–6 мес., особенно при наличии сахарного диабета или артериальной гипертензии.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Основная цель лечения подагры заключается в стойком снижении концентрации МК в сыворотке до целевого уровня, по меньшей мере ниже 6 мг/дл (0,36 ммол/л), а для пациентов с тяжелой подагрой – до 5 мг/дл (или 0,30 ммол/л) [17–20]. Имеются три фармакологических подхода к лечению гиперурикемии, которые включают применение ингибиторов ксантиноксидазы, группы препаратов, способствующих выведению МК, а также использование уриказы [21].

Уратснижающие препараты влияют на продукцию МК посредством воздействия на ксантиноксидазу, участвующую в расщеплении пуринов (окислации гипоксантина до ксантина, а ксантина – до МК) (рис. 1). В дополнение к контролю гиперурикемии ингибирование ксантин-оксидазы (КО) может также уменьшить количество свободных радикалов, которые генерируются при метаболизме МК [17].

Среди ингибиторов КО в качестве препаратов первой линии в рекомендациях рассматривается аллопуринол [21]. Однако его использование является ограниченным – главным образом вследствие оценки безопасности, особенно в случае пациентов с почечной недостаточностью, у которых не удастся достичь целевого уровня МК в сыворотке крови [22]. Противопоказаниями к применению аллопуринола служат выраженные нарушения функции печени, гемохроматоз, беременность, детский возраст (кроме злокачественных заболеваний с гиперурикемией) [22].

Кроме этого, применение аллопуринола ассоциируется с такими побочными эффектами, как аллергические реакции (зуд, кожные высыпания, отек Квинке, синдром Стивена – Джонсона, васкулит), диспепсическими явлениями, острой почечной недостаточностью, агранулоцитозом. У ряда пациентов аллопуринол неэффективен даже в максимальной дозе [23]. Взаимодействие аллопуринола

с другими лекарственными средствами способно приводить к супрессии костного мозга (при сочетанном приеме с циклофосфамидом), увеличению частоты кожной аллергической реакции (при сочетанном приеме с ампициллином). В лечении пациентов с подагрой также используются пробенецид, сульфинпиразон и бензбромарон, однако применение этих препаратов ограничено из-за развития подагрической нефропатии, а также риска гепатотоксичности [24, 25]. Все сказанное выше способствовало разработке и внедрению новых, более эффективных и безопасных вариантов уратснижающей терапии.

Уратснижающие препараты влияют на продукцию мочевой кислоты посредством воздействия на ксантиноксидазу, участвующую в расщеплении пуринов. В дополнение к контролю гиперурикемии ингибирование ксантиноксидазы может уменьшать количество свободных радикалов, которые генерируются при метаболизме МК

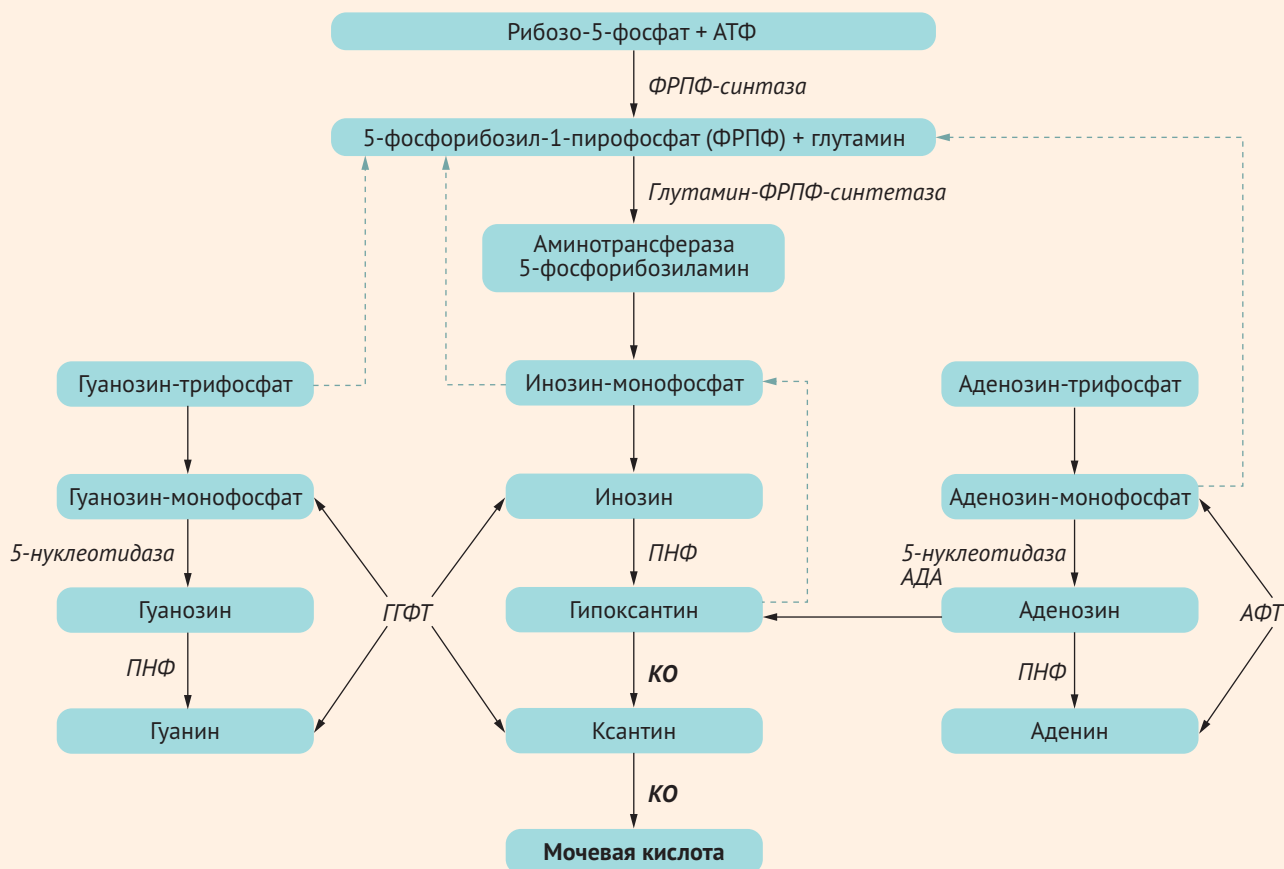
В последние годы в клиническую практику вошли лезинурад и веринурад, способствующие ингибированию почечного URAT1 транспортера [19, 26], а также фебуксостат (2-(3-циано-4-изобутоксифенил)-4-метилтиазол-5-карбоксильная кислота), являющийся непуриновым селективным ингибитором КО. Последний разрешен Европейским медицинским агентством (EMA) для лечения подагры в 2008 г. [30]. Дозы, утвержденные для использования в странах Европейского союза, составляют от 80 до 120 мг/сут. В 2015 г. EMA были опубликованы данные о применении фебуксостата в дозе 120 мг/сут для предотвращения развития синдрома распада опухолей [34]. FDA утвердило применение фебуксостата в 2009 г. в дозах от 40 до 80 мг 1 р/сут [31, 33]. В Японии фебуксостат был утвержден в 2011 г. Агентством фармацевтических препаратов и медицинских приборов (PMDA) [32] в дозах от 10 до 60 мг/сут. FDA санкционировало использование фебуксостата «для лечения хронической гиперурикемии у пациентов с подагрой» [33], не указывая клинические характеристики подагры и не конкретизируя показания для препарата.

Согласно рекомендациям EMA, фебуксостат может использоваться «для лечения хронической гиперурикемии, когда имеют место отложения кристаллов, выявленные методами визуализации» [34]. В Австралии показанием для назначения фебуксостата является подагра [35], в то время как в Японии фебуксостат показан не только для лечения подагры, но и для коррекции бессимптомной гиперурикемии, которая является доказанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также одной из причин хронической почечной недостаточности [36, 37].

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Ксантиноксидаза (КО) – фермент, который катализирует преобразование ксантина и гипоксантина в МК

Рисунок 1. Метаболизм пуриновых нуклеотидов (Choi Hyon K., 2005)



ГФТ – гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза; АФТ – аденин-фосфорибозилтрансфераза; АТФ – аденозинтрифосфат; ФРПФ – фосфорибозилпирофосфат; ПНФ – пурин-нуклеотид-фосфорилаза; АДА – аденозин-диаминаза; КО – ксантиноксидаза

[27–29]. Фебуксостат проявляет мощное ингибирование обеих форм КО-окисленной и восстановленной [38], в отличие от аллопуринола (и его активного метаболита – оксипуринола), который ингибирует лишь восстановленную форму КО. Кроме того, препарат не оказывает негативного воздействия на другие ферментные пути, которые являются частью пуринового и пиримидинового метаболизма, даже при его высоких концентрациях [38].

Для характеристики взаимодействия фебуксостата с энзимом-мишенью были проведены исследования, в которых было показано, что фебуксостат, как и аллопуринол, ингибирует фермент путем присоединения к молибден-птериновому центру, единому у всех пуринов [39, 40].

Однако имеется ряд различий в характере этого взаимодействия.

1. При подавлении КО аллопуринол связывается только с одной из форм фермента, при этом две различные изоформы могут обмениваться ионами молибдена («пинг-понг»-механизм) и, превращаясь из одной формы в другую, снижать эффективность аллопуринола [39]. Фебуксостат формирует комплекс с обеими формами КО.

2. Формирование кристаллической связи с энзимом.

Аллопуринол является ингибитором действия энзима, лишь временно снижая его активность. Фебуксостат практически полностью заполняет узкие каналы, ведущие к молибденовому центру, обеспечивая стойкое подавление активности фермента [40].

3. Возможность реактивации энзима. КО, ингибированная аллопуринолом, может быстро реактивироваться под действием спонтанной реоксидации молибденового центра ($t_{1/2} = 300$ мин при 25 °C). Фебуксостат, напротив, не разрушается под действием окислительного статуса кофакторов, вследствие чего формируются стабильные связи и реактивации энзима не происходит [39].

4. Высокая селективность. В отличие от аллопуринола фебуксостат практически не влияет на другие ферменты пуринового и пиримидинового метаболизма, что позволяет называть его селективным ингибитором ксантиноксидазы [41].

Можно полагать, что фебуксостат позволяет получить клинический эффект при значительно меньшей концентрации препарата в плазме по сравнению с аллопуринолом [38–43].

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

В исследовании II фазы показано, что фармакокинетика и фармакодинамика фебуксостата не отличались у пациентов с гиперурикемией и/или подагрой от тех же показателей у здоровых пациентов [44].

При ежедневном приеме фебуксостата в дозе 80 мг/сут в течение 7 дней, как показало исследование, ни возраст, ни пол значимо не влияли на фармакокинетику, фармакодинамику и безопасность препарата у здоровых лиц, что предполагает отсутствие необходимости коррекции дозы в зависимости от возраста и пола [51].

В проведенных исследованиях установлено, что после перорального приема фебуксостат быстро и почти полностью (84%) абсорбируется. У здоровых добровольцев пик плазменной концентрации наступает через 1 ч. Период полувыведения составляет 5–8 ч [41–43]. При повторных назначениях этот период может удлиняться [44]. Специальные исследования показали, что фебуксостат можно принимать совместно с пищей и антацидами без существенного изменения показателей фармакокинетики [41].

Метаболизируется фебуксостат преимущественно в печени за счет связи с глюкуронозилтрансферазой [46]. Примерно 25–45% препарата экскретируется с мочой в конъюгированном виде, и только 1–6% выводится в неизменном виде [38, 41, 42, 44]. Именно поэтому на фармакокинетические свойства фебуксостата нарушение функции почек оказывает минимальное влияние [48]. У большинства пациентов наличие умеренной и даже тяжелой почечной недостаточности не отразилось на способности фебуксостата снижать уровень МК [49]. Назначение же аллопуринола требует осторожного подхода с обязательным титрованием, начиная с малых доз, особенно при наличии почечной недостаточности [48, 49].

У пациентов с патологией печени также не требуется коррекции дозы фебуксостата. Так, у небольшой когорты больных с поражением печени различной степени тяжести (класс А и В по Чайлду – Пью), принимавших по 80 мг фебуксостата в течение 7 дней, изменения фармакокинетических параметров препарата или его метаболитов выявить не удалось [50].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Фебуксостат тесно связывается с альбумином плазмы и метаболизируется глюкуронилтрансферазой печени и системой цитохромов P450 (в меньшей степени).

Исследования, посвященные взаимодействию фебуксостата с индометацином и напроксеном, которые обычно применяются для купирования эпизодов острого артрита при подагре, показали, что взаимодействие препаратов не считается клинически значимым, хотя на фоне приема напроксена отмечалось увеличение концентрации фебуксостата в плазме [45]. Изучение влияния фебуксостата на ферменты цитохрома P450 (CYP) свидетельствует о том, что препарат не оказывает значимого влияния на активность ферментных систем CYP [46].

Взаимодействие с диуретиками до настоящего времени широко не изучалось, однако назначение одновременно 80 мг фебуксостата и 50 мг гидрохлортиазида в сутки в течение 7 дней не влияло на фармакокинетику фебуксостата, хотя и приводило к незначительному повышению сывороточного уровня МК [47].

Таким образом, в настоящее время не получено данных о значимом влиянии фебуксостата на активность CYP, а также о его взаимодействии с такими медикаментами, как нестероидные противовоспалительные препараты, тиазиды, варфарин, колхицин. Прием фебуксостата не рекомендован при лечении пациентов азатиоприном или меркаптопурином [52].

В отличие от аллопуринола фебуксостат не влияет на другие ферменты пуринового и пиримидинового метаболизма, что позволяет называть его селективным ингибитором ксантиноксидазы. Фебуксостат позволяет получить клинический эффект при значительно меньшей концентрации препарата в плазме по сравнению с аллопуринолом

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценке эффективности и безопасности фебуксостата посвящены 48 исследований, включая завершенные и текущие [53]. При этом в Международной платформе клинических исследований (ВОЗ) зарегистрировано 96 исследований, из которых 40 связаны с гиперурикемией и подагрой [54].

В исследовании I фазы (с плацебо-контролем), где применялся многодозовый эскалационный режим, были включены 142 здоровых добровольца [57]. Доза фебуксостата повышалась от 10 до 240 мг в течение 2 нед., при этом снижение концентрации МК составило от 27 до 76% в зависимости от дозы препарата. Однако на больших дозах разница в снижении была незначимой. Нежелательные явления не были тяжелыми и возникали в основном при применении высоких доз.

Основные характеристики как ключевых исследований для регистрации, так и долгосрочных исследований фебуксостата [55–62] представлены в *таблицах 1 и 2*. Материалы II и III фаз этих исследований были опубликованы в период с 2005 по 2010 г. Во всех представленных исследованиях фебуксостат отвечал требованиям терапии Т2Т (концентрация мочевой кислоты < 6 мг/дл).

Эффект низких доз фебуксостата оценивался в нескольких исследованиях, где препарат сравнивался с плацебо или аллопуринолом. Так, в двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование III фазы, проводимое в Японии, было включено 256 пациентов с гиперурикемией (включая подагру), которые в течение 8 нед. принимали ежедневно 40 мг фебуксостата или 100 мг аллопуринола [63]. Снижение МК было более выраженным в группе больных, принимавших фебуксостат. Достижение целевого уровня МК (<360 мкмоль/л) отмечалось у 82%

Таблица 1. Исследования фазы III и открытые долгосрочные расширенные исследования

Исследование	Препарат	Дизайн исследования	Пациенты	Продолжительность	Критерии включения	Основные конечные точки
ФАКТ Беккер, 2005 NCT00102440	Фебуксостат 80 или 120 мг	Фаза III	760	52 нед.	Мужчины и женщины 18–85 лет с гиперурикемией* и подагрой**	% пациентов с уровнем sUA*** < 6 мг/дл (за последние 3 анализа)
	Аллопуринол 300 мг					
Беккер, 2005	Фебуксостат 40, 80 или 120 мг	Фаза II	153	4 нед.	Мужчины и женщины 18–85 лет с гиперурикемией* и подагрой**	% пациентов с уровнем sUA*** < 6 мг/дл (за последние 3 анализа)
NCT00174967	Плацебо					
APEX	Фебуксостат 80, 120 и 240 мг	Фаза III	1072	28 нед.	Мужчины и женщины 18–85 лет с гиперурикемией* и подагрой**	% пациентов с sUA уровни < 6 мг/дл (за последние 3 теста)
Шумахер, 2008 NCT00174915	Плацебо и аллопуринол 300 мг/100 мг					
CONFIRMS Беккер, 2010	Фебуксостат 40 и 80 мг	Фаза III	2269	6 мес.	Мужчины и женщины 18–85 лет с гиперурикемией* и подагрой**	% пациентов с sUA уровни < 6 мг/дл (за Последний визит)
NCT00430248	Аллопуринол 300/200 мг					
Долгосрочные исследования						
FOCUS Шумахер, 2009 NCT00174941	Фебуксостат 40, 80, 120 мг	Фаза II	116	До 5 лет	Пациенты, которые завершили фазу II TMX-00-004	% пациентов с сокращением и поддержанием sUA < 6 мг/дл
EXCEL Беккер, 2009 NCT00175019	Фебуксостат 80 и 120 мг	Фаза III	1086	До 40 мес.	Пациенты, которые закончили исследования APEX и FАCT	% пациентов с уровнем sUA < 6 мг/дл
	Аллопуринол 300					

принимавших фебуксостат и у 69% получавших аллопуринол. Обращает на себя внимание тот факт, что только в этом исследовании при столь низких дозах отмечался такой высокий процент достижения целевого уровня МК, что, возможно, связано с этническими особенностями.

Закономерно, что атаки острого артрита возникали чаще при применении высоких доз фебуксостата, что согласуется с аналогичными данными по применению других антигиперурикемических препаратов (аллопуринол или бензбромарон).

Клинические исследования фазы III, как слепые, так и открытые (в сравнении с плацебо и аллопуринолом), показали, что фебуксостат, как правило, безопасен в исследованных дозах. Прием фебуксостата связан с изначальным ожидаемым увеличением числа эпизодов острого воспаления, что подтверждает быстрое и эффективное снижение уровня МК в сыворотке крови [64].

БЕЗОПАСНОСТЬ

Проведенные клинические исследования показали, что фебуксостат в целом хорошо переносился [55, 56] и проявил

себя как более эффективный, чем аллопуринол, препарат для снижения уровня МК в крови до целевого показателя [65, 66]. Наиболее частыми нежелательными явлениями при его приеме были инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (в исследованиях APEX, CONFIRMS, FOCYS и EXCEL), по результатам исследования FACT наиболее распространенными нежелательными явлениями были нарушения функции печени, и именно они чаще всего приводили к прекращению терапии [55–62]. Другие нежелательные явления – тошнота, рвота, артралгия отмечались более чем у 1% пациентов, получавших фебуксостат.

При длительном применении фебуксостата у 5,5% пациентов отмечалось повышение концентрации тиреотропного гормона (>5,5 мкМЕ/мл), в связи с чем пациентам с нарушением функции щитовидной железы фебуксостат следует назначать с осторожностью [67].

В исследованиях APEX и FACT (в отличие от исследования CONFIRMS) в группе фебуксостата по сравнению с группой аллопуринола отмечалось увеличение количества сердечно-сосудистых событий, определенных в соответствии с системой, разработанной группой по совместному анализу антитромбоцитарной терапии (ГСААТ) и включаю-

Таблица 2. Эффективность фебуксостата (SUA < 6 мг/дл) по сравнению с аллопурином в базовых слепых исследованиях

Исследования	Фебуксостат 40 мг/сут		Фебуксостат 80 мг/сут		Фебуксостат 120 мг/сут		Аллопуринол 300 мг/сут	
	Последний визит за 3 мес.	Последний визит	Последний визит за 3 мес.	Последний визит	Последний визит за 3 мес.	Последний визит	Последний визит за 3 мес.	Последний визит †
APEX Шумахер, 2008 (28 нед.)			48% * (n = 262)	72% +* (n = 253)	65% *,# (n = 269)	79% +* (n = 265)	22% (n = 268)	39% (n = 263)
FACT Беккер, 2005 (52 нед.)			53% * (n = 255)	74% * (n = 249)	62% * (n = 250)	80% (n = 242)'	21% (n = 251)	36% (n = 242)
CONFIRMS Беккер, 2010 (6 мес.)		45% (n = 757)		67% (n = 756)				42% (n = 755)
Сводные результаты		45% (n = 757)	51% * (n = 517)	70% * (n = 1258)	63% (n = 519)	79% (n = 507)	22% (n = 519)	40% (n = 1260)

Примечание. Для проведения анализа участники, принимавшие 100 мг/сут (n = 10) или 300 мг/сут (n = 509), были определены в отдельные группы.

* $p \leq 0,05$ в сравнении с аллопурином.

+ $p \leq 0,05$ в сравнении с плацебо = не протестированы.

† $p < 0,05$ в сравнении с фебуксостатом 40 мг.

$p < 0,05$ в сравнении с фебуксостатом 80 мг.

и $p < 0,05$ в сравнении с фебуксостатом 120 мг.

Адаптация из исследований APEX (Шумахер, 2008), FACT (Беккер, 2005) и CONFIRMS (Беккер, 2010).

шей смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт без летального исхода.

Фебуксостат не рекомендуется применять у пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью. В настоящее время проводится оценка безопасности с точки зрения рисков для сердечно-сосудистой системы в рамках ускоренного исследования (исследование фебуксостата в сравнении с аллопурином – ISRCTN72443728), которое началось в 2011 г. по рекомендации EMA [68].

В США исследование CARES оценивало профиль безопасности фебуксостата и аллопуринола для сердечно-сосудистой системы у пациентов с подагрой и сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Основная задача состояла в том, чтобы сравнить частоту возникновения таких состояний, как смерть от сердечно-сосудистого заболевания, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и нестабильная стенокардия с экстренной реваскуляризацией при приеме аллопуринола и фебуксостата в течение 5 лет [69].

Фебуксостат является эффективным альтернативным ингибитором КО после аллопуринола. Его эффективность в снижении уровня мочевой кислоты в сыворотке крови доказана и для пациентов с тяжелой течением подагры, у которых целевые уровни МК должны изначально рассматриваться как терапевтическая стратегия для быстрого и полного устранения отложения кристаллов

На сегодняшний день ни одно из этих исследований (пока они полностью не завершены) не сообщило о наличии каких-либо значимых различий между группами в отношении сердечно-сосудистых катастроф.

ФЕБУКСОСТАТ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Последние исследования показали, что гиперурикемия может оказывать негативное действие на почечные клубочки, приводя к снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Кроме того, повышение сывороточного уровня МК ассоциировано с нарушением функции почек и развитием артериальной гипертензии, что является фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [74]. О значении повышенного уровня МК свидетельствуют данные о снижении системного артериального давления и гломерулярной гипертензии после лечения фебуксостатом, полученные на животных моделях с индуцированной гиперурикемией [70].

Исследование FOCUS [71] показало, что стабилизация или увеличение расчетной СКФ находятся в обратно пропорциональной зависимости от сывороточного уровня МК. Уменьшение уровня МК на 1 мг/дл вызывало увеличение расчетной СКФ на 1 мл/мин. У пациентов с наиболее выраженным снижением уровня МК можно ожидать уменьшения проявлений почечной недостаточности или даже стабилизации функции почек. Также было подтверждено, что фебуксостат сравнительно эффективен и хорошо переносится пациентами с подагрой и умеренным или выраженным снижением функции почек.

Недавно опубликованы результаты плацебо-контролируемого исследования, включавшего 93 пациента с тяжелой почечной недостаточностью (хроническая болезнь почек 3–4 стадии, клиренс креатинина менее 30 мл/мин) и бессимптомной гиперурикемией. Во время 6-месячного наблюдения у пациентов, получавших фебуксостат, отмечено замедление снижения СКФ [72].

Эффективность и безопасность фебуксостата были оценены у реципиентов трансплантации почки с посттрансплантационной гиперурикемией (51 пациент),

было установлено, что лечение фебуксостатом ведет к понижению уровня МК без серьезных побочных эффектов, что является одним из факторов длительного функционирования трансплантата [73].

Следует отметить, что фебуксостат является эффективным альтернативным ингибитором КО после аллопуринола. Его эффективность в снижении уровня МК в сыворотке крови доказана и для пациентов с тяжелым течением подагры, у которых целевые уровни МК должны изначально рассматриваться как терапевтическая стратегия для быстрого и полного устранения отложения кристаллов.

В связи с этим фебуксостат нередко назначается совместно с веринурадом или лезинурадом (утверждены FDA и EMA) и архалофенатом (RDEA3170). Эти комбинации направлены на снижение и достижение целевого уровня МК. Особое внимание уделяется тому факту, что фебуксостат, не являясь пуриновым комплексом, не выводится почками через транспортер URAT1 и поэтому не показывает фармакокинетического взаимодействия с препаратами, выводящими МК, которые ингибируют URAT1, в отличие от оксипуринола, являющегося активным метаболитом аллопуринола.

Чрезвычайно важными являются исследования FAST и CARES, которые позволяют оценить влияние фебуксостата

на течение сердечно-сосудистых заболеваний. В целом эти результаты позволяют определить стратегию лечения у коморбидных пациентов с подагрой. Исследования, проводимые у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью и трансплантацией, откроют возможность безопасного режима их лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

■ Фармакокинетика и фармакодинамика фебуксостата существенно отличаются от аналогичных характеристик аллопуринола.

■ Эффективность фебуксостата в дозах более 40 мг/сут выше, чем у аллопуринола в дозах, не превышающих 300 мг/сут.

■ Нет необходимости в коррекции дозы фебуксостата в зависимости от СКФ у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени.

В настоящее время продолжают клинические исследования, направленные на оценку эффективности терапии фебуксостатом в сочетании с ингибиторами реабсорбции уратов в почках у пациентов с тяжелой подагрой, которые не достигают целевых уровней МК при использовании монотерапии.



ЛИТЕРАТУРА

- Smith EUR, Diaz-Torne C, Perez-Ruiz F et al. Epidemiology of gout: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2010, 24: 811-827.
- Kuo CF, Grainger MJ, Zhang W et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*, 2015 Jul 7. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91. [Epub ahead of print].
- Hak AE, Curhan GC, Grodstein F et al. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 1305-1309.
- Smith E, Hoy D, Cross M et al. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*, 2014 Aug, 73(8): 1470-1476.
- Vos T, Barber RM, Bell B et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015 Jun 7. pii: S0140-6736(15)60692-4.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum*, 2011, Oct, 63(10): 3136-3141.
- Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG et al. National Arthritis Data Workgroup. 2008 Jan, 58(1): 26-35. Downloaded by [University of California, San Diego] at 06: 48 07 March 2016.
- Kuo CF, Grainger MJ, Mallen C et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis*, 2015 Apr, 74(4): 661-667.
- Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990–1999. *Ann Rheum Dis*, 2005 Feb, 64(2): 267-272.
- Fravel MA, Ernst ME. Management of gout in the older adult. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2011 Oct, 9(5): 271-285.
- Winnard D, Wright C, Taylor WJ et al. National prevalence of gout derived from administrative health data in Aotearoa New Zealand. *Rheumatology*, 2012, 51: 901-909.
- Doherty M, Jansen TL, Nuki G et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis*, 2012 Nov, 71(11): 1765-1770.
- Singh JA, Hodges JS, Toscano JP et al. Quality of care for gout in the US needs improvement. *Arthritis Rheum*, 2007, 57: 822-829.
- Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Bardin T. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout. *Adv Ther*, 2015 Jan, 32(1): 31-41.
- Edwards NL, Sundry JS, Forsythe A et al. Work productivity loss due to flares in patients with chronic gout refractory to conventional therapy. *J Med Econ*, 2011, 14(1): 10-15.
- Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017, 76: 29-42.
- Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol*, 2014 Nov, 10(11): 654-661.
- Rees F, Hui M, Doherty M. Optimizing current treatment of gout. *Nat Rev Rheumatol*, 2014 May, 10(5): 271-283.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, 2006 Oct, 65(10): 1312-1324.
- Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012 Oct, 64(10): 1447-1461.
- Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*, 2010 Jan 23, 375(9711): 318-328.
- Beara-Lasic L, Pillinger MH, Goldfarb DS. Advances in the management of gout: critical appraisal of febuxostat in the control of hyperuricemia. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2010, 3: 1-10.
- Seth R, Kydd AS, Buchbinder R et al. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 Oct 14, 10: CD006077.
- Kydd AS, Seth R, Buchbinder R et al. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 Nov 14, 11: CD010457.
- Castrejon I, Toledano E, Rosario MP et al. Safety of allopurinol compared with other urate-lowering drugs in patients with gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*, 2015 Jul, 35(7): 1127-1137.
- Diaz-Torné C, Perez-Herrero N, Perez-Ruiz F. New medications in development for the treatment of hyperuricemia of gout. *Curr Opin Rheumatol*, 2015 Mar, 27(2): 164-169.

27. Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Schlesinger N. Febuxostat, a novel drug for the treatment of hyperuricemia of gout. *Future Rheumatol*, 2008, 10, 3(5): 421-427.
28. Okamoto K, Eger BT, Nishino T et al. An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase. *J Biol Chem*, 2003, 278: 1848-1855.
29. The vision of Febuxostat. Teijin Pharma Limited. Project stories Vol. 01. Japan, 2013. Available at: <http://www.teijin-pharma.com/project/story01.html> [Last accessed 23 August 2015].
30. Adenuric. European Medicines Agency. Human medicines. Authorisation details. United Kingdom, 2015. [Last accessed 19 August 2015].
31. Uloric. U. S. Food and Drug Administration. Drug approval package. United States, 2009. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/021856s000toc.cfm [Last accessed 19 August 2015].
32. The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency annual report FY 2010. Japan, 2011: 147.
33. Uloric. Full prescribing information. U. S. Food and Drug Administration. United States, 2012: 2.
34. Perez-Ruiz F, Punzi L. Hyperuricemia and tissue monourate deposits: prospective therapeutic considerations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015 May, 19(9): 1549-1552.
35. Adenuric. Public Summary Document. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Australia, 2015. Page 1.
36. Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism. Digest of Guideline for the Management of Hyperuricemia and Gout: second edition. *Gout and Nucleic Acid Metabolism*, 2010, 34(1): 109-144.
37. Zylprim. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA. United States, 2015 [Last accessed 19 August 2015].
38. Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. *Life Sci*, 2005 Mar 4, 76(16): 1835-1847.
39. Okamoto K, Eger BT, Nishino T et al. An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase. Crystal structure of the enzyme-inhibitor complex and mechanism of inhibition. *J Biol Chem*, 2003 Jan 17, 278(3): 1848-1855.
40. Osada Y, Tsuchimoto M, Fukushima H et al. Hypouricemic effect of the novel xanthine oxidase inhibitor, TEL-6720, in rodents. *Eur J Pharmacol*, 1993 Sep 14, 241(2-3): 183-188.
41. Khosravan R, Grabowski BA, Wu JT et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics and safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in a dose escalation study in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 45(8): 821-841.
42. Khosravan R, Grabowski B, Wu JT et al. Effect of food or antacid on pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 2008 Mar, 65(3): 355-363.
43. Zhang M, Di X, Xu L et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat under fasting conditions in healthy individuals. *Exp Ther Med*, 2014 Feb, 7(2): 393-396.
44. Komoriya K, Hoshida S, Takeda K et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat (TMX-67), a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase (NPSIXO) in patients with gout and/or hyperuricemia. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2004 Oct, 23(8-9): 1119-1122.
45. Khosravan R, Wu JT, Joseph-Ridge N et al. Pharmacokinetic interactions of concomitant administration of febuxostat and NSAIDs. *J Clin Pharmacol*, 2006 Aug, 46(8): 855-866.
46. Mukoyoshi M, Nishimura S, Hoshida S et al. *In vitro* drug-drug interaction studies with febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase: plasma protein binding, identification of metabolic enzymes and cytochrome P450 inhibition. *Xenobiotica*, 2008 May, 38(5): 496-510.
47. Grabowski B, Khosravan R, Wu JT et al. Effect of hydrochlorothiazide on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase. *Br J Clin Pharmacol*, 2010 Jul, 70(1): 57-64.
48. Hoshida S, Takahashi Y, Ishikawa T et al. PK/PD and safety of a single dose of TMX-67 (febuxostat) in subjects with mild and moderate renal impairment. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2004 Oct, 23(8-9): 1117-1118.
49. Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *Am J Ther*, 2005 Jan-Feb, 12(1): 22-34.
50. Khosravan R, Grabowski BA, Mayer MD et al. The effect of mild and moderate hepatic impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase. *J Clin Pharmacol*, 2006 Jan, 46(1): 88-102.
51. Khosravan R, Kukulka MJ, Wu JT et al. The effect of age and gender on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase. *J Clin Pharmacol*, 2008 Sep, 48(9): 1014-1024. Downloaded by [University of California, San Diego] at 06: 48 07 March 2016.
52. Doré M, Frenette AJ, Mansour AM et al. Febuxostat as a novel option to optimize thiopurines' metabolism in patients with inadequate metabolite levels. *Ann Pharmacother*, 2014 May, 48(5): 648-651.
53. Febuxostat. ClinicalTrials.gov. United States, 2015. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=febuxostat&pg=1> [Last accessed 23 August 2015].
54. Febuxostat. International Clinical Trials Registry Platform. World Health organization, 2015. Available at: <http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx> [Last accessed 25 August 2015].
55. Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Febuxostat for treating chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 Nov 14, 11: CD008653.
56. Gray CL, Walters-Smith NE. Febuxostat for treatment of chronic gout. *Am J Health Syst Pharm*, 2011 Mar 1, 68(5): 389-398.
57. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2450-2461.
58. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 916-923.
59. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*, 2008, 59: 1540-1548. Downloaded by [University of California, San Diego] at 06: 48 07 March 2016.
60. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res*, 2010, 12: R63.
61. Schumacher HR, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy study. *Rheumatology*, 2009, 48: 188-194.
62. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA et al. Clinical efficacy and safety of successful long-term urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*, 2009, 36: 1273-1282.
63. Kamatani N, Fujimori S, Hada T et al. Placebo-controlled double-blind dose-response study of the non-purine-selective xanthine oxidase inhibitor febuxostat (TMX-67) in patients with hyperuricemia (including gout patients) in Japan: late phase 2 clinical study. *J Clin Rheumatol*, 2011 Jun, 17(4 Suppl 2): S35-43.
64. Kamatani N, Fujimori S, Hada T et al. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, open-label, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 2 exploratory clinical study. *J Clin Rheumatol*, 2011 Jun, 17(4 Suppl 2): S44-49.
65. Kamatani N, Fujimori S, Hada T et al. An allopurinol-controlled, randomized, double-dummy, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 3 clinical study. *J Clin Rheumatol*, 2011 Jun, 17(4 Suppl 2): S13-18.
66. Kamatani N, Fujimori S, Hada T et al. Placebo-controlled, double-blind study of the nonpurine-selective xanthine oxidase inhibitor Febuxostat (TMX-67) in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 3 clinical study. *J Clin Rheumatol*, 2011 Jun, 17(4 Suppl 2): S19-26.
67. Perez-Ruiz F, Chinchilla S, Atxotegi J et al. *Rheumatology International*, 2015, 35(11): 1857-1861.
68. MacDonald TM, Ford I, Nuki G et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open*, 2014 Jul 10, 4(7): e005354.
69. White WB, Chohan S, Dabholkar A et al. Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities. *Am Heart J*, 2012 Jul, 164(1): 14-20.
70. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Soto V et al. Treatment with the xanthine oxidase inhibitor febuxostat lowers uric acid and alleviates systemic and glomerular hypertension in experimental hyperuricaemia. *Nephrol Dial Transplant*, 2008 Apr, 23(4): 1179-1185.
71. Whelton A, Macdonald PA, Zhao L et al. Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat. *J Clin Rheumatol*, 2011 Jan, 17(1): 7-13.
72. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*, 2015, DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017. Downloaded by [University of California, San Diego] at 06: 48 07 March 2016.
73. Sofue T, Inui M, Hara T et al. Efficacy and safety of febuxostat in the treatment of hyperuricemia in stable kidney transplant recipients. *Drug Des Deliv Ther*, 2014 Feb 17, 8: 245-253.
74. Richette P, Frazier A, Bardin T. Impact of anti-inflammatory therapies, xanthine oxidase inhibitors and other urate-lowering therapies on cardiovascular diseases in gout. *Curr Opin Rheumatol*, 2015 Mar, 27(2): 170-174.

Место фебуксостата в терапии подагры

Новикова А.М., Елисеев М.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Курация пациентов с подагрой предполагает обязательное назначение патогенетической терапии — уратснижающих препаратов, среди которых наиболее широко применяются ингибиторы ксантиноксидазы: аллопуринол и фебуксостат. Согласно различным национальным и международным рекомендациям, аллопуринол является препаратом первой линии лечения подагры. Однако существует большая когорта пациентов, у которых применение фебуксостата не только оправданно, но и предпочтительно. В первую очередь это пациенты с непереносимостью аллопуринола и высоким риском развития тяжелых кожных реакций. Высокий риск летальности и низкая вероятность достижения целевого уровня мочевой кислоты при назначении аллопуринола наблюдаются у больных со сниженной функцией почек. Учитывая, что фебуксостат обладает выраженным нефропротективным действием, назначение его таким больным будет более эффективным способом достижения нормоурикемии. В то же время наличие патологии сердечно-сосудистой системы, хотя и требует дополнительной осторожности при выборе терапии, не должно стать причиной отказа от применения фебуксостата, поскольку результаты многих работ не только не подтвердили увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии этим препаратом, но и показали, что он обладает кардиопротективными свойствами.

Ключевые слова: подагра; фебуксостат; гиперурикемия; сердечно-сосудистые заболевания; почечная недостаточность; кожные реакции.

Контакты: Александра Михайловна Новикова; aleksandra.novicova@yandex.ru

Для ссылки: Новикова АМ, Елисеев МС. Место фебуксостата в терапии подагры. Современная ревматология. 2020;14(3):150–155. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-150-155

The place of febuxostat in the treatment of gout

Novikova A.M., Eliseev M.S.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

The curation of patients with gout involves the mandatory prescription of pathogenetic therapy with urate-lowering drugs, among which xanthine oxidase inhibitors, such as allopurinol and febuxostat, are most widely used. According to various national and international guidelines, allopurinol is the first line drug for gout. However, there is a large cohort of patients, in whom the use of febuxostat is not only justified, but is also preferable. First of all, these are patients who are intolerant to allopurinol and at a high risk of severe skin reactions. There is a high risk of mortality and a low probability of achieving the target uric acid level when allopurinol is prescribed for patients with diminished renal function. Taking into account the fact that febuxostat has a pronounced nephroprotective effect, prescribing the drug in these patients will be a more effective way to achieve normouricemia. At the same time, the presence of cardiovascular diseases, although this requires additional caution when choosing therapy, should not be a reason for refusal to take febuxostat, since the results of many studies not only have failed to confirm a higher risk for cardiovascular events during therapy with this drug, but also have shown that it has cardioprotective properties.

Keywords: gout; febuxostat; hyperuricemia; cardiovascular diseases; renal failure; skin reactions.

Contact: Aleksandra Mikhailovna Novikova; aleksandra.novicova@yandex.ru

For reference: Novikova AM, Eliseev MS. The place of febuxostat in the treatment of gout. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2020;14(3):150–155. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-150-155

Подагра — хроническое аутовоспалительное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в местах отложения кристаллов моноурата натрия (МУН) у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1, 2]. Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России, основной целью терапии подагры является снижение уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки до целевого значения, которое составляет <360 мкмоль/л для всех пациентов с подагрой и <300 мкмоль/л для пациентов с тяжелым течением болезни и наличием тофусов, что позволяет растворить кристаллы МУН и предотвратить развитие артрита в будущем [3]. Помимо коррекции образа жизни и соблюдения диеты, для снижения уровня

МК сыворотки наиболее часто применяются лекарственные препараты с урикозостатическим механизмом действия, которые блокируют фермент ксантиноксидазу, препятствуя выработке МК [4].

До 2009 г. единственным препаратом, который подавлял синтез ксантиноксидазы, был аллопуринол, не отличающийся селективностью. В 2009 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение нового лекарственного средства — фебуксостата [5, 6]. В 2016 г. он был зарегистрирован в Российской Федерации [7]. На сегодняшний день других уратснижающих препаратов для лечения подагры в России нет. На основа-

нии имеющейся доказательной базы аллопуринол рекомендуется использовать в качестве первой линии терапии подагры. Накопленные знания и опыт применения фебуксостата позволяют в ряде случаев рассматривать его как альтернативу аллопуринолу.

Хотя оба препарата относятся к одной фармакологической группе, фебуксостат имеет ряд весьма существенных отличий. Так, если активный метаболит аллопуринола — оксипуринол — конкурентно ингибирует только восстановленную форму ксантиноксидазы, то фебуксостат обладает более мощным действием и блокирует обе изоформы фермента [5, 8]. Аллопуринол и фебуксостат характеризуются высокой биодоступностью и большим периодом полувыведения, что позволяет применять их один раз в сутки [9], но, в отличие от аллопуринола, 80% которого выводится с мочой преимущественно в виде оксипуринола, фебуксостат экскретируется не только почками. Более 45% препарата и его метаболитов удаляются через кишечник, что существенно снижает риск развития нежелательных реакций (НР), в первую очередь кожных, и позволяет широко применять фебуксостат при почечной недостаточности.

Помимо особенностей метаболизма, в качестве причин неэффективности аллопуринола рассматривают мутацию гена *ABCG2* [10]. Для фебуксостата подобных взаимосвязей не выявлено [11]. В настоящее время отсутствуют данные, которые могли бы объяснить причины невосприимчивости к одному препарату и адекватный ответ на другой. Предполагают, что различия связаны как с молекулярной структурой препаратов, так и с механизмом ингибирования ксантиноксидазы [12].

Не только генетические факторы влияют на эффективность аллопуринола. Наиболее часто отсутствие положительного действия препарата связывают со снижением функции почек и невозможностью назначения адекватной дозы. Однако результаты популяционного исследования показали, что, помимо хронической болезни почек (ХБП), существенное влияние на эффективность аллопуринола, а также потребность в назначении его более высоких доз оказывали прием диуретиков и избыточная масса тела [13]. При этом избыточная масса тела и прием диуретиков имели более выраженную ассоциацию с недостаточным ответом на терапию аллопуринолом и потребностью в повышении его дозы, чем ХБП. Так, клиренс креатинина незначительно влиял на изменение дозы препарата с целью достижения целевого уровня МК сыворотки, в то же время прием диуретиков, как и наличие ожирения, требовали ее повышения в 1,5–2 раза.

К проблемам, связанным с лечением аллопуринолом, можно отнести не только недостаточную эффективность, но и высокий риск развития НР, наиболее частыми из которых являются кожные (2–8% случаев). При приеме аллопуринола существенно выше частота возникновения тяжелых кожных реакций, таких как эпидермальный некролиз, синдром Лайелла, синдром Стивенса–Джонсона, летальность от которых, по некоторым данным, может достигать 10–30%, многократно превышая таковую при использовании фебуксостата [14–17].

Имеются данные о связи между степенью тяжести кожных реакций при приеме аллопуринола и носительством гена *HLA-B*5801*, в то время как для фебуксостата таких данных не получено, также отсутствуют указания на вероят-

ность перекрестных реакций на оба препарата [18, 19]. Таким образом, фебуксостат может быть назначен пациентам, у которых ранее отмечалось развитие кожных реакций на аллопуринол.

Существенному снижению риска НР при приеме аллопуринола способствуют назначение его в низкой стартовой дозе (50–100 мг/сут) и медленное ее титрование (повышение на 50–100 мг/сут каждые 2–4 нед) [3, 20, 21]. Однако титрование дозы препарата имеет свои недостатки, поскольку достижение целевого уровня МК сыворотки, особенно у пациентов с тяжелым течением болезни и крайне высоким уровнем МК, занимает значительное время, а отсутствие заметного эффекта на протяжении длительного срока может приводить к снижению комплаенса и отказу от приема препарата [22]. Фебуксостат лишен этого недостатка, так как имеет более низкий риск развития тяжелых НР, не требует титрования дозы, а целевой уровень МК сыворотки при его назначении достигается существенно быстрее.

Наряду с более высокой безопасностью фебуксостат обладает достоверно большей эффективностью, чем аллопуринол. Метаанализ 15 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в который было включено 7968 пациентов с подагрой и ГУ [23], продемонстрировал существенное преимущество фебуксостата перед аллопуринолом в достижении целевого уровня МК сыворотки.

R. Lertnawapan и соавт. [24] провели сравнительный анализ эффективности и переносимости аллопуринола и фебуксостата у тайских пациентов с подагрой. Как показали данные многовариантного регрессионного анализа, применение фебуксостата в дозах 40 и 80 мг/сут достоверно чаще приводило к достижению целевого уровня МК (отношение шансов, ОШ 10,96; 95% доверительный интервал, ДИ 4,32–27,80 и ОШ — 9,54; 95% ДИ 3,91–23,28 соответственно; $p < 0,001$) по сравнению с аллопуринолом в дозе 300 мг/сут.

В исследовании Y. Tsuruta и соавт. [25] установлено, что назначение фебуксостата, в том числе в низких дозах (10–40 мг/сут), позволяет достичь целевого уровня МК сыворотки у пациентов с подагрой, даже если ранее они получали терапию аллопуринолом и эффект был недостаточным.

Другим серьезным преимуществом фебуксостата является отсутствие необходимости в коррекции дозы в зависимости от функции почек. Это крайне важно, поскольку распространенность ХБП при подагре весьма высока (39–70%) [26, 27], кроме того, риск тяжелых кожных реакций, вызванных аллопуринолом, о которых говорилось ранее, достоверно возрастает при снижении функции почек [28].

Применение фебуксостата в терапевтических дозах одобрено при умеренном снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) — до 30 мл/мин/1,73 м² [29]. В то же время результаты ряда исследований демонстрируют, что фебуксостат не только эффективен и безопасен при ХБП IV–V стадии, но и обладает нефропротективными свойствами [30–32].

Многоцентровое ретроспективное исследование P.A. Juge и соавт. [30] включало 73 пациента с подагрой и ХБП, которых наблюдали в течение 12–260 нед. ХБП IV стадии была у 60 (82,2%) пациентов, V стадии — у 13 (17,8%), при этом исходно средний уровень СКФ составлял $21,6 \pm 6,2$ мл/мин/1,73 м², а минимальный — 6 мл/мин/1,73 м². Всем пациентам был назначен фебуксостат в дозе 40–120 мг/сут,

которую подбирали в зависимости от достижения целевого уровня МК сыворотки. При этом 47 пациентов, включенных в исследование, ранее получали аллопуринол: у 45 из них он был неэффективен, а у 2 вызвал тяжелые кожные реакции. Анализ полученных данных показал, что в среднем через 68 нед терапии фебуксостатом у 56,6% пациентов удалось стабилизировать показатели расчетной СКФ (рСКФ), кроме того, у 24,7% из них отмечалось увеличение средних значений СКФ: с $20,6 \pm 7,0$ до $27,7 \pm 11,2$ мл/мин/1,73 м². Данный результат коррелировал с достижением целевого уровня МК: почти в 70% случаев уровень МК снизился до <360 мкмоль/л. Назначение фебуксостата в терапевтических дозах, в том числе в максимально допустимых, не повлияло на частоту развития НР, которые привели к отмене препарата только в 1 случае.

У пациентов с нарушением функции почек препарат может быть эффективен и в низких дозах. В проспективное открытое неконтролируемое исследование Y. Shibagaki и соавт. [33] было включено 70 пациентов с ХБП (из них с III стадией – 19, с IV – 32 и с V – 19) и ГУ >9 мг/дл, которых наблюдали в течение 24 нед. Все пациенты получали фебуксостат в дозах от 10 до 60 мг/сут. На 12-й неделе исследования 74% пациентов достигли целевого уровня МК сыворотки (<360 мкмоль/л), также была отмечена стабилизация рСКФ, среднее значение которой у пациентов с ХБП III стадии возросло на 7,4% ($p=0,026$).

Метаанализ 2018 г. X.X. Zeng и соавт. [34] охватывал 5 РКИ, проведенных у пациентов с ХБП (СКФ 20–50 мл/мин/1,73 м²) и ГУ. Доза фебуксостата колебалась от 40 до 240 мг/сут. Показано, что назначение фебуксостата во всех случаях сопровождалось положительной динамикой и повышением уровня СКФ (стандартизированная разность средних, СРС 0,24; 95% ДИ 0,17–0,43), причем применение высоких доз препарата (240 мг/сут) усиливало нефропротективный эффект ($p=0,01$).

Таким образом, можно предположить, что применение фебуксостата у пациентов с высоким уровнем МК сыворотки и ХБП, в том числе с выраженным снижением функции почек, является обоснованным. Помимо коррекции ГУ, препарат оказывает благоприятное действие на показатели, отражающие прогрессирование ХБП, замедляя ее развитие. Тактика титрования дозы фебуксостата от исходно малых доз (10–40 мг/сут) до более высоких представляется оправданной, особенно у пациентов с подагрой, что позволяет использовать препарат в минимально эффективных дозах, а также снизить частоту развития обострений артрита и сократить прием симптоматических противовоспалительных средств.

В исследовании FORTUNE-1 пациенты были рандомизированы в три группы: А – 96 пациентов, которым проводилось титрование дозы фебуксостата с 10 до 40 мг/сут; В – 95 пациентов, получавших фебуксостат в дозе 40 мг/сут в комбинации с колхицином 0,5 мг/сут; С – 50 пациентов, которые принимали фебуксостат 40 мг/сут в виде монотерапии [35]. Оказалось, что при постепенном титровании дозы препарата снижается риск обострения артрита, сопоставимый с таковым при профилактическом приеме колхицина. Частота обострения артрита в группе С составила 18 (36%) случаев, что было достоверно больше, чем в группах А и В – 20 (20,8%; $p=0,047$) и 18 (18,9%; $p=0,024$) случаев соответственно, при этом группы А и В статистически не различались.

Развитие острого артрита при подагре, в том числе в период инициации уратснижающей терапии, наряду с ухудшением качества жизни пациентов может снизить приверженность лечению, что само по себе является фактором риска развития сердечно-сосудистых событий [36]. Развитие обострения сопряжено с необходимостью принимать противовоспалительные препараты, к которым у большинства пациентов с подагрой имеются относительные или абсолютные противопоказания [37]. Кроме того, по данным F. Nyberg и соавт. [38], пациенты с подагрой вынуждены принимать в среднем четыре разных препарата; при этом выбор безопасного средства для купирования артрита осложняется необходимостью оценки лекарственных взаимодействий.

Особую группу составляют пациенты, у которых ХБП сочетается с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Как известно, у пациентов с подагрой распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и так высока: в исследовании Y. Zhu и соавт. [27] частота инфаркта миокарда составила 14%, а инсульта – 10%, при этом наличие ХБП еще более повышает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них [39].

J. Foody и соавт. [40] провели ретроспективное когортное исследование, в которое было включено 2426 пациентов: 370 из них получали фебуксостат и 2056 – аллопуринол, большинство (63%) составили мужчины, средний возраст – 73 года. Только у 3,8% пациентов, леченных фебуксостатом, возникли различные сердечно-сосудистые события, что было достоверно меньше по сравнению с группой пациентов, получавших аллопуринол (7,2%; $p=0,015$). Частота развития сердечно-сосудистых событий на 1000 человеко-лет в группе фебуксостата достигала 51,8 (95% ДИ 28–87), тогда как в группе аллопуринола – 99,3 (95% ДИ, 84–117). Таким образом, у пациентов с умеренной и тяжелой ХБП и отягощенным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям, в том числе ХСН, которые получали фебуксостат, серьезные ССО регистрировались существенно реже, чем у больных, принимавших аллопуринол.

По данным когортного исследования M. Zhang и соавт. [41], применение фебуксостата ассоциировалось с несколько меньшим риском прогрессирования ХСН, чем терапия аллопуринолом.

В группе высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) находятся не только пациенты с ХБП. Давно известно, что ГУ сама по себе является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе ХСН [42]. В обсервационном исследовании A.F.G. Cicero и соавт. [43] у пациентов старше 60 лет с ГУ и ХСН снижение сывороточного уровня МК на фоне приема фебуксостата ассоциировалось с более низкой смертностью, чем у пациентов, леченных аллопуринолом. Так через 5,1 года наблюдения у получавших фебуксостат совокупная выживаемость составила 0,96 (95% ДИ 0,93–0,99), а у принимавших аллопуринол – 0,89 (95% ДИ 0,84–0,93), $p=0,04$.

Сегодня существует настороженность в отношении применения фебуксостата у пациентов с ХСН и другими ССЗ, что связано с результатами исследования CARES, опубликованными в 2018 г. [44]. Вопрос о назначении фебуксостата пациентам с повышенным ССР неоднократно обсуждался в литературе. Был проведен детальный анализ

данных CARES и других работ, в том числе метаанализов, опубликованных после его завершения, которые показали, что веских оснований для подобных опасений нет. Так, наиболее полным можно считать метаанализ C.W. Liu, вышедший в 2019 г. [45], в который было включено 13 РКИ и в целом 13 539 пациентов как с подагрой, так и с асимптоматической ГУ. Конечной точкой являлись: смертность от всех причин, смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы, любые нежелательные явления, тяжелые НР, в том числе кожные, а также общая частота смерти от ССО и тяжелых кожных реакций. Установлено, что при исключении из анализа данных, полученных в исследовании CARES, статистически значимых различий между фебуксостатом и аллопуринолом в отношении как увеличения ССР (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,24–2,13; $p=0,55$), так и риска смерти от других причин (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,31–2,0; $p=0,60$) нет.

Это подтверждают и опубликованные в 2019 г. результаты многоцентрового проспективного рандомизированного исследования FREED, в котором была проанализирована частота возникновения церебральных, сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов старше 65 лет с ГУ, получавших фебуксостат, и у пациентов с ГУ, которую корректировали путем изменения образа жизни и диеты, а в случае стойкой ГУ — с помощью аллопуринола в дозе 100 мг/сут [46]. Было включено 1070 пациентов, уровень МК сыворотки составлял >7 и <9 мг/дл, все участники исследования получали терапию по поводу артериальной гипертензии, сахарного диабета или ХБП, при этом максимальная СКФ колебалась от 30 до 60 мл/мин/1,73 м². Начальная доза фебуксостата составила 10 мг/сут, далее проводилось ее титрование до 40 мг/сут, после чего пациентов наблюдали в течение 36 мес. Уровень МК сыворотки крови после окончания исследования составил $4,50 \pm 1,52$ мг/дл в группе фебуксостата и $6,76 \pm 1,45$ мг/дл в группе сравнения ($p<0,001$). Частота достижения первичной точки (смерть от сердечно-сосудистых или церебральных событий, впервые

развившийся или рецидивирующий нефатальный инфаркт или инсульт, нестабильная стенокардия, ХСН, ишемическая болезнь сердца, требующая госпитализации, прогрессирование ХБП и впервые развившаяся мерцательная аритмия) была значимо ниже в группе фебуксостата, чем в группе сравнения (отношение рисков, ОР 0,750; 95% ДИ 0,592–0,950; $p=0,017$), при этом наиболее часто отмечалось прогрессирование ХБП, которое также наблюдалось достоверно реже в группе фебуксостата (ОР 0,745; 95% ДИ 0,562–0,987; $p=0,041$).

Еще одно ретроспективное исследование продемонстрировало сравнимую безопасность фебуксостата и аллопуринола в отношении ССР, а также потенциальные кардиопротективные свойства фебуксостата [47]. В эту работу было включено 13 997 пациентов с подагрой, из которых 3607 принимали ингибиторы ксантиноксидазы: четверть пациентов получали фебуксостат, а остальные — аллопуринол. Частота ССО (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть) при приеме фебуксостата была сопоставима с таковой при лечении аллопуринолом (ОР 0,672; 95% ДИ 0,416–1,085; $p=0,104$), кроме того, в группе фебуксостата отмечалась тенденция к снижению риска госпитализаций из-за сердечной недостаточности (ОР 0,529; 95% ДИ 0,272–1,029; $p=0,061$).

Таким образом, сегодня было бы неправильно отрицать необходимость применения аллопуринола в качестве препарата первой линии у пациентов с подагрой. В то же время рассматривать фебуксостат исключительно как препарат резерва можно лишь условно, учитывая неэффективность аллопуринола, в том числе при назначении в максимальных дозах, и необходимость минимизации его дозы в случаях нарушения функции почек [48, 49]. В такой ситуации у пациентов с наличием неэффективности или аллергическими реакциями (в том числе тяжелыми кожными) на аллопуринол в анамнезе, частота которых довольно высока, целесообразность применения фебуксостата не вызывает сомнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонова ВА, Барскова ВГ. Ранние диагностика и лечение подагры — научно-обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология. 2004;42(1):5-7.
[Nasonova VA, Barskova VG. Early diagnostic and treatment of gout — is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(1):5-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-1374.
2. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016; 54(1):60-77.
[Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54(1):60-77. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77.
3. Владимиров СА, Елисеев МС, Ильиных ЕВ и др. Подагра. Клинические рекомендации.
[Vladimirov SA, Eliseev MS, Il'inykh EV, et al. Gout. Clinical guidelines.] <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/174>
4. Ankli B, Krähenbühl S. Gout management: an update. *Ther Umsch*. 2016;73(3): 115-24. doi: 10.1024/0040-5930/a000766..
5. Murrell GA, Rapeport WG. Clinical pharmacokinetics of allopurinol. *Clin Pharmacokinet*. Sep-Oct 1986;11(5):343-53. doi: 10.2165/00003088-198611050-00001.
6. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/021856s000toc.cfm
7. Государственный реестр лекарственных средств.
[State register of medicinal products] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.asp
8. Frampton JE. Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout. *Drugs*. 2015 Mar;75(4): 427-38. doi: 10.1007/s40265-015-0360-7.
9. Kamel B, Graham GG, Williams KM, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Febuxostat. *Clin Pharmacokinet*. 2017 May;56(5):459-75. doi: 10.1007/s40262-016-0466-4.
10. Wen C, Yee S, Liang X, et al. Genome-wide association study identifies ABCG2 (BCRP) as an allopurinol transporter and a determinant of drug response. *Clin Pharmacol Ther*. 2015 May;97(5):518-25. doi: 10.1002/cpt.89. Epub 2015 Apr 6.
11. Stamp LK, Topless R, Miner JN, et al. No association between ATP-binding cassette transporter G2 rs2231142 (Q141K) and urate-lowering response to febuxostat. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Mar 1;58(3):

- 547-48. doi: 10.1093/rheumatology/key423.
12. Miyata H, Takada T, Toyoda Y, et al. Identification of Febuxostat as a New Strong ABCG2 Inhibitor: Potential Applications and Risks in Clinical Situations. *Front Pharmacol.* 2016 Dec 27;7:518. doi: 10.3389/fphar.2016.00518. eCollection 2016.
13. Wright DF, Duffull SB, Merriman TR, et al. Predicting allopurinol response in patients with gout. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Feb;81(2):277-89. doi: 10.1111/bcp.12799. Epub 2015 Dec 29.
14. Ryu HJ, Song R, Kim HW, et al. Clinical risk factors for adverse events in allopurinol users. *J Clin Pharmacol.* 2013 Feb;53(2):211-6. doi: 10.1177/0091270012439715.
15. Kim SC, Newcomb C, Margolis D, et al. Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Apr;65(4):578-84. doi: 10.1002/acr.21817.
16. Lu N, Rai SK, Terkeltaub R, et al. Racial disparities in the risk of Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis as urate-lowering drug adverse events in the United States. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Oct;46(2):253-58. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.014. Epub 2016 Mar 31.
17. Yang CY, Chen CH, Deng ST, et al. Allopurinol use and risk of fatal hypersensitivity reactions: a nationwide population-based study in Taiwan. *JAMA Intern Med.* 2015 Sep;175(9):1550-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3536.
18. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Mar 15;102(11):4134-9. doi: 10.1073/pnas.0409500102. Epub 2005 Mar 2.
19. Bardin T, Chales G, Pascart T, et al. Risk of cutaneous adverse events with febuxostat treatment in patients with skin reaction to allopurinol. A retrospective, hospital-based study of 101 patients with consecutive allopurinol and febuxostat treatment. *Joint Bone Spine.* 2016 May;83(3):314-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.07.011. Epub 2015 Dec 18.
20. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
21. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 Jun;72(6):744-60. doi: 10.1002/acr.24180.
22. Kim A, Kim Y, Kim GT, et al. Comparison of persistence rates between allopurinol and febuxostat as first-line urate-lowering therapy in patients with gout: an 8-year retrospective cohort study. *Clin Rheumatol.* 2020 May 26. doi: 10.1007/s10067-020-05161-w. Online ahead of print.
23. Fan M, Liu J, Zhao B, et al. Comparison of efficacy and safety of urate-lowering therapies for hyperuricemic patients with gout: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Rheumatol.* 2020 Jul 11. doi: 10.1007/s10067-020-05272-4. Online ahead of print.
24. Lertnawapan R, Jatuworapruk K. Efficacy of febuxostat versus allopurinol and the predictors of achieving target serum urate in a cohort of Thai people with gout. *Clin Rheumatol.* 2020 Jun 30. doi: 10.1007/s10067-020-05262-6. Online ahead of print.
25. Tsuruta Y, Mochizuki T, Moriyama T, et al. Switching from allopurinol to febuxostat for the treatment of hyperuricemia and renal function in patients with chronic kidney disease. *Clin Rheumatol.* 2014 Nov;33(11):1643-8. doi: 10.1007/s10067-014-2745-5. Epub 2014 Jul 22.
26. Fuldeore MJ, Riedel AA, Zarotsky V, et al. Chronic kidney disease in goutin a managed care setting. *BMC Nephrol.* 2011 Aug 3;12:36. doi: 10.1186/1471-2369-12-36.
27. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-8. *Am J Med.* 2012 Jul;125(7):679-687. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033. Epub 2012 May 23.
28. Ng CY, Yeh YT, Wang CW, et al. Impact of the HLA-B(*)5801 Allele and Renal Impairment on Allopurinol-Induced Cutaneous Adverse Reactions. *J Invest Dermatol.* 2016 Jul;136(7):1373-81. doi: 10.1016/j.jid.2016.02.808. Epub 2016 Mar 18.
29. Hira D, Chisaki Y, Noda S, et al. Population pharmacokinetics and therapeutic efficacy of febuxostat in patients with severe renal impairment. *Pharmacology.* 2015;96(1-2):90-8. doi: 10.1159/000434633. Epub 2015 Jul 11.
30. Juge PA, Truchetet ME, Pillebout E, et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: a retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine.* 2017 Oct;84(5):595-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020. Epub 2016 Nov 4.
31. Lim DH, Oh JS, Ahn SM, et al. Febuxostat in Hyperuricemic Patients With Advanced CKD. *Am J Kidney Dis.* 2016 Nov;68(5):819-21. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.07.001. Epub 2016 Aug 5.
32. Liu X, Liu K, Sun Q, et al. Efficacy and safety of febuxostat for treating hyperuricemia in patients with chronic kidney disease and in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2018 Sep;16(3):1859-65. doi: 10.3892/etm.2018.6367. Epub 2018 Jun 28.
33. Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res.* 2014 Oct;37(10):919-25. doi: 10.1038/hr.2014.107. Epub 2014 Jun 19.
34. Zeng XX, Tang Y, Hu K, et al. Efficacy of febuxostat in hyperuricemic patients with mild-to-moderate chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2018 Mar;97(13):e0161. doi: 10.1097/MD.00000000000010161.
35. Yamanaka H, Tamaki S, Ide Y, et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study. *Ann Rheum Dis.* 2018 Feb;77(2):270-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211574. Epub 2017 Nov 4.
36. Liu KL, Lee HF, Chou SH, et al. Acute gouty arthritis complicated with acute ST elevation myocardial infarction is independently associated with short- and long-term adverse non-fatal cardiac events. *Clin Rheumatol.* 2014 Jan;33(1):91-8. doi: 10.1007/s10067-013-2376-2.
37. Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH, et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *Am J Med.* 2011 Feb;124(2):155-63. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.09.012.
38. Nyberg F, Horne L, Morlock R, et al. Comorbidity Burden in Trial-Aligned Patients with Established Gout in Germany, UK, US, and France: A Retrospective Analysis. *Adv Ther.* 2016 Jul;33(7):1180-98. doi: 10.1007/s12325-016-0346-1. Epub 2016 May 26.
39. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2015 Apr 19;16:58. doi: 10.1186/s12882-015-0047-z.
40. Foody J, Turpin RS, Tidwell BA, et al. Major Cardiovascular Events in Patients with Gout and Associated Cardiovascular Disease or Heart Failure and Chronic Kidney Disease Initiating a Xanthine Oxidase Inhibitor. *Am Health Drug Benefits.* 2017 Nov;10(8):393-401.
41. Zhang M, Solomon DH, Desai RJ, et al. Assessment of Cardiovascular Risk in Older Patients With Gout Initiating Febuxostat Versus Allopurinol: Population-Based Cohort Study. *Circulation.* 2018 Sep 11;138(11):1116-1126. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033992.
42. Huang H, Huang B, Li Y, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2014 Jan;16(1):15-24. doi: 10.1093/eurjhf/hft132. Epub 2013 Dec 3.
43. Cicero AFG, Cosentino ER, Kuwabara M, et al. Effects of allopurinol and febuxostat on

cardiovascular mortality in elderly heart failure patients. *Intern Emerg Med*. 2019 Sep; 14(6):949-56. doi: 10.1007/s11739-019-02070-y. Epub 2019 Mar 12.

44. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1200-10. doi: 10.1056/NEJMoa1710895. Epub 2018 Mar 12.

45. Liu CW, Chang WC, Lee CC, et al. The net clinical benefits of febuxostat versus allopurinol in patients with gout or asymptomatic hyperuricemia – A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019 Oct;29(10):1011-22. doi: 10.1016/j.numecd.2019.06.016. Epub 2019 Jun 24.

46. Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, et al.

Febuxostat for Cerebral and

CaRdiorenovascular Events PrEvEntion

StuDY. *Eur Heart J*. 2019 Jun 7;40(22):

1778-86. doi: 10.1093/eurheartj/ehz119.

47. Ju C, Lai RW, Li KH, et al. Comparative cardiovascular risk in users versus non-users of xanthine oxidase inhibitors and febuxostat versus allopurinol users. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Sep 1;59(9):2340-49. doi: 10.1093/rheumatology/kez576.

48. Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, et al. The effect of kidney function on the urate lowering effect and safety of increasing allopurinol above doses based on creatinine clearance: a post hoc analysis of a randomized

controlled trial. *Arthritis Res Ther*.

2017 Dec 21;19(1):283. doi: 10.1186/s13075-017-1491-x.

49. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). Современная ревматология. 2020;14(2):97-103.

[Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2): 97-103. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2020-2-97-103.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.06.2020/13.08.2020/18.08.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Новикова А.М. <https://orcid.org/0000-0002-3667-722X>

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Фебуксостат в терапии подагры: от теории к практике

Ильиных Е.В., Владимиров С.А., Елисеев М.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Подагра — хроническое заболевание, требующее назначения постоянной урат-снижающей терапии. «Золотым стандартом» такой терапии является аллопуринол. В течение последнего десятилетия был синтезирован и появился в арсенале врачей новый препарат — фебуксостат, селективный ингибитор ксантиноксидазы. В статье проведен обзор литературы, посвященной основным клиническим исследованиям этого препарата, в которых была показана его эффективность, сопоставимая или превышающая эффективность аллопуринола, а также продемонстрировано возможное назначение его пациентам со сниженной функцией почек, с аллергической реакцией на аллопуринол или же с резистентностью к терапии аллопуринолом, что значительно улучшает прогноз у таких пациентов. При длительном приеме фебуксостата наблюдалось практически полное рассасывание тофусов и прекращение рецидивирования атак подагрического артрита. Все эти факты делают фебуксостат перспективным и необходимым препаратом для лечения подагры.

Ключевые слова: подагра, фебуксостат, аллопуринол.

Контакты: Екатерина Валериевна Ильиных; kater1104@yahoo.com

Для ссылки: Ильиных ЕВ, Владимиров СА, Елисеев МС. Фебуксостат в терапии подагры: от теории к практике. Современная ревматология. 2017;11(4):83–88.

Febuxostat in the therapy of gout: from theory to practice

Ilyinykh E.V., Vladimirov S.A., Eliseev M.S.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Gout is a chronic disease that requires permanent urate-lowering therapy. Allopurinol is the gold standard of this therapy. The novel drug febuxostat, a selective xanthine oxidase inhibitor, has been synthesized and introduced into clinical practice in the last 10 years.

The paper reviews the literature on the main clinical trials of febuxostat, which show its efficacy that is comparable to or more higher than that of allopurinol, as well as the possibility of using this drug for reduced kidney function, allergic reaction to allopurinol or resistance to therapy with allopurinol, which considerably improves prognosis in these patients. The long-term use of febuxostat is noted to result in almost complete resorption of tophi and in termination of gouty arthritis attacks. These findings allow febuxostat to be considered as a promising and essential medication for the treatment of gout. Great hopes are pinned on the extension of its application; there are ongoing investigations regarding the possibility of using this drug for asymptomatic hyperuricemia and other conditions accompanied by higher uric acid levels.

Keywords: gout; therapy; febuxostat; allopurinol.

Contact: Ekaterina Valerievna Ilyinykh; kater1104@yahoo.com

For reference: Ilyinykh EV, Vladimirov SA, Eliseev MS. Febuxostat in the therapy of gout: from theory to practice. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2017;11(4):83–88.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-4-83-88>

На протяжении по крайней мере двух тысячелетий человечество знает о существовании подагры. Долгое время возможности терапии заболевания были весьма ограниченными, и лишь пять десятилетий назад лекарственный арсенал, ранее включавший исключительно препараты симптоматического действия, был пополнен аллопуринолом, урат-снижающий эффект которого связан с ингибированием ксантиноксидазы. На сегодня это основной препарат для лечения подагры и единственный — с указанным механизмом действия, способный полностью контролировать заболевание. Препарат, безусловно, прекрасный, особенно при грамотном его применении, но, к сожалению, как и любое лекарственное средство, имеющий противопоказания, побочные эффекты и свое «терапевтическое окно». Вместе с тем новая стратегия терапии подагры предполагает необходимость по-

жизненного контроля уровня мочевой кислоты (МК), приема урат-снижающих препаратов, которые способны полностью предотвратить вероятность развития приступов артрита [1, 2].

Действие доступных антигиперурикемических препаратов, влияющих на продукцию МК, направлено на фермент ксантиноксиредуктазу (КОР), который участвует в обмене пуринов, пиримидинов, птерина и альдегидных субстратов. КОР катализирует как минимум две стадии пуринового обмена: оксидацию гипоксантина до ксантина и ксантина до МК. Синтезируясь, в том числе как дегидрогеназа, КОР легко конвертируется в ксантиноксидазу, которая активно продуцирует супероксидные анионы и H_2O_2 [3]. Аллопуринол, ингибируя ксантиноксидазу, оказывает двойное действие, выражающееся в подавлении трансформации

гипоксантина в МК и устранении выработки продуктов окислительного стресса, прежде всего активных форм кислорода.

Однако уже вскоре после внедрения препарата в практику был выявлен ряд его недостатков. Во-первых, были описаны серьезные, хотя и редкие, токсические реакции на аллопуринол, включающие эозинофилию, васкулит, гепатит, прогрессирующую почечную недостаточность. Во-вторых, стало ясно, что у части пациентов аллопуринол неэффективен даже при достижении максимальной дозы. В-третьих, аллопуринол структурно похож на гипоксантин и участвует в широком спектре пуриновых и пиримидиновых реакций, что лишает его селективности и адресного действия [4]. Все это сделало актуальным внедрение в практику новых уратснижающих препаратов.

В 1998 г. в лаборатории Teijin в Японии, после нескольких лет безрезультатных опытов, был синтезирован препарат фебуксостат. В апреле 2008 г. EULAR одобрила выход фебуксостата на фармацевтический рынок [5]. В феврале 2009 г. препарат появился в США. Фебуксостат, представляющий собой 2-(3-циано-4-изобутоксифенил)-4-метилтиазол-5-карбоксильную кислоту, в отличие от аллопуринола является селективным непуриновым ингибитором КОР, его молекулярная масса составляет 316,38 Да, химическая формула — $C_{16}H_{16}N_2O_5S$.

Были проведены кинетические исследования взаимодействия фебуксостата с энзимом-мишенью, изучена образующаяся при этом кристаллическая структура фебуксостата — КОР. Показано, что фебуксостат, как и аллопуринол, ингибирует фермент путем присоединения к молибден-птериновому центру [6]. Но существует несколько отличий в механизме действия аллопуринола и фебуксостата. Так, аллопуринол связывается только с редуцированной формой энзима, в то время как фебуксостат формирует комплекс с обеими формами КОР — редуцированной и окисленной (MoVI и MoIV). Это преимущество фебуксостата очень важно, учитывая, что две различные формы фермента могут обмениваться ионами молибдена («пинг-понг»-механизм), превращаться друг в друга и «уходить» от действия аллопуринола. Фебуксостат практически полностью заполняет узкие каналы, ведущие к молибденовому центру, обеспечивая стойкое подавление активности энзима, а аллопуринол только временно ингибирует фермент. Кроме того, аллопуринол демонстрирует более слабую связь с одной из форм энзима, тогда как фебуксостат ингибирует фермент путем образования высокоафинных крепких связей с обеими его формами. Наконец, фермент, ингибированный аллопуринолом, быстро реактивируется ($t_{1/2}=300$ мин при 25 °C) под действием спонтанной реоксидации молибденового центра. Фебуксостат, напротив, подавляет энзим длительно. Это объясняется формированием стабильных связей благодаря тому, что он не разрушается под действием окислительного статуса кофакторов. И, возможно, самое главное отличие двух урат-снижающих препаратов в том, что фебуксостат в противоположность аллопуринолу практически не влияет на другие ферменты пуринового и пиримидинового метаболизма, что позволяет называть его селективным ингибитором ксантиноксидазы [7]. Именно на эти различия в механизме действия фебуксостата и аллопуринола делалась ставка при синтезе нового препарата.

Метаболизм фебуксостата происходит преимущественно в печени за счет связи с глюкуронозилтрансферазой, в результате чего продуцируется ацил-глюкуронид (22–44% дозы препарата), и значительно реже — с цитохромом P450 (2–8% дозы), завершаясь продукцией окислительных метаболитов 67M1, 67M2 и 67M4 [8]. Примерно 25–45% препарата экскретируется с мочой в конъюгированном виде и только 1–6% — в неизмененном виде. После перорального приема фебуксостат быстро и почти полностью абсорбируется (84%), на 99% связываясь белками крови [9]. У здоровых добровольцев пик плазменной концентрации наступает через 1 ч [10]. Период полувыведения является дозозависимым и составляет 4–18 ч в дозе 10–120 мг [8, 11, 12]. Показано, что фебуксостат может приниматься совместно с пищей и антацидами без существенного изменения фармакодинамики [8]. Наличие патологии печени также не требует коррекции дозы: применение в течение 7 дней 80 мг фебуксостата у пациентов с повреждением печени различной степени не изменяло его фармакокинетических параметров и метаболитов, хотя у них уровень МК снижался в большей степени, чем у больных с нормальной функцией печени.

У пациентов с поражением почек фебуксостат не приводит к прогрессированию почечной недостаточности, что подтверждено и постмаркетинговыми исследованиями [13, 14]. Изучение безопасности и эффективности возрастающих доз фебуксостата в течение 24 нед у 70 пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 3Б–5-й стадий продемонстрировало достижение целевого уровня МК до <6 мг/дл более чем в 70% случаев. Многофакторный анализ показал, что снижение сывороточного уровня МК прямо коррелировало с увеличением скорости клубочковой фильтрации и уменьшением протеинурии. Фебуксостат был безопасен и эффективен при лечении ХБП 3Б–5-й стадий. К 24-й неделе исследования снижение уровня МК составило >44% у пациентов с ХБП 3Б стадии и >50% с ХБП 4-й стадии [15, 16].

Хотя фебуксостат метаболизируется через связь с глюкуронозилтрансферазой и в меньшей степени с цитохромом P450, в исследованиях *in vitro* ибупрофен и варфарин не влияли на связь фебуксостата с белками плазмы, и наоборот [17]. В этой же работе было продемонстрировано минимальное действие фебуксостата на активность любого цитохрома. Назначение одновременно 80 мг/сут фебуксостата и 50 мг/сут гидрохлортиазида в течение 7 дней не влияло на фармакокинетику фебуксостата, хотя и приводило к недостоверному повышению сывороточного уровня МК [18, 19].

Безусловно важным стало изучение взаимодействия фебуксостата с препаратами, которые используются для профилактики и лечения подагрических атак, включая колхицин, напроксен и индометацин [20, 21]. Полученные результаты показали отсутствие их взаимного влияния на фармакокинетику.

Эффективность и безопасность фебуксостата изучались в таких крупных исследованиях, как FACT, APEX и CONFIRMS, а также FOCUS и EXCEL. Результаты рандомизированного двойного слепого 52-недельного многоцентрового исследования III фазы ($n=760$), в котором сравнивались безопасность и эффективность различных доз фебуксостата и аллопуринола (Febuxostat versus Allopurinol Controlled Trial, FACT), были опубликованы в 2005 г. [22]. Критериями исключения из исследования явились приме-

нение антигиперурикемической терапии на момент скрининга, а также препаратов, которые влияют на уровень МК (азатиоприн, 6-меркаптопурин, тиазидные диуретики, аспирин, салицилаты), ксантинурия в анамнезе, признаки почечной недостаточности (уровень креатинина в крови >133 мкмоль/л, клиренс креатинина <50 мл/мин), использование преднизолона >10 мг/сут, изменение заместительной гормональной или противозачаточной терапии в течение последних 3 мес, беременность и лактация, индекс массы тела (ИМТ) >50 кг/м², сопутствующие заболевания печени, а также регулярный прием алкоголя >14 усл. ед в неделю. Большинство пациентов составляли мужчины, средний возраст — 50 лет, длительность подагры — около 12 лет. У 24% пациентов диагностированы подкожные тофусы, у 16% — уролитиаз. Ранее терапию аллопуринолом получали 44% пациентов. У 44% обследованных имелась артериальная гипертонзия, у 34% — гиперлипидемия, у 10% — атеросклеротические кардиоваскулярные болезни, у 62% — ожирение (ИМТ ≥ 30). Средний уровень МК — 583 мкмоль/л, у 35% больных отмечалось легкое и умеренное нарушение почечной функции. Целевой уровень МК (<360 мкмоль/л) в трех измерениях был достигнут у 53% больных, принимавших 80 мг фебуксостата, у 62%, принимавших 120 мг фебуксостата, и у 21%, принимавших 300 мг аллопуринола ($p<0,001$ при сопоставлении любой дозы фебуксостата с аллопуринолом). В первые 8 нед для профилактики развития острых приступов артрита пациенты получали напроксен или колхицин. При этом в группе пациентов, принимавших 120 мг фебуксостата, количество обострений было выше ($p<0,001$), что может свидетельствовать о более выраженном снижении уровня МК, приводящем к обострению. Количество атак артрита к концу исследования уменьшилось во всех группах пациентов. Важно, что через 49–52 нед терапии острый артрит у пациентов, достигших целевого уровня МК, развивался реже, чем при более высоких значениях этого показателя (6 и 14% больных соответственно; $p=0,005$). Уменьшение количества и размеров тофусов не отличалось в группах. Частота нежелательных явлений (НЯ) также была одинаковой в группах. У 88 пациентов, принимавших 80 мг фебуксостата, 98 пациентов, принимавших 120 мг, и 66 пациентов, получавших аллопуринол, лечение было прекращено в основном из-за НЯ и обострения артрита. Наиболее часто отмечалось повышение уровня трансаминаз: у 5 пациентов, принимавших 80 мг фебуксостата, у 7 пациентов, получавших 120 мг фебуксостата, и у 1 пациента, леченного аллопуринолом ($p=0,04$ при сопоставлении двух последних групп). Таким образом, в данном исследовании продемонстрированы лучшая эффективность фебуксостата и сопоставимая безопасность фебуксостата и аллопуринола. Очевидная критика исследования FACT состояла в том, что в нем не было пациентов с уровнем креатинина в сыворотке >133 мкмоль/л, так как эта группа включала бы значительную долю обычной когорты больных подагрой, и что доза аллопуринола не была повышена в соответствии с обычной клинической практикой.

Другое крупное исследование III фазы — APEX (Allopurinol- and Placebo-Controlled, Efficacy Study of Febuxostat Trial) [23]. В нем участвовали 1067 пациентов с подагрой, у которых уровень МК превышал 480 мкмоль/л. В этой работе сопоставлялись безопасность и эффективность различных доз фебуксостата с плацебо и аллопуринолом.

Кроме того, изучалась эффективность лечения пациентов с поражением почек. В исследование было включено 40 больных с умеренными нарушениями функции почек (уровень сывороточного креатинина — от 1,6 до 2,0 мг/дл). Пациенты были рандомизированы на группы, получавшие плацебо, фебуксостат в дозах 80, 120 и 240 мг или аллопуринол. Исследование продолжалось 28 нед. В группах фебуксостата коррекции дозы в зависимости от функции почек не проводилось. В группах аллопуринола учитывался уровень креатинина. У пациентов с уровнем креатинина $\leq 1,5$ мг/дл доза аллопуринола составляла 300 мг/сут, с уровнем креатинина от 1,6 до 2,0 мг/дл — 100 мг/сут. В группах, получавших 80, 120, 240 мг фебуксостата, 300/100 мг аллопуринола и плацебо, количество пациентов, у которых при последующих трех визитах зафиксирован целевой уровень МК, составило соответственно 48, 65, 69, 22 и 0% ($p<0,05$ для всех групп фебуксостата в сравнении с группами аллопуринола и плацебо). Для пациентов с умеренным нарушением функции почек этот показатель составил 44, 45, 60, 0 и 0% соответственно. К концу исследования целевой уровень МК был достигнут у большинства пациентов, получавших фебуксостат (у 76–94% в зависимости от дозы), и только у 41 и 1%, использовавших аллопуринол и плацебо соответственно ($p<0,05$ для всех групп фебуксостата в сравнении с группами аллопуринола и плацебо). Частота и спектр НЯ в группах не различались. Интересно, что у пациентов с нарушением функции почек прием фебуксостата в дозе 240 мг, в два раза превышающей зарегистрированную в настоящий момент максимальную суточную дозу, не приводил к увеличению частоты побочных эффектов. Сделан вывод, что фебуксостат превосходит аллопуринол и плацебо по способности снижать и поддерживать уровень МК, а также хорошо переносится в любой дозе.

Интересные данные получены в отношении сывороточных концентраций ксантина и гипоксантина. Известно, что при терапии аллопуринолом высок риск образования и накопления ксантиновых депозитов в тканях, а также ксантинурии [24]. При терапии фебуксостатом концентрация этих двух предшественников МК не превышала допустимых значений в сыворотке крови, и в моче не определялись кристаллы ксантина.

Продолжением исследований FACT и APEX является исследование EXCEL [25]. В нем участвовали 1086 пациентов с подагрой, завершивших вышеуказанные исследования. Длительность предварительного приема фебуксостата 80 мг составила 492 дня, 120 мг — 428 дней, аллопуринола 300/100 мг (в зависимости от почечной функции) — 271 день. Частота приступов артрита в группах пациентов в первый год лечения составила в среднем 1,4; 1,72 и 1,49 соответственно. На второй год терапии она многократно снизилась во всех группах, составив 0,11 на фоне приема аллопуринола и 0,19 на фоне приема фебуксостата 80 мг, а при применении фебуксостата 120 мг приступов не отмечалось вовсе. НЯ возникали нечасто, крайне редко служили причиной отмены препаратов.

В дополнение к этим исследованиям в 2008 г. на ежегодном собрании Американского колледжа ревматологов (ACR) были доложены результаты 26-недельного мультицентрового рандомизированного двойного слепого исследования III фазы (CONFIRMS), в котором сравнивались эффективность и безопасность фебуксостата и аллопуринола у больных подагрой ($n=2269$). Пациенты были рандоми-

зированы на группы, получавшие фебуксостат 40 или 80 мг/сут либо аллопуринол 200 или 300 мг/сут в зависимости от почечной функции (больные со скоростью клубочковой фильтрации 30–59 мл/мин принимали 200 мг/сут аллопуринола) [26, 27]. Целью исследования было выяснить, какое количество больных в каждой группе к концу исследования достигнет нормоурикемии (уровень МК в сыворотке крови <6 мг/дл), и определить уровень МК у пациентов с нарушением функции почек. Средний сывороточный уровень МК составил 9,6 мг/дл. У 1483 больных диагностировано нарушение функции почек. У 45% пациентов, которые принимали 300 мг/сут аллопуринола, и у такого же количества больных, получавших 40 мг фебуксостата, достигнут сывороточный уровень МК $<6,0$ мг/дл. У пациентов, леченных фебуксостатом 80 мг/сут, результат статистически превосходил таковой в двух других группах — нормоурикемия констатирована в 67% наблюдений. Сходный результат был получен и у пациентов с различной степенью почечной недостаточности: у 72% пациентов, получавших фебуксостат 80 мг/сут, достигнут целевой уровень МК, тогда как в группах, принимавших фебуксостат 40 мг/сут или аллопуринол, таких больных было 50 и 42% соответственно. Не получено статистически достоверных различий между группами по развитию неблагоприятных реакций, в том числе сердечно-сосудистых катастроф. За время исследования умерло 5 больных. По одному летальному исходу зарегистрировано в каждой группе фебуксостата и три — в группе аллопуринола.

Таким образом, исследование CONFIRMS подтвердило данные исследований FAST и APEX о более эффективном снижении уровня МК в сыворотке крови при приеме фебуксостата по сравнению с аллопуринолом при индивидуально подобранной дозе препарата.

Интересны результаты 2-летнего открытого исследования, которое проводилось после 4-недельного слепого исследования II фазы и в котором 69 из 116 пациентов продолжили длительную терапию фебуксостатом [28]. Пациенты изначально принимали 80 мг препарата с дальнейшим титрованием дозы до 40 или 120 мг в зависимости от уровня МК и побочных эффектов. Профилактика развития артрита колхицином проводилась лишь на начальной стадии. У большинства пациентов (74–81%) сохранялся целевой уровень МК в течение всего периода исследования. У небольшой когорты пациентов ($n=9$) наблюдалась следующая динамика состояния тофусов: при достижении целевого уровня МК они уменьшались, в остальных случаях увеличивались. Фебуксостат оказался столь же эффективным и безопасным и у 8 пациентов с непереносимостью аллопуринола [29].

В дальнейшем эти же авторы опубликовали данные уже 4-летнего приема фебуксостата у 61 больного подагрой (исследование FOCUS) [30]. Количество пациентов с целевым уровнем МК было стабильным и составляло в первый год лечения 78%, во второй год — 76%, на третий и четвертый год — 84 и 90% соответственно. Потребность в противовоспалительной терапии возникающих обострений снизилась в течение первых 2 лет. У 20 (76,9%) из 26 больных с тофусами на момент включения в исследование через 4 года констатировано их полное рассасывание. FOCUS — наиболее длительное исследование, показавшее эффективность фебуксостата в отношении основных проявлений подагры — гиперурикемии, артритов и тофусов.

Высказывались опасения относительно потенциальных сердечно-сосудистых рисков, связанных с фебуксостатом. Основанием для таких опасений послужили результаты исследований III фазы и уже имеющийся постмаркетинговый опыт использования препарата. В объединенных исследованиях FAST и APEX число пациентов с инфарктом миокарда, нефатальным инсультом или гибелью от сердечно-сосудистого заболевания было больше в группе получавших фебуксостат. Эти результаты не были статистически значимыми и не нашли подтверждения в исследовании CONFIRMS. Тем не менее в Европе фебуксостат не рекомендуется назначать пациентам с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью. Однако пока неясно, связаны ли сердечно-сосудистые события в этой работе с высокой распространенностью традиционных факторов риска, таких как мужской пол, возраст, артериальная гипертензия и сахарный диабет, у пациентов с гиперурикемией и подагрой. Для дальнейшего изучения этой ассоциации в настоящее время проводятся два крупномасштабных исследования (FAST и CARES) [31, 32].

В последние 10 лет появились постмаркетинговые исследования фебуксостата, от которых хотелось бы получить ответ на вопрос прежде всего о возможности применения препарата у пациентов с сердечно-сосудистыми катастрофами, сердечной недостаточностью, а также о его влиянии на риск развития кардиальной патологии, диапазоне терапевтических доз при поражении почек. Интересны и перспективы комбинации фебуксостата с другими урат-снижающими препаратами. Так, опубликованы данные исследования американских коллег, подтверждающие эффективность, а главное, безопасность высоких доз фебуксостата [33].

В исследовании японских авторов фебуксостат эффективно снижал уровень МК у пациентов 65 лет и старше. При этом урат-снижающий эффект был более выражен у женщин и не зависел от исходного уровня МК [34, 35].

В ряде исследований продемонстрированы возможности комбинированной терапии, включающей одновременный прием ингибиторов ксантиноксидазы и современных урикозуриков. N. Dalbeth и соавт. [36] наблюдали снижение уровня МК <5 мг/дл у 57% пациентов с тофусной подагрой при сочетанном назначении 80 мг фебуксостата и 200 мг лезинурада и у меньшего числа больных (47%), получавших фебуксостат 80 мг в качестве монотерапии. Использование сочетания лезинурада 200 мг и фебуксостата 80 мг оказалось столь же эффективным, как и фебуксостата в дозе 120 мг. В III фазе исследования назначение лезинурада 200 мг + аллопуринола 300 мг приводило к снижению уровня МК <6 мг/дл у 54% пациентов, фебуксостата 80 мг — у 74% и фебуксостата 120 мг — у 80%, тем самым обозначив большую эффективность фебуксостата в качестве монотерапии, чем комбинации лезинурада и аллопуринола [37].

Опубликованы интересные данные, касающиеся влияния фебуксостата на инсулинорезистентность (ИР), экспрессию высокочувствительного СРБ (вч-СРБ), что важно для терапии такого метаболического заболевания, как подагра [38]. В это исследование было включено 42 пациента с подагрой и 20 испытуемых группы контроля, сопоставимых по возрасту и полу. Определяли уровень инсулина и глюкозы натощак, вч-СРБ. ИР оценивали с использованием индекса НОМА-IR. У пациентов с подагрой были более высо-

ОБЗОРЫ

кие показатели МК, инсулина, индекс НОМА-IR и уровень вч-СРБ, чем в группе контроля ($p < 0,05$). После 4, 12 и 24 нед лечения фебуксостатом концентрация МК и вч-СРБ была существенно ниже исходной ($p < 0,05$). Уровень инсулина и индекс НОМА-IR несколько снизились после 4 нед терапии и значительно уменьшились через 12 и 24 нед лечения. Таким образом, фебуксостат позволяет эффективно контролировать уровень МК в сыворотке и повышает чувствительность к инсулину у пациентов с подагрой.

В 2017 г. фебуксостат был зарегистрирован в России, и мы на собственном опыте убедились в его эффективности у пациента с хронической тофусной подагрой и аллергической реакцией на аллопуринол. Пациенту был назначен фебуксостат 80 мг/сут с дальнейшей эскалацией дозы до 120 мг/сут, что привело к более чем 90% рассасыванию то-

фусов и прекращению приступов артрита менее чем через год терапии [39].

Таким образом, фебуксостат уже продемонстрировал высокую эффективность и безопасность, сопоставимую с таковой аллопуринола. Более того, появление фебуксостата стало спасением для пациентов со сниженной функцией почек, резистентностью к аллопуринолу и аллергической реакцией на него. С внедрением фебуксостата в клиническую практику у пациентов с подагрой появилась возможность постоянно получать урат-снижающую терапию, кроме того, у них улучшился прогноз заболевания. Возлагаются большие надежды на расширение применения фебуксостата, ведутся исследования, связанные с возможностью его использования при бессимптомной гиперурикемии и других состояниях, сопровождающихся повышением уровня МК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
2. Елисеев МС. Подагра. В кн.: Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: Гэотар МЕДИА; 2017. С. 253-64. [Eliseev MS. Gout. In: *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical recommendations]. Moscow: Geotar MEDIA; 2017. P. 253-64.]
3. Okamoto K, Eger BT, Nishino T, et al. An extremely potent inhibitor of xanthinoxidoreductase. *J Biol Chem*. 2003 Jan 17;278(3):1848-55. Epub 2002 Nov 5.
4. Елисеев МС. Лечение подагры: что важно помнить, чтобы избежать ошибок. Доктор.ру. 2013;(2):63-9. [Eliseev MS. Gout treatment: what is important to remember to avoid errors. *Doktor.ru*. 2013;(2):63-9. (In Russ.).]
5. EMA (European Medicines Agency). <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/adenuic/adenuic.htm>
6. Love BL, Barrons R, Veverka A, Snider KM. Urate-lowering therapy for gout: Urates on febuxostat. *Pharmacotherapy*. 2010 Jun;30(6):594-608. doi: 10.1592/phco.30.6.594.
7. Zhao L, Takano Y, Horiuchi H. Effect of febuxostat, a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase (NP-SIXO), on enzymes in purine and pyrimidine metabolism pathway. *Arthritis Rheum*. 2003;48 Suppl 9:S531.
8. Khosravan R, Grabowski BA, Wu JT, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in dose escalation study in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(8):821-41.
9. Mukoyoshi M, Nishimura S, Hoshida S, et al. In vitro drug-drug interaction studies with febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase: plasma protein binding, identification of metabolic enzymes and cytochrome P450 inhibition. *Xenobiotica*. 2008 May;38(5):496-510. doi: 10.1080/00498250801956350.
10. Bruce SP. Febuxostat: a selective xanthine oxidase inhibitor for the treatment of hyperuricemia and gout. *Ann Pharmacother*. 2006 Dec;40(12):2187-94. Epub 2006 Nov 28.
11. Grabowski B.A., Khosravan R., Vernillet L., et al. Metabolism and excretion of [14C] febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol*. 2011 Feb;51(2):189-201. doi: 10.1177/0091270010365549. Epub 2010 Mar 30.
12. Komoriya K, Hoshida S, Takeda K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics and safety of febuxostat (TMX-67), a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase (NPSIXO) in patients with gout and/or hyperuricemia. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2004 Oct;23(8-9):1119-22.
13. Swan S, Khosravan R, Mauer MD, et al. Effect of renal impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat (TMX-67), a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase. *Arthritis Rheum*. 2003;48(suppl 9):529.
14. Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res*. 2014 Oct;37(10):919-25. doi: 10.1038/hr.2014.107. Epub 2014 Jun 19.
15. Juge PA, Truchetet ME, Pillebout E, et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine*. 2017 Oct;84(5):595-598. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020. Epub 2016 Nov 4.
16. Saag KG, Whelton A, Becker MA, et al. Impact of Febuxostat on Renal Function in Gout Patients With Moderate-to-Severe Renal Impairment. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Aug;68(8):2035-43. doi: 10.1002/art.39654.
17. Mukoyoshi M, Nishimura S, Hoshida S, et al. In vitro drug-drug interaction studies with febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase: plasma protein binding, identification of metabolic enzymes and cytochrome P450 inhibition. *Xenobiotica*. 2008 May;38(5):496-510.
18. Grabowski BA, Khosravan R, Wu JT, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Febuxostat, a Non-Purine Selective Inhibitor of Xanthine Oxidase, in a Dose Escalation Study in Healthy Subjects. *Clin Pharmacokinetics*. 2006 Aug;45(8):821-41.
19. Grabowski BA, Khosravan R, Wu JT, et al. Effect of hydrochlorothiazide on pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Jul;70(1):57-64.
20. Khosravan R, Mayer MD, Wu JT. Effect of concomitant administration of febuxostat and colchicine on pharmacokinetics of febuxostat and colchicine at steady state. *Arthritis Rheum*. 2005;52(suppl):102-3.
21. Khosravan R, Wu JT, Joseph-Ridge N, et al. Pharmacokinetic interactions of concomitant administration of febuxostat and NSAIDs. *J Clin Pharmacol*. 2006 Aug;46(8):855-66.
22. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2450-61.
23. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov 15;59(11):1540-8. doi: 10.1002/art.24209.
24. Seegmiller JE. Xanthine stone formation. *Am J Med*. 1968 Nov;45(5):780-3.
25. Wortmann RL, Becker MA, Schumacher HR, et al. Effect of febuxostat or allopurinol on the clinical manifestations of gout: reduction in gout flares and tophus size over time in the EXCEL trial. ACR/ARHP Annual

Scientific Meeting; 2006.

26. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza L, et al. A phase III randomized, controlled, multicenter, double-blind trial comparing efficacy and safety of daily febuxostat and allopurinol in subjects with gout. The Meeting of the American College of Rheumatology. San Francisco; 2008.
27. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63. doi: 10.1186/ar2978. Epub 2010 Apr 6.
28. Schumacher HR, Wortmann R, Becker M, et al. Long-term safety and efficacy of febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in subjects with hyperuricemia and gout. *Ann Rheum Dis* 2005 Jul; 64 Suppl. 3:498.
29. Becker MA, Schumacher Jr HR, Wortmann RL, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum* 2005 Mar; 52(3):916-23.
30. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, et al. The FOCUS trial 48-month interim analysis: long-term clinical

- outcomes of treatment with febuxostat in subjects with gout in an ongoing phase 2, open-label extension study [abstract no. OP0130]. *Ann Rheum Dis* 2006 Jul; 65 Suppl. II: 93
31. White W, Chohan S, Dabholkar A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities. *Am Heart J*. 2012 Jul;164(1):14-20. doi: 10.1016/j.ahj.2012.04.011. Epub 2012 Jun 13.
32. MacDonald T, Ford I, Nuki G, et al. Protocol of the febuxostat versus allopurinol streamlined trial (FAST): a large prospective, randomized open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open*. 2014 Jul 10;4(7):e005354. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005354.
33. Abeles AM. Advances in Urate-Lowering Therapy: Time to Revisit High-Dose Febuxostat. *Am J Ther*. 2017 May;24(3):e241-e242. doi: 10.1097/MJT.0000000000000565.
34. Yamamoto T, Hidaka Y, Inaba M, et al. Effects of febuxostat on serum urate level in Japanese hyperuricemia patients. *Mod Rheumatol*. 2015 Sep;25(5):779-83. doi: 10.3109/14397595.2015.1016257. Epub 2015 Jun 12.
35. Mizuno T, Hayashi T, Hikosaka S, et al. Efficacy and safety of febuxostat in elderly female patients. *Clin Interv Aging*. 2014

Sep 4;9:1489-93. doi: 10.2147/CIA.S70855. eCollection 2014.

36. Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, et al. Lesinurad, a novel selective uric acid reabsorption inhibitor, in combination with febuxostat, in patients with tophaceous gout. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Sep;69(9):1903-1913. doi: 10.1002/art.40159. Epub 2017 Aug 4.
37. Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopicko J, et al. Lesinurad combined with allopurinol: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with an inadequate response to standard-of-care allopurinol (a US-based study). *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jan;69(1):203-212. doi: 10.1002/art.39840.
38. Meng J, Li Y, Yuan X, Lu Y. Effects of febuxostat on insulin resistance and expression of high-sensitivity C-reactive protein in patients with primary gout. *Rheumatol Int*. 2017 Feb;37(2):299-303. doi: 10.1007/s00296-016-3612-2. Epub 2016 Nov 23.
39. Елисеев МС, Шаяхметова РУ. Опыт применения фебуксостата у пациента с тяжелой инвалидизирующей подагрой. Современная ревматология. 2017;11(3):81-4. [Eliseev MS, Shayakhmetova RU. Experience with febuxostat in a patient with severe disabling gout. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3): 81-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-81-84

Поступила 10.11.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Уратснижающая терапия подагры, акцент на фебуксостат (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги)

В.В.Цурко^{1,2}, М.А.Громов², М.Е.Елисеева³

¹Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова МЗ РФ

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова МЗ РФ

³Пансионат ветеранов труда №1, Москва

Уратснижающие препараты широко применяются у пациентов с подагрой, которая почти всегда сопровождается повышением уровня мочевой кислоты (гиперурикемия) в сыворотке крови и отложением кристаллов моноурата натрия в тканях различных органов (образование тофусов). Это состояние в большинстве случаев контролируется аллопуринолом и фебуксостатом.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, аллопуринол, фебуксостат.

Gout Therapy that Reduces Urates, Focus on Febuxostat (Based on the Materials Recommended by the European Antirheumatic League)

V.V.Tsurko^{1,2}, M.A.Gromov², M.E.Eliseeva³

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

³Labor Veterans Home No.1, Moscow

Urate reducing drugs are widely used in patients with gout, which is almost always accompanied by an increased the level of uric acid (hyperuricemia) in the blood serum and the deposition of sodium monourate crystals in the tissues of various organs (tofus formation). This condition is in most cases controlled by allopurinol and febuxostat.

Keywords: gout, hyperuricemia, allopurinol, febuxostat.

Подагра – системное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Традиционно болезнь считалась патологией мужчин среднего возраста, однако в последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости (за счет пациентов старших возрастных групп, а также женщин), который связывают с увеличением продолжительности жизни, наличием хронической болезни почек (ХБП), длительным приемом диуретиков, антикоагулянтов, низких доз аспирина, злоупотреблением алкоголя [2, 3].

Рост заболеваемости подагрой приводит к значительным экономическим затратам, связанным с лечением, главным образом, сопутствующей патологии, а ведение пациентов осложняется частой ассоциацией с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ХБП, метаболическими расстройствами, в том числе сахарным диабетом второго типа (СД 2), а также высоким риском осложнений сопутствующих болезней и особенно с увеличением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [4–6].

Уратснижающую терапию рекомендуется начинать сразу же с момента установления диагноза у пациентов до 40 лет и/или у пациентов с высоким уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови более 8 мг/дл (480 мкмоль/л) и/или с такими сопутствующими заболеваниями, как почечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и др. Врач должен помнить и принимать во внимание, что появление симптомов подагры в молодом возрасте является индикатором тяжести подагры и требует раннего назначения уратснижающей терапии непосредственно с появлением первых симптомов, то есть в большинстве случаев вскоре после первого приступа острого подагрического артрита [7, 8].

Правильно подобранная уратснижающая терапия позволяет снизить частоту обострений подагры и предупреждает их повторное появление после растворения всех кристаллов. Кроме того, эффективная уратснижающая терапия уменьшает размер и количество тофусов и способствует их полному исчезновению [9, 10]. Лечение урикоstaticами проводят с целью поддержания целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови менее 6 мг/дл, т.е. ниже точки супернасыщения моноурата натрия, с целью растворения всех имеющихся тофусов, и после их растворения поддержания уровня в сыворотке менее 6 мг/дл путем снижения дозы уратснижающих препаратов во избежание нового образования кристаллов [11].

Подагра, как хроническое заболевание с выраженной коморбидностью, является фактором риска развития нарушений функции почек и сердечно-сосудистых патологий. Поэтому всегда следует учитывать положительный эффект ингибиторов ксантиноксидазы на состояние сердечно-сосудистой системы и почек [12, 13].

Отсрочка начала уратснижающей терапии до двух и более приступов острого подагрического артрита может привести к усиленному отложению кристаллов моноурата натрия, к их более трудному растворению, что негативно влияет на сердечно-сосудистую систему и почки [14, 15].

Применение аллопуринола имеет историю в несколько десятилетий и показало, что может достоверно снижать заболеваемость и смертность у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и подагрой в анамнезе, но есть и противоречивые мнения [16–18]. Результаты исследований по применению аллопуринола у пациентов с хронической подагрой показали снижение риска инфаркта миокарда приблизительно на 20%, которые в некоторых исследованиях ставятся под сомнение [19–23]. Уратснижающая терапия может значительно снизить уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, но необходим регулярный и тщательный контроль за уровнем мочевой кислоты, так как не рекомендуется поддерживать уровень мочевой кислоты ниже 3 мг/дл в долгосрочной перспективе.

F.Perez-Ruiz и соавт. показали, что через 5 лет после отмены уратснижающих препаратов обострения развиваются примерно у 40% успешно пролеченных пациентов [24]. Медико-экономические исследования уратснижающих препаратов показали, что тактика постепенного увеличения дозы аллопуринола в качестве терапии первой линии оказалась экономически выгодной [25, 26]. Прием аллопуринола начинают с низких доз (100 мг в сутки) для снижения риска острых приступов в начале терапии и предотвращения серьезных нежелательных кожных реакций (СНКР), возникающих при назначении высоких доз препарата в начале лечения. Самая распространенная доза аллопуринола составляет 300 мг/сут, и она не позволяет достичь целевого уровня МК в сыворотке, равного 6 мг/дл (360 мкмоль/л) у 30–50% пациентов с нормальной функцией почек, поэтому необходимо увеличить дозу с целью достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Применение аллопуринола в дозе до 600–800 мг/сут позволяет достичь концентрации мочевой кислоты ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л) в 75–80% случаев [27].

Урикозурические препараты рекомендуется, по возможности, применять отдельно от аллопуринола или в комбинации с ним у тех пациентов, у которых монотерапия аллопуринолом не позволяет достичь надлежащего контроля за уровнем мочевой кислоты [28].

Впервые за последние 50 лет появился существенный альтернативный вариант лечения подагры. Фебуксостат – инновационный оригинальный препарат уратснижающей терапии, являющийся сильным селективным ингибитором ксантиноксидазы, зарегистрированный в России под торговым наименованием Аденурик®.

В отличие от аллопуринола, фебуксостат связывается с обеими формами ксантиноксидоредуктазы – редуцированной и окисленной и не ингибирует другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов и пиримидинов. Препарат метаболизируется в печени, при этом почки не являются основным путем выведения, что позволяет использовать препарат для лечения пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью. В ходе II фазы краткосрочного исследования в трех крупных РКИ показана более высокая уратснижающая эффективность фебуксостата в суточной дозе 80 или 120 мг по сравнению с аллопуринолом в стандартной суточной дозе 300 мг [28, 29].

Несмотря на сведения о редких нежелательных кожных реакциях у пациентов, принимающих фебуксостат, недавно полученные данные не подтвердили перекрестную реактивность аллопуринола и фебуксостата. Наличие аллергических реакций на

аллопуринол в анамнезе не является противопоказанием для приема фебуксостата, но одновременно диктует необходимость тщательного мониторинга за пациентами, принимающими фебуксостат [29–33].

Фебуксостат более эффективен при лечении пациентов с ХБП, чем аллопуринол, при приеме в дозах, подобранных в соответствии с клиренсом креатинина, поэтому у данной группы пациентов фебуксостат не противопоказан у [35].

Немаловажно отметить, что в рутинной практике врачи общей практики в большинстве своей врачебной деятельности оказывают не только первую помощь, но играют ведущую роль в длительном ведении пациентов и терапии, направленной на контроль уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Одновременно важное значение имеет привлечение самих пациентов к контролю над этой хронической патологией. Можно надеяться и верить, что современные практические рекомендации, в которые включено длительное применение фебуксостата, позволят врачам общей практики и другим специалистам значительно улучшить качество медицинской помощи.

Литература

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры: научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Науч. практ. ревматология. 2004; 1: 5–7. / Nasonova V.A., Barskova V.G. Ranniy diagnostika i lechenie podagry: nauchno obosnovannoe trebovanie uluchsheniya trudovogo i zhiznennogo prognoza bol'nyh. Nauch. prakt. revmatologiya. 2004; 1: 5–7. [in Russian]
2. Simkin P.A. The pathogenesis of podagra. Ann. Intern. Med. 1977; 86 (2): 230–233.
3. Воробьев П.А., В.В. Цурко, Елисеева М.Е. Подагра в гериатрической практике (методические рекомендации, часть I). Клин. геронтол. 2016; 3–4 (22): 3–9. / Vorob'ev P.A., V.V. Curko, Eliseeva M.E. Podagra v geriatricheskoj praktike (metodicheskie rekomendacii, chast' I). Klin. gerontol. 2016; 3–4 (22): 3–9. [in Russian]
4. Sattui S.E., Singh J.A., Gaffo A.L. Comorbidities in patients with crystal diseases and hyperuricemia. Rheum. Dis. Clin. North. Am. 2014; 40 (2): 251–278.
5. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann. Rheum. Dis. 2006; 65: 1312–1324.
6. Rothenbacher D., Primatesta P., Ferreira A. et al. Frequency and risk factors of gout flares in a large population-based cohort of incident gout. Rheumatology (Oxford) 2011; 50: 973–981.
7. Yamanaka H. Gout and hyperuricemia in young people. Curr. Opin. Rheumatol. 2011; 23: 156–60.
8. Schumacher H.R.Jr., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. Arthritis Rheum. 2008; 59: 1540–1548.
9. Chandratte P., Roddy E., Clarson L. et al. Health-related quality of life in gout: a systematic review. Rheumatology (Oxford) 2013; 52: 2031–2040.
10. Schumacher H.R.Jr., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. Arthritis Rheum. 2008; 59: 1540–1548.
11. Chandratte P., Roddy E., Clarson L. et al. Health-related quality of life in gout: a systematic review. Rheumatology (Oxford) 2013; 52: 2031–2040.
12. Bardin T. Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dL). Joint Bone Spine 2015; 82: 141–143.

13. Bhole V., Krishnan E. Gout and the heart. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2014; 40: 125–143.
14. Agarwal V., Hans N., Messerli F.H. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2013; 15: 435–442.
15. Sircar D., Chatterjee S., Waikhom R. et al. Efficacy of Febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and asymptomatic hyperuricemia: a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2015; 66: 945–950.
16. Clarkson L.E., Hider S.L., Belcher J. et al. Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the UK clinical practice research datalink. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 642–647.
17. Richette P., Perez-Ruiz F. Serum uric acid and metabolic risk. *Curr. Med. Res. Opin.* 2013; 29 (Suppl 3): 9–15.
18. Kelkar A., Kuo A., Frishman W.H. Allopurinol as a cardiovascular drug. *Cardiol. Rev.* 2011; 19: 265–271.
19. Thanassoulis G., Brophy J.M., Richard H. et al. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170: 1358–1364.
20. Givertz M.M., Anstrom K.J., Redfield M.M. et al. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the xanthine oxidase inhibition for hyperuricemic heart failure patients (EXACT-HF) study. *Circulation* 2015; 131: 1763–1771.
21. Grimaldi-Bensouda L., Alporovitch A., Aubrun E. et al. Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 836–842.
22. de Abajo F.J., Gil M.J., Rodríguez A. et al. Allopurinol use and risk of non-fatal acute myocardial infarction. *Heart.* 2015; 101: 679–685.
23. Kok V.C., Horng J.T., Chang W.S. et al. Allopurinol therapy in gout patients does not associate with beneficial cardiovascular outcomes: a population-based matched-cohort study. *PLoS ONE.* 2014; 9: e99102.
24. Perez-Ruiz F., Herrero-Beites AM, Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the «dirty dish» hypothesis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 4002–4006.
25. Meltzer M., Pizzi L.T., Jutkowitz E. Payer decision-making with limited comparative and cost effectiveness data: the case of new pharmacological treatments for gout. 2012.
26. Jutkowitz E., Choi H.K., Pizzi L.T. et al. Cost-effectiveness of allopurinol and febuxostat for the management of gout. *Ann. Intern. Med.* 2014; 161: 617–626.
27. Rees F., Jenkins W., Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 826–30.
28. Reinders M.K., Haagsma C., Jansen T.L. et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300–600 mg/day versus benzbromarone 100–200 mg/day in patients with gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 892–897.
29. Kydd A.S., Seth R., Buchbinder R. et al. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 11: CD010457.
30. Becker M.A., Schumacher H.R. Jr, Wortmann R.L. et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 916–923.
31. Schumacher H.R. Jr, Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 59: 1540–1548.
32. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res. Ther.* 2010; 12: R63.
33. Abeles A.M. Febuxostat hypersensitivity. *J. Rheumatol.* 2012; 39: 659.
34. Bardin T., Chalès G., Pascart T. et al. Risk of cutaneous adverse events with febuxostat treatment in patients with skin reaction to allopurinol. A retrospective, hospital-based study of 101 patients with consecutive allopurinol and febuxostat treatment. *Joint Bone Spine.* 2016; 83: 314–317.
35. Hira D., Chisaki Y., Noda S. et al. Population pharmacokinetics and therapeutic efficacy of febuxostat in patients with severe renal impairment. *Pharmacology* 2015; 96: 90–98.

Сведения об авторах

Цурко Владимир Викторович – д.м.н., профессор кафедры гематологии и гериатрии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Громова Маргарита Александровна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Елисеева Мария Евгеньевна – зав. отделением ГБУ ПБТ №1, Москва

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-100-110>

Современные возможности патогенетического лечения пациентов с нарушениями пуринового обмена

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.И. Руденко¹, Ю.Л. Демидко¹, И.Г. Краев²

¹ Институт урологии и репродуктивного здоровья человека. Клиника урологии им. Р.М. Фронштейна ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); д. 2, стр. 1, ул. Большая Пироговская, Москва, 119435, Россия

² ФГБУЗ МСЧ № 152 ФМБА России; д. 23, ул. Лесная, Московская область, Дзержинский, 140093, Россия

Контакт: Демидко Юрий Леонидович, demidko1@mail.ru

Аннотация:

Введение. Нарушение пуринового обмена проявляется повышенной выработкой мочевой кислоты, что приводит к гиперурикемии и гиперурикурии. Наиболее частыми формами нарушений пуринового обмена являются уратная форма мочекаменной болезни, подагра и бессимптомная гиперурикемия.

Цель. Изучить опубликованные с 1992 по 2021 год данные о распространенности, формах, диагностике и методах лечения нарушения пуринового обмена.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты поиска по научным базам данных PubMed, Web of Science, Science Direct по запросам «urates», «gout», «uric acid», «purine metabolism», «hyperuricosuria», «treatment of urate nephrolithiasis», «luteolin; quercetin», «Smilax riparia».

Результаты. Ураты образуются в результате метаболизма пуриновых оснований, две трети которых выводятся вместе с мочой. Наиболее распространенной формой нарушения пуринового обмена является уратный нефролитиаз, который составляет до 10% всех форм мочекаменной болезни (МКБ). К основным факторам риска относятся низкий pH мочи, сниженный диурез и гиперурикозурия. Варианты лечения уратных камней зависят от размера, состава, расположения, сопутствующих заболеваний. Основными методами лечения считаются как консервативная терапия, так и хирургические вмешательства.

Выводы. Так как имеющаяся консервативная терапия может подходить не для всех пациентов, а хирургическое вмешательство несет определенные риски, был создан уникальный растительный комплекс «Ураликс®» для лечения пациентов с уратными камнями в почках и мочевых путях. Входящие в его состав лутеолин, кверцетин и экстракт сассапарили снижают уровень мочевой кислоты и улучшают функцию почек при уратной нефропатии.

Ключевые слова: ураты; подагра; мочевая кислота; пуриновый обмен; гиперурикозурия; лечение уратного нефролитиаза; лутеолин; кверцетин; Смилакс прибрежный.

Для цитирования: Руденко В.И., Демидко Ю.Л., Краев И.Г. Современные возможности патогенетического лечения пациентов с нарушениями пуринового обмена. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(3):100-110; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-100-110>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-100-110>

Actual possibilities of pathogenetic treatment of patients with with purine dismetabolism

LITERATURE REVIEW

V.I. Rudenko¹, Yu.L. Demidko¹, I.G. Krayev²

¹ Institute of Urology and Human Reproductive Health. Clinic of urology. R.M. Fronshtein. 2/1, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia

² Hospital № 152 Federal medico-biological agency; 23, Lesnaya st., Dzerzhinsky, 140093, Moscow region, Russia

Contacts: Yuriy L. Demidko, demidko1@mail.ru

Summary:

Introduction. Purine dysmetabolism is occurred by increased production of uric acid, which leads to hyperuricemia and hyperuricuria. The most common forms of purine metabolism disorders are the uratenephropathy, gout, and asymptomatic hyperuricemia.

Purpose. To evaluate the data published from 1992 to 2021 on the prevalence, forms of purine metabolism disorders, diagnostics and methods of their treatment. Two hundred and seventy original publications were identified, of which 37 were selected and analyzed.

Materials and methods. The search results in the scientific database PubMed, Web of Science, Science Direct were analyzed for the queries «urates», «gout», «uric acid», «purine metabolism», «hyperuricosuria», «treatment of urate nephrolithiasis», «luteolin; quercetin», «Smilax riparia».

Results. Urates are formed as a result of the metabolism of purine bases, two-thirds of which are excreted with urine. The most common form of purine dysmetabolism is urate nephrolithiasis, which accounts for up to 10% of all forms of kidney stone disease. The main risk factors include low urinary pH, decreased urine output and hyperuricosuria. Treatment options for such stones depend on the size, chemical composition, location, and concomitant diseases. The main methods of treatment are conservative therapy and surgical interventions.

Conclusions. Since the available conservative therapy may not be suitable for all patients, and surgical intervention carries certain risks, a unique herbal complex «Uralix®» was created to treat patients with urate stones in the kidneys and urinary tract. Its components luteolin, quercetin and sarsaparilla extract reduce uric acid levels and improve renal function in urate nephropathy.

Key words: urates; gout; uric acid; purine metabolism; hyperuricosuria; treatment of urate nephrolithiasis; luteolin; quercetin; Smilax riparia.

For citation: Rudenko V.I., Demidko Yu.L., Krayev I.G. Actual possibilities of pathogenetic treatment of patients with with purine dismetabolism. Experimental and Clinical Urology, 2021;14(3):100-110; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-100-110>

ВВЕДЕНИЕ

Обмен пуринов представляет собой сложный биохимический процесс, в котором принимают участие многие ферментные системы человека. Нарушение пуринового обмена проявляется повышенной выработкой мочевой кислоты, что приводит к гиперурикемии и гиперурикурии. Наиболее частыми формами нарушений пуринового обмена являются уратная форма мочекаменной болезни (МКБ), подагра и бессимптомная гиперурикемия.

Цель данной работы – изучение данных о распространенности, формах, диагностике и современных методах лечения нарушения пуринового обмена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор литературы проводился с использованием библиографических баз данных рецензируемых журналов (PubMed, Web of Science, Science Direct). Ввиду естественной широты тематики в исследование были включены научные публикации с 1992 по 2021 год. Соответствующие статьи были идентифицированы по ключевым словам и критериям поиска по медицинской тематике (заголовки по медицинской тематике, MeSH): «uric acid metabolism», «purine metabolism», «urate nephrolithiasis», «treatment of urate nephrolithiasis». Поиск ограничивался рецензируемыми англоязычными статьями. Всего были идентифицированы 270 оригинальных публикаций, из них были отобраны и проанализированы 36 статей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

МЕТАБОЛИЗМ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ

Образование и метаболизм мочевой кислоты – это сложные процессы, в которых участвуют различные факторы, регулирующие ее выработку в печени, а также выведение этого соединения почками и кишечником.

Мочевая кислота – это слабая кислота (рКа 5,8), которая при физиологическом pH существует в основном в виде уратов. Ураты образуются в результате метаболизма пуриновых азотистых оснований (аденина и гуанина) как эндогенных, так и экзогенных (рис. 1) [1].

У большинства видов млекопитающих мочевая кислота, образующаяся в результате метаболизма пуринов, подвергается окислительной деградации с помощью фермента уриказы, образуя более растворимое соединение аллантаин. У человека ген уриказы поврежден двумя мутациями, которые вводят преждевременные стоп-кодона. Отсутствие уриказы в сочетании с обширной реабсорбцией отфильтрованных уратов приводит к тому, что уровни уратов в плазме человека примерно в десять раз выше, чем у большинства других млекопитающих.

Примерно одна треть объема уратов выводится через желудочно-кишечный тракт, а остальная часть

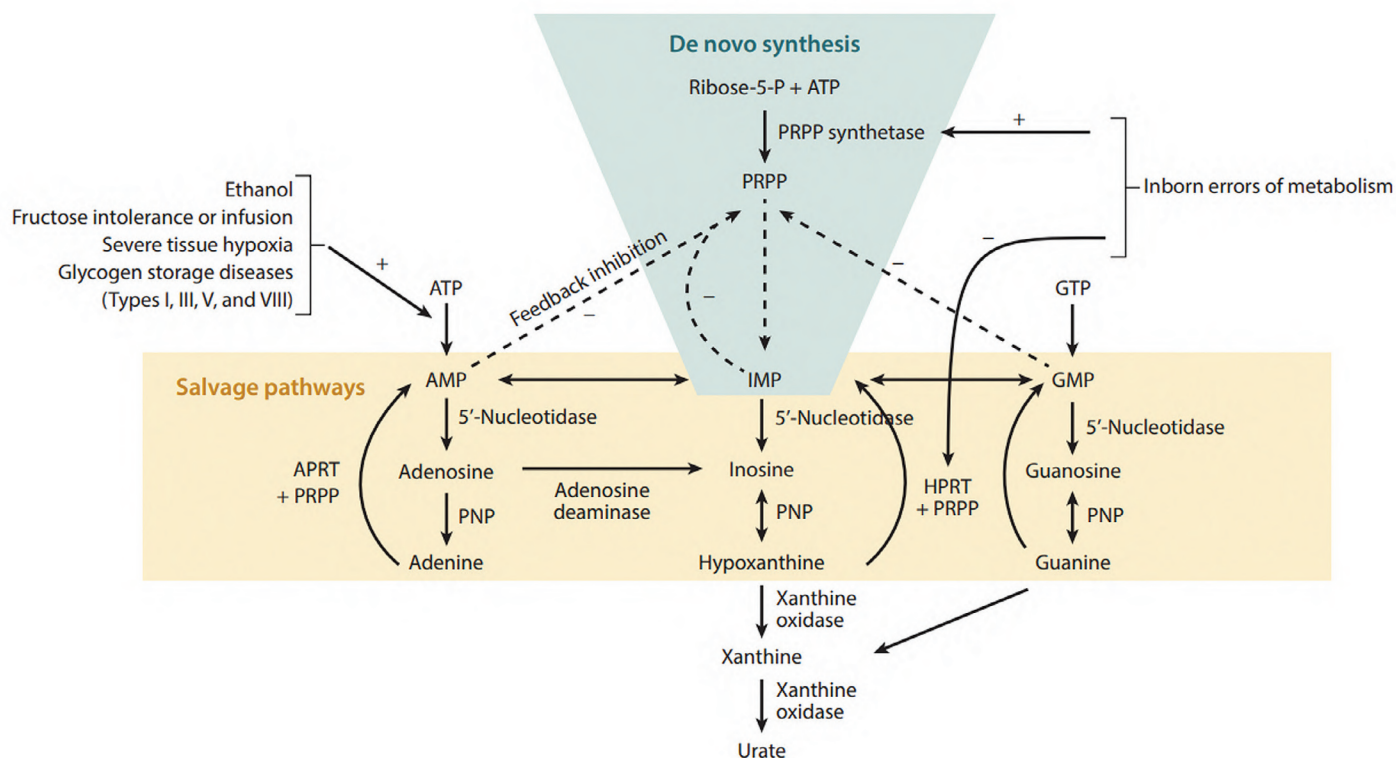


Рис. 1. Пути продукции уратов. AMP – аденозинмонофосфат; APRT – аденинфосфорибозилтрансфераза; ATP – аденозинтрифосфат; GMP – гуанозинмонофосфат; GTP – гуанозинтрифосфат; HPRT – гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза; IMP – инозинмонофосфат; PNP – пуриноклеотидфосфорилаза; PRPP – 5-фосфорибозил-1-пирофосфат. Адаптировано из A.K. Mandal, 2015 [1]

Fig. 1. Pathways of urate production. AMP – adenosine monophosphate; APRT – adenine phosphoribosyl transferase; ATP – adenosine triphosphate; GMP – guanosine monophosphate; GTP – guanosine triphosphate; HPRT – hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase; IMP – inosine monophosphate; PNP – purine nucleotide phosphorylase; PRPP – 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate. Adapted from A.K. Mandal, 2015 [1]

выводится с мочой. В плазме ураты свободно фильтруются почечными клубочками. Последующий двунаправленный транспорт по нефрону приводит к чистой реабсорбции.

ФОРМЫ НАРУШЕНИЙ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА

Пуриновый обмен – это совокупность протекающих в живых организмах процессов синтеза и распада пуринов и пуриновых нуклеотидов. При нарушениях пуринового обмена происходит гиперпродукция мочевой кислоты, что проявляется повышением ее концентрации в крови (гиперурикемия) и моче (гиперурикурия). Наиболее частыми формами нарушений пуринового обмена являются уратная форма МКБ, подагра и бессимптомная гиперурикемия.

Бессимптомная гиперурикемия

Бессимптомная гиперурикемия – это термин, традиционно применяемый к условиям, в которых концентрация уратов в сыворотке повышена, но при этом не наблюдается ни симптомов, ни признаков отложения кристаллов монокристаллического урата. Хотя эти клинические проявления могут развиваться у человека с гиперурикемией в любой момент, около двух третей или более таких людей остаются бессимптомными, у них никогда не развиваются обострения подагры, точечная подагра, острая или хроническая гиперурикемическая нефропатия или нефролитиаз [2].

Гиперурикемия биохимически определяется как уровень мочевой кислоты (SUA) более 6,8 мг/дл на основе предела растворимости уратов. Американское исследование показало распространенность гиперурикемии у 21,2% мужчин и 21,6% – у женщин [3].

Развитию гиперурикемии могут способствовать факторы окружающей среды. Это частично обусловлено диетами с высоким содержанием фруктозы, пуринов (особенно из животных белков) и алкоголя (особенно пиво). Однако фракционная экскреция уратов также снижается у людей с ожирением, инсулинорезистентностью и гипертензией. Кроме того, существуют препараты, которые могут ухудшать выведение уратов, особен-

но тиазидные и петлевые диуретики. Гиперурикемия также является обычным явлением при нарушении функции почек и к моменту начала диализа примерно у половины пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) наблюдается гиперурикемия [4].

Подагра

Подагра – это клиническое проявление отложения кристаллического урата натрия. Она чаще всего проявляется артритом у взрослых, особенно у мужчин, с возрастающей распространенностью во всем мире, от 0,1 до 10%. Распространенность подагры увеличивается с возрастом во всех странах, а у пожилых людей (после 70 лет) несколько снижается (рис. 2) [5].

Во всех странах мужчины имеют значительно более высокую распространенность подагры, чем женщины (рис. 3). Соотношение мужчин и женщин обычно составляет порядка 3-4:1.

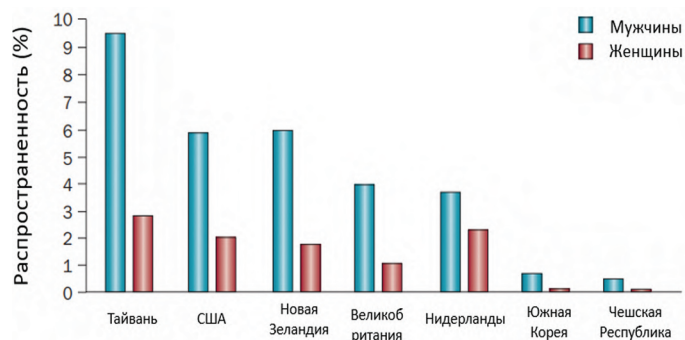


Рис. 3. Распространенность подагры по гендерному признаку. Адаптировано из C.F. Kuo, 2015 [5]
Fig. 3. Prevalence of gout by gender. Adapted from C.F. Kuo, 2015 [5]

Подагра возникает в результате устойчивой гиперурикемии (уровень мочевой кислоты ≥ 360 мкмоль/л), которая приводит к внутрисуставному и/или периапартулярному отложению кристаллов урата натрия. Гиперурикемия является центральным фактором развития подагры. При этом состоянии снижается растворимость уратов и возникает зарождение и рост кристаллов урата натрия [6].

Уратная форма МКБ

Общие сведения

Тремя основными факторами риска образования камней из мочевой кислоты и уратов являются низкий pH мочи, снижение диуреза и гиперурикозурия. Риск образования уратных камней, можно оценить путем измерения этих трех факторов в суточной моче [7].

Высокая кислотность мочи является наиболее частым фактором риска образования камней из мочевой кислоты. У большинства пациентов с уратными камнями устойчиво низкий уровень pH мочи. Константа кислотной диссоциации мочевой кислоты составляет 5,5. В водном растворе при температуре 37°C мочевая кислота имеет константу растворимости примерно 100 мг/л, а растворимость уратов в 20 раз больше. Когда уровень pH падает ниже 5,5, концентрация недиссо-

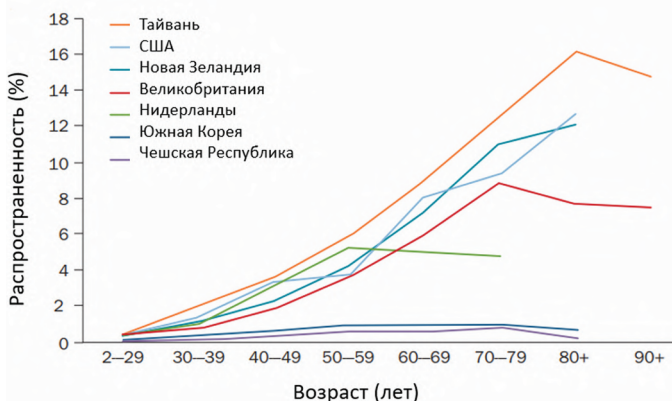


Рис. 2. Распространенность подагры в зависимости от возраста. Адаптировано из C.F. Kuo, 2015 [5]

Fig. 2. Prevalence of gout by age. Adapted from C.F. Kuo, 2015 [5]

цированной мочевой кислоты значительно превышает концентрацию уратов. Таким образом, низкий уровень pH мочи в значительной степени способствует осаждению, кристаллизации мочевой кислоты и камнеобразованию [8].

Кроме того, фактором образования уратных конкрементов является гиперурикозурия, то есть повышенное выделение мочевой кислоты с мочой. Гиперурикозурия является причиной образования до 63% уратных камней даже без постоянно низкого pH мочи [9, 10].

Еще одной причиной развития уратных форм МКБ служит снижение диуреза. Камнеобразование определяется концентрацией, а не уровнем кристаллизующихся растворенных веществ. Перенасыщение (ПН) мочи, или суперсатурация, может быть вызвана низким объемом мочи по соотношению концентрации веществ в моче к их растворимости. Когда пороговое значение ПН меньше 1, кристаллы вещества будут растворяться; когда значение ПН больше 1, кристаллы вещества будут расти и образовывать конкременты [11]. Таким образом, если концентрация уратов в моче слишком высока, мочевая кислота и урат натрия могут выпасть в осадок и вызывать образование камней.

Распространенность

Уратные камни составляют около 5-10% всех конкрементов в почках и являются третьими по распространенности мочевыми камнями после оксалатных и струвитных камней. Заболеваемость существенно различается по регионам. Например, наиболее высокая распространенность отмечается на Ближнем Востоке (22-28%), в то время как в США – всего 8-10%. Точная причина глобального разнообразия распространенности камней мочевой кислоты еще полностью не выяснена. Возможно, это связано с высокой распространенностью ожирения или метаболического синдрома, диабета и гипертонии, которые обычно связаны с урат-

ным нефролитиазом. Установлено, что у лиц с конкрементами в мочевыводящих путях и метаболическим синдромом/диабетом 2 типа, повышенный уровень мочевой кислоты встречается чаще, чем в других группах населения. Было обнаружено, что 33,9% пациентов с МКБ и диабетом 2 типа имели уратные камни по сравнению с 6,2% среди недиабетических пациентов [12].

Симптоматика

У 50% пациентов заболевание продолжительное время протекает латентно. Клиника зависит от формы и варианта течения мочекислотной нефропатии. Для острой уратной обструктивной нефропатии характерно внезапное начало с возникновением интенсивной боли и тяжести в поясничной области, дизурическими явлениями, макрогематурией, резким уменьшением количества мочи. Почечная симптоматика нередко сочетается с подагрической суставной атакой. При уратном нефролитиазе с постепенным отложением солей и формированием камней периодически наблюдаются двухсторонние почечные колики с острой болью в области поясницы, иррадиирующей в бедро и пах, тошнотой и рвотой, напряжением мышц передней брюшной стенки, лихорадкой. Возможно спонтанное отхождение конкрементов.

При хроническом интерстициальном нефрите или гломерулонефрите основными проявлениями становятся стойкое повышение артериального давления, выявляемое у 70% пациентов, увеличение диуреза в течение суток и в ночное время. Изредка в моче появляется кровь. Симптоматика усугубляется при снижении фильтрующей функции подагрической почки: больных беспокоят постоянные ноющие боли, отмечаются расстройства мочеиспускания, гематурия, снижение объема мочи, выделенной за сутки. Важным признаком является красновато-бурый цвет мочи за счет окрашивания кристаллами мочекислотного аммония [13].

Таблица 1. Различия между типами мочекислотных камней
Table 1. Differences between the types of uric acid stones

Показатель Parameter	Тип конкремента /Type of stone				
	Уратный Urate	Ксантиновый Xanthine	2,8-Дигидрокси- адениновый 2,8-Dihydroxy- adenine	Смешанный: урат-кальций Mixed: urate-calcium	Гиперурикозури- ческий кальций Hyperuricosuric calcium
Позитивен на рентгеновском снимке Radiopaque	Нет No	Нет No	Нет No	Да Yes	Да Yes
pH мочи Urine pH	↓ Decrease	Норма Normal	Норма Normal	Норма/↓ Normal/Decrease	Норма Normal
Мочевая кислота в моче Uric acid in urine	Норма Normal	↑/Норма Normal	Норма Normal	Норма/↑ Normal/Increase	↑ Increase
Фракционная секреция мочевой кислоты Fractional secretion of uric acid	↓ Decrease	Норма Normal	Норма Normal	Норма/↓ Normal/Decrease	Норма Normal
Кальций в моче Urine calcium	Норма Normal	Норма Normal	Норма Normal	Норма/↑ Normal/Increase	Норма Normal
Мочевая кислота в сыворотке Serum uric acid	↑ Increase	↓ Decrease	Норма Normal	Норма/↑ Normal/Increase	Норма Normal
Реакция на подщелачивающую терапию Reaction to alkalinizing therapy	Да Yes	Нет No	Нет No	Да Yes	Да Yes

Различные типы конкрементов можно отличить в ходе инструментальной и лабораторной диагностики (табл. 1).

Как ксантиновые, так и 2,8-дигидроксидениновые (2,8-DHA) камни рентггеннегативны и поэтому могут быть ошибочно приняты за камни из мочевой кислоты. Ксантиновые камни обычно развиваются у пациентов, получающих аллопуринол, или у пациентов с врожденными патологиями, такими как синдром Леша-Нихана или наследственная ксантинурия, ауто-сомно-рецессивный дефицит ксантиноксидазы. Камни 2,8-DHA встречаются у пациентов с ауто-сомно-рецессивным заболеванием, дефицитом аденинфосфорибозилтрансферазы. Оба типа камней совершенно нерастворимы и не поддаются ощелачивающей терапии, что дает ключ к диагностике. При наследственной ксантинурии уровень мочевой кислоты в сыворотке крови низкий [14, 15].

Дифференциальный диагностический ряд также включает кальциевые камни, такие как гиперурикозурические кальциевые камни и смешанные камни, содержащие мочевую кислоту и оксалат кальция. Гиперурикозурия является общим фактором риска для камней, содержащих кальций и мочевую кислоту. Однако кальциевый нефролитиаз чаще ассоциируется с гиперурикозурией, чем мочекислый нефролитиаз. В отчете, посвященном оценке метаболических нарушений и связанных с ними камней в почках, было обнаружено, что 78% лиц с гиперурикозурическими камнями имеют камни из оксалата кальция, а у 10% – камни из фосфата кальция. Гиперурикозурия обычно возникает из-за неосмотрительности в питании и повышенного потребления пуриновых оснований. Другие особенности, которые отличают этих пациентов от пациентов с уратными камнями, включают нормальную концентрацию мочевой кислоты в сыворотке и нормальный pH мочи. Напротив, у пациентов со смешанными камнями из мочевой кислоты и оксалата кальция основным нарушением обмена веществ является низкий pH мочи [16, 17].

Диагностика

Первоначальная оценка пациента с подозрением на наличие уратных конкрементов должна включать в себя полный сбор анамнеза и физикальное обследование с акцентом на вторичные факторы, которые способствуют образованию камней (сахарный диабет, метаболический синдром или подагрический артрит). Следует опросить пациента на предмет принимаемых лекарств и диеты. Выявление первопричины послужит ориентиром для будущего лечения.

Окончательный диагноз зависит от анализа камня, позволяющего выявить содержание мочевой кислоты. Если конкремент недоступен для оценки, рентгенологические и метаболические признаки также могут указывать на природу конкремента. Уратные

камни кажутся рентггеннегативными на нативном снимке, но могут проявляться при компьютерной томографии. Кроме того, кислый pH мочи предполагает, что может присутствовать уратный компонент. У всех пациентов должна быть проанализирована суточная моча для выявления предрасполагающих факторов, включая низкий объем мочи, гиперурикозурию, экскрецию оксалатов, кальция, цитратов [18].

Первоначальный биохимический анализ крови должен включать определение уровня электролитов глюкозы и мочевой кислоты. Даже простая индикаторная полоска покажет низкий уровень pH мочи, часто 5,5 или ниже. Разовая порция мочи при длительном контакте с комнатным воздухом может выделять CO₂ и подщелачиваться. Микрогематурия может присутствовать или отсутствовать. Кислая моча часто содержит мочевую кислоту, оксалат кальция или аморфные кристаллы мочевой кислоты. Кристаллы урата натрия встречаются реже. Кристаллы мочевой кислоты окрашиваются пигментом мочи и сохраняют цвет от желтого до коричневого. Однако простое наличие кристаллов мочевой кислоты не означает, что у пациента МКБ. Уратные соли натрия или калия принимают некристаллическую аморфную форму желтоватого или желто-красноватого цвета. Урат натрия может образовывать пучки игл или тонких призм [19].

Медикаментозное лечение

Варианты лечения камней в почках зависят от множества факторов, включая химический состав, размер, расположение, симптомы, наличие изменений повышения давления и инфекцию.

Подщелачивающая терапия

Медикаментозная литолитическая терапия в 70-80% эффективна у пациентов с уратным нефролитиазом и является основным методом лечения в этих случаях. Она должна быть направлена на 3 аномалии, предрасполагающие к образованию камня: низкий pH мочи, повышенный уровень мочевой кислоты в моче и низкий диурез.

Подщелачивание мочи является основным методом растворения уратных конкрементов. Уровень pH при гемолизе по рекомендации Европейской ассоциации урологов должен быть в пределах 7,0-7,2. Доза подщелачивающего препарата может быть изменена в зависимости от клинической реакции и уровня pH мочи. Наиболее часто назначаемый цитрат калия препятствует уменьшению экскреции цитрата и увеличению экскреции кальция, сопровождающему нагрузку натрием. Тем не менее, такая терапия противопоказана пациентам с почечной недостаточностью или высоким уровнем калия в сыворотке крови [20, 21].

Аллопуринол

При наличии гиперурикозурии традиционно назначается аллопуринол. Этот препарат является конку-

рентным ингибитором фермента ксантиноксидазы, которая катализирует превращение гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту. Аллопуринол и его активный метаболит оксипуринол действуют как аналоги пуринов и снижают их синтез *de novo* за счет усиления восстановления с помощью гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы. Однако, несмотря на эффективность и широкое распространение аллопуринола, сообщается о множестве побочных эффектов, вызванных его применением [22]. Например, описано такое состояние как синдром гиперчувствительности к аллопуринолу, который встречается с частотой 1:1000 и характеризуется диффузной десквамативной кожной сыпью, лихорадкой, поражением печени, эозинофилией и почечной недостаточностью неясной этиологии. Этот синдром приводит к летальному исходу в 26% случаев [23]. Частота возникновения других побочных эффектов таких как кожные высыпания, диарея, нарушение функции печени составляет по разным данным от 36,5 до 85%, а частота отказа от приема вследствие непереносимости достигает 11% [24].

Фебуксостат

Помимо аллопуринола, в качестве урат-снижающей терапии применяется фебуксостат. Фебуксостат (Аденурик) является новым ингибитором ксантиноксидазы, который был одобрен управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США для хронического лечения гиперурикемии у пациентов с подагрой. В 2017 году FDA включило предупреждение на этикетке препарата фебуксостат о сердечно-сосудистых осложнениях, в том числе инфаркта миокарда, инсульта и сердечной смерти. Эти данные были подтверждены в 2019 году. Предупреждение было основано на предварительных результатах постмаркетингового исследования безопасности, в котором приняли участие 6190 пациентов, принимающих препараты в среднем в течение 2,5 лет. Установленная частота внезапной сердечной смерти составила 2,7% для фебуксостата и 1,8% – для аллопуринола соответственно, а частота сердечно-сосудистой смерти составила 4,3% и 3,2% ($p = 0,03$) соответственно [25].

Расбуриказа

Расбуриказа — это рекомбинантный фермент уратная оксидаза, который превращает мочевую кислоту в аллантаин. Это дает дополнительное преимущество преобразования имеющейся мочевой кислоты в нейтральный метаболит, в отличие от аллопуринола, который предотвращает будущее образование мочевой кислоты [26].

Расбуриказа противопоказана при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PD) и беременности. При дефиците G6PD во время действия расбуриказы накапливается избыток перекиси водорода, что подвергает пациентов риску гемолитической анемии и метгемоглобинемии. Побочные эффекты включают рвоту, тошноту,

гипертермию, периферические отеки, беспокойство, головную боль, боль в животе, запоры и диарею [27].

Недостатки консервативного лечения повышенного уровня мочевой кислоты обуславливают необходимость постоянного поиска новых молекул и источников активных веществ, которые были бы так же эффективны, но более безопасны. Последние годы большой интерес вызывает применение флавоноидов для лечения нарушений пуринового обмена.

Лютеолин (Luteolin)

Лютеолин – это флавоноид, присутствующий во многих фруктах, овощах и лекарственных растениях. Флавоноиды защищают растения от микроорганизмов и других экологических угроз, также положительно влияет на здоровье.

Ингибирующая концентрация, при которой активность ксантиноксидазы, фермента, участвующего в выработке мочевой кислоты и супероксид-радикалов, уменьшается на 50% (IC_{50}) в одном из исследований составил всего 0,43 мкг/мл. Молекулярный докинг (метод молекулярного моделирования, позволяющий предсказать наиболее выгодную для образования устойчивого комплекса ориентацию и конформацию одной молекулы с другой) показал, что лютеолин связывается с теми же аминокислотными остатками белка ксантиноксидазы (КО), что и аллопуринол [28].

Результаты сравнительного исследования различных флавоноидов показали, что лютеолин имеет наивысшую эффективность в отношении ингибирования ксантиноксидазы. Также лютеолин обладает выраженной противовоспалительной активностью. В концентрации 10 мкмоль он снижает выработку фактора некроза опухоли (ФНО- α) и интерлейкина (ИЛ-6) на 73 и 81% соответственно, что сравнимо с дексаметазоном. Кроме того, лютеолин обладает наивысшей среди флавоноидов антиоксидантной и противовоспалительной активностью. IC_{50} в отношении ксантиноксидазы для лютеолина и аллопуринола составляют 4,5 против 8,5 мг/мл [29]. Соответственно, лютеолин как ингибитор КО и поглотитель супероксидных радикалов может быть полезен при поиске лучших традиционных лекарств от подагры, уратных камней в почках и ишемии [30].

Было проведено комплексное исследование влияния двух форм лютеолина (агликон и лютеолин-4'-О-гликозид) на все звенья патогенеза гиперурикемии и подагрического артрита. Обе формы вызвали достоверное снижение активности КО, что указывает на то, что прямая ингибирующая активность КО может быть основным антигиперурикемическим механизмом лютеолина и лютеолин-4'-О-гликозида. Пероральное применение лютеолина достоверно снижало уровень мочевой кислоты в сыворотке крови на 34, 44 и 76% в дозировках 20, 40 и 100 мг/кг. Для Л-4'-О-г данные цифры составляли 49, 67 и 70% соответственно. ■

Лютеолин и Л-4'-О-г во всех изученных дозах (20, 40, 100 мг/кг) выражено снижают экспрессию белка mouse urate transformer (mURAT1) и достоверно уменьшают экспрессию белка mouse glucose transformer (mGLUT9), которые повышаются при гиперурикемии по сравнению с контролем (рис. 4) [31].

Гистологические исследования показывают, что лютеолин и Л-4'-О-г восстанавливают функцию почки, нарушенную избыточным уровнем мочевой кислоты

[31]. Лютеолин и его гликозид уменьшают отек, обусловленный отложением кристаллов моноурата натрия в суставах и под кожей, и уменьшает инфильтрацию воспалительными клетками. Также лютеолин снижает уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО- α) (рис. 5) [24].

Кверцетин (из экстракта Софоры японской)

Кверцетин – это природное химическое соединение группы флавоноидов. Кверцетин содержится во

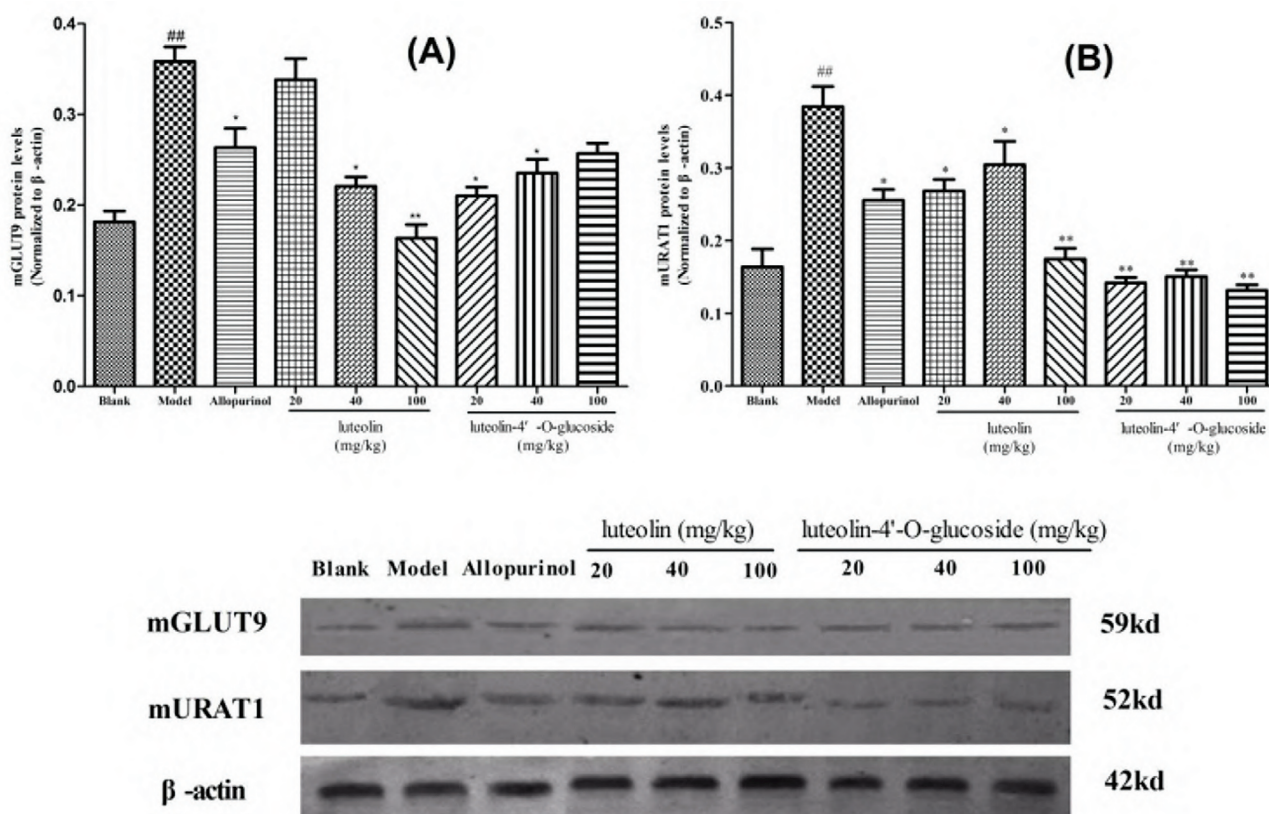


Рис. 4. Эффекты Лютеолина и Лютеолин-4'-О-гликозида и аллопуринола на экспрессию белков mGLUT9 (A) и mURAT1 (B) в почечной ткани у мышей с гиперурикемией

** $p < 0.01$ по сравнению с контролем; ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ по сравнению с моделью. Взято из Y. Lin et al, 2018 [31]

Fig. 4. Effects of Luteolin and Luteolin-4'-O-glucoside and allopurinol on the expression of mGLUT9 (A) and mURAT1 (B) proteins in renal tissue in hyperuricemic mice.

** $p < 0.01$ compared to control; ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ compared to the model. Adapted from Y. Lin et al, 2018, [31]

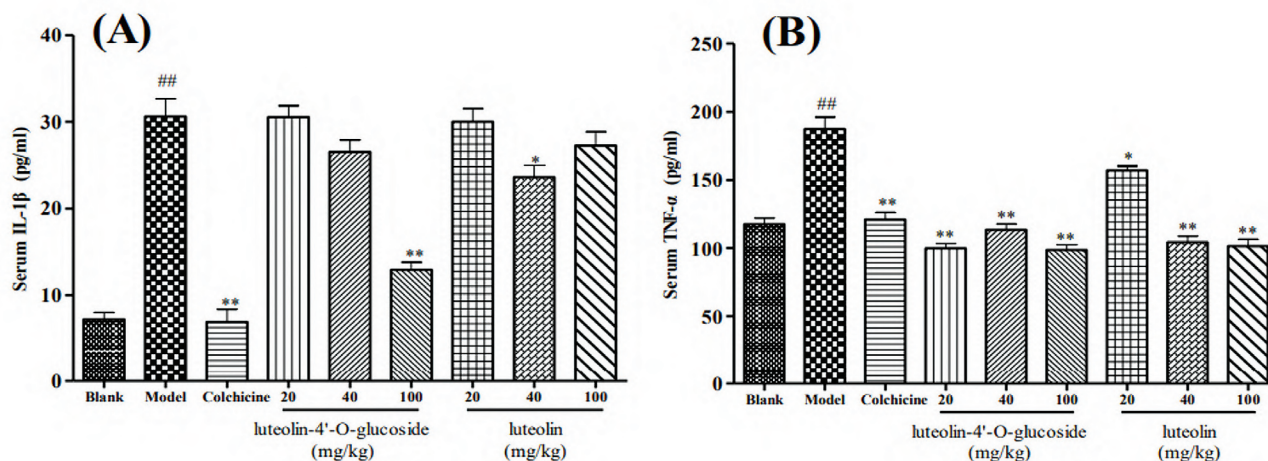


Рис. 5. Эффекты Лютеолина и Лютеолин-4'-О-гликозида и колхицина на уровни ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови через 24 часа после подкожной инъекции кристаллов моноурата натрия. ## $p < 0.01$ по сравнению с контролем

** $p < 0.01$ по сравнению с контролем; ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ по сравнению с моделью. Взято из Y. Lin et al, 2018 [31]

Fig. 5. Effects of Luteolin and Luteolin-4'-O-glucoside and colchicine on serum IL-1 β and TNF- α levels 24 hours after subcutaneous injection of sodium monurate crystals. ** $p < 0.01$ compared to control; ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ compared to the model. Adapted from Y. Lin et al, 2018, [31]

множестве овощей и фруктов. Больше всего кверцетина содержится в красном луке и чае.

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало, что прием 500 мг/сут кверцетина через 2 и 4 недели снижает уровень мочевой кислоты в крови на 15,9 и 26,5 мкмоль/л соответственно (рис. 6) [32].

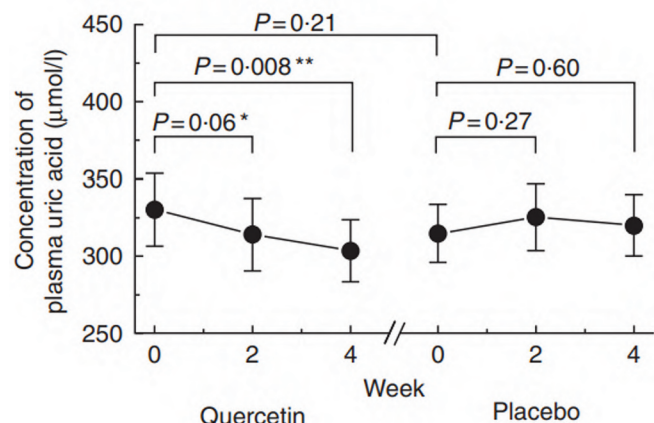


Рис. 6. Влияние кверцетина на уровень мочевой кислоты в плазме. * $p < 0,1$; ** $p < 0,05$ по сравнению с базовым значением. Взято из Y. Shi et al., 2016 [32]
Fig. 6. Effect of quercetin on plasma uric acid levels. * $p < 0,1$; ** $p < 0,05$ compared to baseline. Adapted from Y. Shi et al., 2016 [32]

Наиболее вероятным механизмом действия кверцетина является прямое ингибирование ксантиноксидазы, как было показано в исследованиях *in vitro*. Другим возможным механизмом является усиление почечной экскреции мочевой кислоты, путем усиления гломерулярной фильтрации. Также эффективность может быть обусловлена непрямым антиоксидантным эффектом, который уменьшает микрососудистую ишемию клубочков и приводит к локальному повышению кровотока, расширению афферентных артериол и конкурентной реабсорбции натрия и калия [33].

Фармакологический эффект кверцетина обусловлен значительным дозозависимым ингибирующим действием на отеки в экспериментальной модели подагрического артрита. Этот эффект коррелировал с ослаблением рекрутирования лейкоцитов в пораженные суставы, снижением уровней ИЛ-1 β , ФНО- α , NO, циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и простогландина 2 (ПГ2), а также со снижением уровней конечного продукта перекисного окисления липидов (МДА) и повышенной антиоксидантной активностью ферментов супероксиддисмутазы, каталазы и глутатион-пероксидазы (SOD, CAT и GSH-PX). Эти терапевтические преимущества были сопоставимы с теми, которые

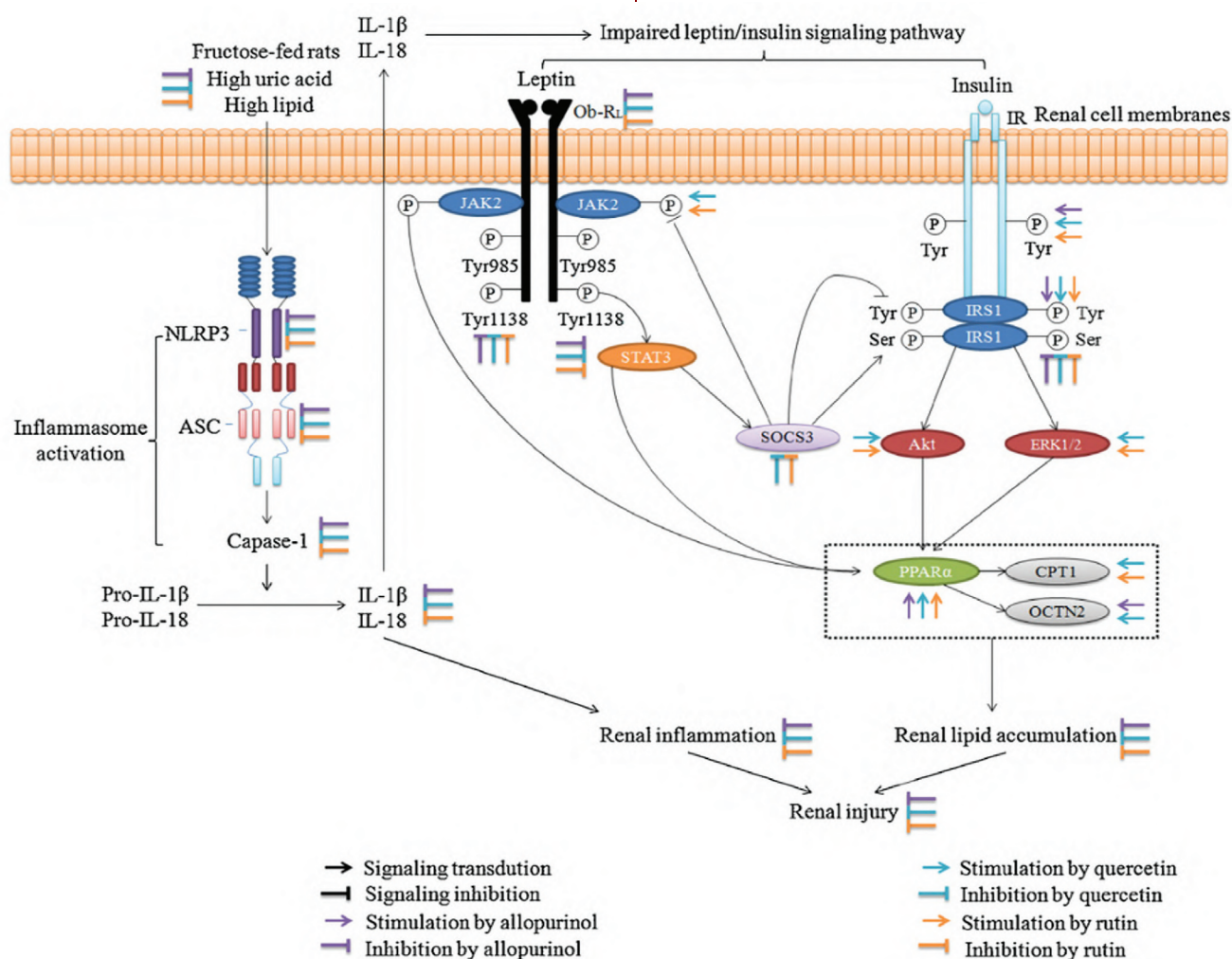


Рис. 7. Схематическое изображение механизма, с помощью которого аллопуринол и кверцетин предотвращают почечное воспаление и накопление липидов у лиц, получавших фруктозу. Взято из J. Huang et al. 2012 [33]
Fig. 7. Schematic representation of the mechanism by which allopurinol and quercetin prevent renal inflammation and lipid accumulation in persons receiving fructose. Adapted from J. Huang et al. 2012 [33]

достигаются при лечении лекарственным препаратом индометацином (рис. 7) [33].

Смилакс приречный (*Smilax riparia*, сассапариль)

Смилакс приречный – это многолетняя деревянистая лиана семейства Смиляковые или Сассапарилевые, распространена в субтропическом и тропическом климате. Произрастает на территории Китая, Северной Америки, островах Тихого океана, встречается в Европе и Африке. Корни Сассапарили содержат: стероидные сапонины, горечи, смолы, крахмал, слизь, аминокислоты, железо, кальций, калий, магний и эфирное масло.

В исследованиях было показано, что применение экстракта *S. riparia* в дозировках 500 и 2000 мг/кг вызывает достоверное дозозависимое снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, а также дозозависимое снижение экспрессии белка URAT1 в почечной ткани при гиперурикемии (рис. 8) [34].

Уровни белков URAT1, GLUT9 и organic anion transformer 1 (OAT1) связаны с выделением почечной

мочевой кислоты. Данные показали, что аллопуринол значительно снижал экспрессию mURAT1 и mGLUT9 в почках, а экспрессию mOAT1 в почках повышал у мышей с гиперурикемией по сравнению с модельной группой. Комбинированное введение аллопуринола и *S. riparia* подавляло и повышало экспрессию родственных белков у экспериментальных животных [35].

Кроме того, экстракт *S. riparia* способен усиливать активность других урикозурических средств, например, аллопуринола. При совместном применении аллопуринола и *S. riparia* отмечается синергизм в отношении снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, соответствующего повышению уровня мочевой кислоты в моче (рис. 9) [36].

Также экстракт *S. riparia* способствует улучшению функции почек повреждаемой при уратной нефропатии. Положительный эффект отражается в снижении уровня сывороточного азота мочевины (BUA) и повышении фракционной экскреции ура-

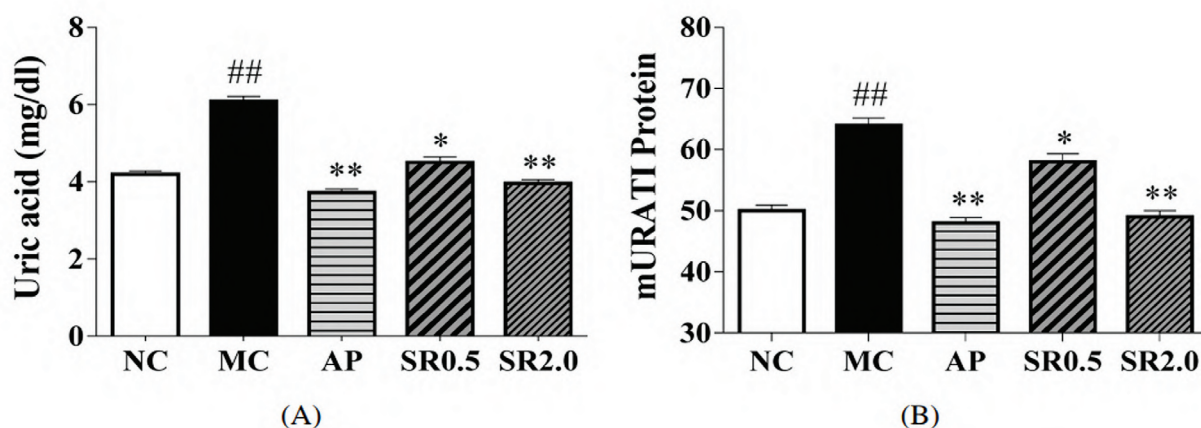


Рис. 8. Влияние общих сапонинов *S. riparia* (SR) у мышей с гиперурикемией. (A) SR снижает уровень мочевой кислоты в сыворотке. (B) SR уменьшает экспрессию почечного белка mURAT1. n ¼ 8 на группу. NC, нормальный контроль; MC, модельная группа с оксонатом калия; AP, аллопуринол (10 мг / кг); SR 0,5 или SR 2,0, SR 0,5 г / кг или SR 2,0 г / кг. ** p < 0:01 по сравнению с NC; * p < 0:05, ** p < 0:01 по сравнению с MC. Взято из: X. H. Wu, 2015 [35]
Fig. 8. Effect of total *S. riparia* (SR) saponins in hyperuricemic mice. (A) SR decreases serum uric acid levels. (B) SR decreases the expression of the renal protein mURAT1. n ¼ 8 per group. NC, normal control; MC, model group with potassium oxonate; AR, allopurinol (10 mg / kg); SR 0.5 or SR 2.0, SR 0.5 g / kg or SR 2.0 g / kg. ** p < 0:01 compared to NC; * p < 0:05, ** p < 0:01 compared to MS. Taken from: X. H. Wu, 2015 [35]

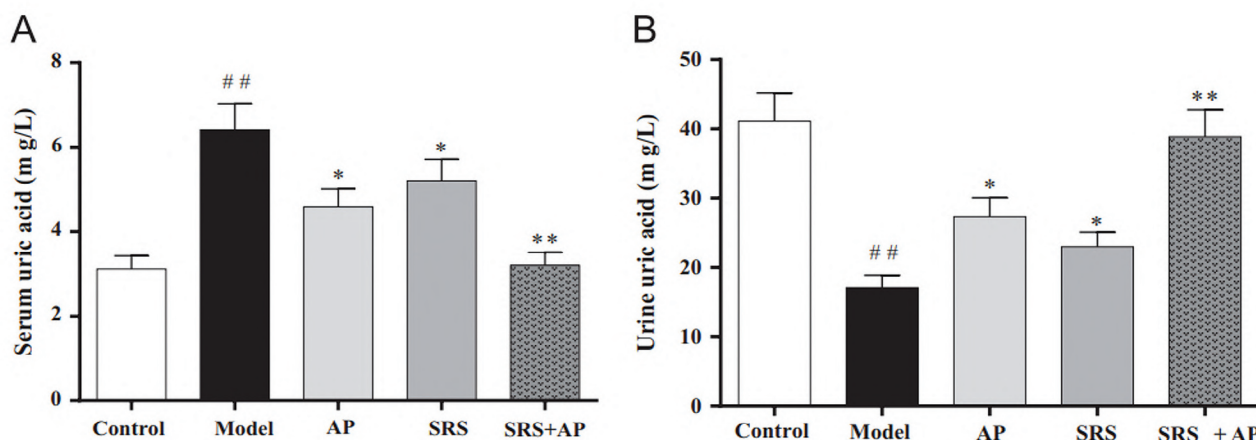


Рис. 9. Влияние аллопуринола, SRS (сапонины *Smilax riparia*) и их комбинации на уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (A) и в моче (B) у мышей с гиперурикемией. N=8 в каждой группе. Control — нормальный контроль; Model — модельная группа, индуцированная оксонатом калия; AP, аллопуринол (5 мг / кг); SRS (500 мг / кг); SRS+AP, SRS (500 мг / кг) плюс аллопуринол (5 мг / кг). ** p < 0,01 по сравнению с обычным контролем; * p < 0,05 и ** p < 0,01 по сравнению с модельной группой. Взято из: X.H. Wu, 2014 [36]
Fig. 9. Effect of allopurinol, SRS (*Smilax riparia* saponins) and their combination on serum (A) and urine (B) uric acid levels in hyperuricemic mice. N=8 in each group. Control — normal control; Model — potassium oxonate-induced model group; AR, allopurinol (5 mg / kg); SRS (500 mg / kg); SRS + AP, SRS (500 mg / kg) plus allopurinol (5 mg / kg). ** p < 0.01 compared to normal control; * p < 0.05 and ** p < 0.01 compared to the model group. Taken from: X.H. Wu, 2014 [36]

тов (FEUA). Чтобы изучить основные механизмы действия, оценили влияние соединения на активность КО. Комбинация аллопуринола и сапонины *Smilax riparia* (SRS) снижала уровень активности ксантиноксидазы (XOD) в сыворотке до уровня, даже ниже, чем в контрольной группе. Соответственно, комбинированное лечение также вызывало аналогичные изменения XOD в печени, что позволяет предположить, что эти изменения способствовали наблюдаемым эффектам при комбинированном лечении.

Этилацетатная фракция экстракта *S. riparia* не только снижает XOD, но также улучшает структуру и функцию почек, что подтверждается биохимическими и гистологическими данными. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови снижается на 16%, 30% и 39% при дозировках 125, 250 и 500 мг/кг соответственно. Уровень азота мочевины снижается на 20%, 27% и 28%. Фракционное выведение уратов из организма повышается на 30%, 64% и 91%, соответственно [35].

ВЫВОДЫ

Выраженные побочные эффекты существующих способов лечения и необходимость длительной терапии нарушений пуринового обмена обуславливает актуальность создания новых терапевтических комплексов, которые бы эффективно и безопасно снижали уровень мочевой кислоты и улучшали прогноз течения заболевания у пациентов. Эффективные комплексные препараты, содержащие высокоактивные экстракты и чистые субстанции, могут служить дополнением, а в ряде случаев и альтернативой стандартной терапии.

Сочетание взаимодополняющих компонентов: лютеолина, кверцетина, экстракта сассапарили, которое содержится в комплексе «Ураликс» от компании SH PHARMA (ЭСЭЙЧ ФАРМА) способствует снижению уровня мочевой кислоты в крови. Данный препарат создан специально для решения проблемы повышенного содержания мочевой кислоты и борьбы с уратными конкрементами в почках и мочевых путях. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2015(77):323-45. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021113-170343>.
- Mount DB. Asymptomatic hyperuricemia – UpToDate. URL: <https://www.uptodate.com/contents/asymptomatic-hyperuricemia>. [Electronic resource].
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum* 2011;63(10):3136-41. <https://doi.org/10.1002/art.30520>.
- Joosten LAB, Crijan TO, Bjornstad P, Johnson RJ. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16(2):75-86. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0334-3>.
- Kuo CE, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: Prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11(11):649-62. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.91>.
- Abhishek A, Roddy E, Doherty M. Gout – a guide for the general and acute physicians. *Clin Med (Lond)* 2017;17(1):54-59. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-1-54>.
- Capasso G, Jaeger P, Robertson WG, Unwin RJ. Uric acid and the kidney: urate transport, stone disease and progressive renal failure. *Curr Pharm Des* 2005;11(32):4153-9. <https://doi.org/10.2174/138161205774913219>.
- Doizi S, Rodgers K, Poindexter J, Sakhaee K, Maalouf NM. Assessment of urinary inhibitor or promoter activity in uric acid nephrolithiasis. *J Urol* 2016;95(6):1799-804. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.12.077>.
- Strohmaier WL, Wrobel BM, Schubert G. Overweight, insulin resistance and blood pressure (parameters of the metabolic syndrome) in uric acid urolithiasis. *Urol Res* 2012;40(2):171-5. <https://doi.org/10.1007/s00240-011-0403-9>.
- Dardamanis M. Pathomechanisms of nephrolithiasis. *Hippokratia* 2013;17(2):100-7.
- Ma Q, Fang L, Su R, Ma L, Xie G, Cheng Y. Uric acid stones, clinical manifestations and therapeutic considerations. *Postgrad Med J* 2018;94(1114):458-462. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2017-135332>.
- Pazos Pérez F. Uric acid renal lithiasis: New concepts. *Contrib Nephrol* 2018(192):116-124. <https://doi.org/10.1159/000484286>.
- Подгрическая нефропатия – причины, симптомы, лечение. URL: <https://rd2mgn74.ru/kosti-i-sustavy/podagrisheskaya-nefropatiya-prichiny-simptomy-i-lechenie.html> [Gouty nephropathy-causes, symptoms, treatment. cited 2021 Sep 18 Available from: <https://rd2mgn74.ru/kosti-i-sustavy/podagrisheskaya-nefropatiya-prichiny-simptomy-i-lechenie.html> (In Russian)].
- Riese RJ, Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis: Pathogenesis and treatment. *J Urol* 1992;148(3):765-71. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)36715-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)36715-0).
- Pais VM, Lowe G, Lallas CD, Preminger GM, Assimos DG. Xanthine urolithiasis. *Urology* 2006;67(5):1084.e9-11. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.10.057>.
- Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B, Pearle MS. Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. *Am J Med* 2003;115(1):26-32. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(03\)00201-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00201-8).
- ak CY, Poindexter JR, Peterson RD, Koska J, Sakhaee K. Biochemical distinction between hyperuricosuric calcium urolithiasis and gouty diathesis. *Urology* 2002;60(5):789-94. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)01908-8](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)01908-8).
- Cameron MA, Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis. *Urol Clin North Am* 2007;34(3):335-46. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2007.05.001>.
- Graff L. A Handbook of routine urinalysis. Philadelphia: J.B. Lippincott Company 1992. URL: books.club/readonline/?item=0397521111&lan=en.
- Kok DJ, Iestra JA, Doorenbos CJ, Papapoulos SE. The Effects of dietary excesses in animal protein and sodium on the composition and the crystallization kinetics of calcium oxalate monohydrate in urines of healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(4):861-7. <https://doi.org/10.1210/jcem-71-4-861>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

21. Siener R, Hesse A. The effect of a vegetarian and different omnivorous diets on urinary risk factors for uric acid stone formation. *Eur J Nutr* 2003;42(6):332-7. <https://doi.org/10.1007/s00394-003-0428-0>.
22. Аллопуринол (Allopurinolum)- описание вещества, инструкция, применение, противопоказания формула. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_298.htm [Allopurinol (Allopurinol) - description of the substance, instructions, application, contraindications and formula. cited 2021 Sep 18. Available from: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_298.htm (In Russian)].
23. Lupton GP, Odom RB. The allopurinol hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1979;1(4):365-74. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(79\)70031-4](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(79)70031-4).
24. Castrejon I, Toledano E, Rosario MP, Loza E, Pérez-Ruiz F, Carmona L. Safety of allopurinol compared with other urate-lowering drugs in patients with gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2015;35(7):1127-37. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3189-6>.
25. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018;378(13):1200-1210. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710895>.
26. Strilchuk L, Fogacci F, Cicero AF. Safety and tolerability of available urate-lowering drugs: a critical review. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18(4):261-271. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1594771>.
27. Dean L, Kane M. Rasburicase Therapy and G6PD and CYB5R Genotype. in: Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US);2012–2020 Sep 29.
28. Zhang HJ, Hu YJ, Xu P, Liang WQ, Zhou J, Liu PG, et al. Screening of potential xanthine oxidase inhibitors in Gnaphalium hypoleucum DC. by immobilized metal affinity chromatography and ultrafiltration-ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Molecules* 2016;21(9):1242. <https://doi.org/10.3390/molecules21091242>.
29. Nile SH, Keum YS, Nile AS, Jalde SS, Patel RV. Antioxidant, anti-inflammatory, and enzyme inhibitory activity of natural plant flavonoids and their synthesized derivatives. *J Biochem Mol Toxicol* 2018;32(1). <https://doi.org/10.1002/jbt.22002>.
30. Nessa F, Ismail Z, Mohamed N. Xanthine oxidase inhibitory activities of extracts and flavonoids of the leaves of Blumea balsamifera. *Pharm Biol* 2010;48(12):1405-12. <https://doi.org/10.3109/13880209.2010.487281>.
31. in Y, Liu PG, Liang WQ, Hu YJ, Xu P, Zhou J, et al. Luteolin-4'-O-glucoside and its aglycone, two major flavones of Gnaphalium affine D. Don, resist hyperuricemia and acute gouty arthritis activity in animal models. *Phytomedicine* 2018(41):54-61. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.02.002>.
32. Shi Y, Williamson G. Quercetin lowers plasma uric acid in pre-hyperuricemic males: A randomised, double-blinded, placebo-controlled, cross-over trial. *Br J Nutr* 2016;115(5):800-6. <https://doi.org/10.1017/S0007114515005310>.
33. Huang J, Zhu M, Tao Y, Wang S, Chen J, Sun W, Li S. Therapeutic properties of quercetin on monosodium urate crystal-induced inflammation in rat. *J Pharm Pharmacol* 2012 Aug;64(8):1119-27. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2012.01504.x>.
34. Wu XH, Yu CH, Zhang CF, Anderson S, Zhang YW. Smilax riparia reduces hyperuricemia in mice as a potential treatment of gout. *Am J Chin Med* 2014;42(1):257-9. <https://doi.org/10.1142/S0192415X14200018>.
35. Wu XH, Wang CZ, Wang SQ, Mi C, He Y, Zhang J, et al. Anti-hyperuricemia effects of allopurinol are improved by Smilax riparia, a traditional Chinese herbal medicine. *J Ethnopharmacol* 2015(162):362-8. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.01.012>.
36. Wu XH, Yu CH, Zhang CF, Anderson S, Zhang YW. Smilax riparia reduces hyperuricemia in mice as a potential treatment of gout. *Am J Chin Med* 2014;42(1):257-9. <https://doi.org/10.1142/S0192415X14200018>.
37. Chen L, Yin H, Lan Z, Ma S, Zhang C, Yang Z, et al. Anti-hyperuricemic and nephroprotective effects of Smilax China L. *J Ethnopharmacol* 2011;135(2):399-405. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.03.033>.

Сведения об авторах:

Руденко В.И. – д.м.н, профессор, заведующий отделением рентген-ударно-волновой дистанционной литотрипсии Институт урологии и репродуктивного здоровья человека. Клиника урологии им. Р.М. Фронштейна ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Москва, Россия; rudenko-vadim@rambler.ru, РИНЦ AuthorID 57064

Демидко Ю.Л. – д.м.н. врач-уролог Института урологии и репродуктивного здоровья человека, Клиника урологии им. Р.М. Фронштейна ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Москва, Россия; demidko1@mail.ru; РИНЦ AuthorID: 584862

Краев И.Г. – врач-уролог, ФГБУЗ МСЧ № 152 ФМБА России; Москва, Россия; i_kraev@list.ru

Вклад авторов:

Руденко В.И. – идея, разработка дизайна, научное редактирование, 35%
Демидко Ю.Л. – написание текста статьи, 35%
Краев И.Г. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, 30%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке SH PHARMA.

Статья поступила: 17.06.21

Результаты рецензирования: 17.07.21

Исправления получены: 26.07.21

Принята к публикации: 13.08.21

Information about authors:

Rudenko V.I. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of X-ray Shockwave Remote Lithotripsy, Institute of Urology and Human Reproductive Health. Clinic of urology named after R.M. Fronshtein of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Moscow, Russia; rudenko-vadim@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2081-8374>

Demidko Yu.L. – Dr. Sci., Urologist of the Institute of Urology and Human Reproductive Health. Clinic of urology named after R.M. Fronshtein of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Moscow, Russia; demidko1@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4231-5524>

Krayev I.G. – urologist, Medical hospital № 152 FMBA of Russia; Moscow, Russia; i_kraev@list.ru

Authors' contributions:

Rudenko V.I. – idea, design development, scientific editing, 35%
Demidko Yu.L. – writing the text of the article, 35%
Krayev I.G. – search and review of publications on the research topic, 30%

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

Financing. The research was supported by SH PHARMA.

Received: 17.06.21

Peer review: 17.07.21

Corrections received: 26.07.21

Accepted for publication: 13.08.21

ative disorder associated with EBV in a patient with rheumatoid arthritis. *Mod Rheum* 2008;315:315—18.

32. Balandraud N., Guis S., Meynard J.B. et al. Long-term treatment with methotrexate or TNF α inhibitors does not increase EBV load in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 57;762—7.

33. Torre-Cisneros J., Del Castillo M.,

Castor J.J. et al. Infliximab does not activate replication of lymphotropic herpesviruses in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Rheumatology(Oxford)* 2005;44:1132—5.

34. Okano M., Gross T.G. Advanced therapeutic and prophylactic strategies for EBV infection in immunocompromised patients. *Expert Rev Infect Ther* 2007;5:403—13.

35. Gilliland W.R., Tsokos G.C. Prophylactic

use of antibiotics and immunizations in patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2002;61:191—2.

36. Bauer H.W., Rahlfs V.W., Lauener P.A. et al. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E.coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blinded studies. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:451—6.

Фитопрепараты Пролит и Урисан в лечении больных подагрой

А.Е. Ильина, В.Г. Барскова

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Цель исследования — изучить безопасность и эффективность препаратов Урисан и Пролит у больных подагрой.

Материал и методы. В исследование включено 45 пациентов, которые удовлетворяли классификационным критериям подагры S.L. Wallace, находились в межприступном периоде и не получали антигиперурикемическую терапию. Средний возраст больных — $51,2 \pm 10,6$ года (от 30 до 68 лет), продолжительность болезни (медиана и интерквартильный размах) — 7,0 (6,0; 10,0) лет. 33% пациентов имели внутрикожные и подкожные тофусы, у 93% диагноз подтвержден обнаружением кристаллов моноурата натрия. Больные были разделены на 3 группы. Пациенты 1-й группы принимали Урисан по 2 капсулы 2 раза в день, 2-й группы — Пролит по 5 капсул 3 раза в день и 3-й группы — Урисан и Пролит в указанных дозах в течение 1 мес. До и после лечения выполняли биохимическое исследование крови: уровень мочевой кислоты (МК), креатинина, мочевины, АСТ, АЛТ, γ -ГТ, общеклинический анализ мочи и анализ суточной урикозурии. Исходно и через 1 мес лечения оценивали состояние больного (наличие артритов) и регистрировали побочные явления.

Результаты исследования. Во всех 3 группах переносимость препаратов была хорошей, побочных эффектов не выявлено. За время исследования не наблюдалось развития обострений заболевания. Показатели функции печени и почек за время лечения существенно не изменились. На фоне приема Урисана наблюдалось значительное увеличение pH мочи ($p=0,004$). У пациентов 3-й группы pH мочи также увеличился, но статистически незначимо ($p=0,09$), а у больных 2-й группы — снизился. Уровень МК в крови значительно снизился во всех группах.

Выводы. Урисан и Пролит оказывают антигиперурикемическое, противовоспалительное, камнерастворяющее действие и могут быть рекомендованы для комплексной терапии подагры.

Ключевые слова: подагра, мочевая кислота, гиперурикемия, Урисан, Пролит.

Контакты: Виктория Георгиевна Барскова barskova@irramn.ru

VALUE OF THE PHYTODRUGS PROLIT AND URISAN IN THE TREATMENT OF GOUTY PATIENTS

A.E. Ilyina, V.G. Barskova

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Objective: to study the safety and efficacy of Urisan and Prolit in patients with gout.

Subjects and methods. The study enrolled 45 patients who met the Wallace classification criteria for gout, were in the attack-free interval and received no antihyperuricemic therapy. The patients' mean age was 51.2 ± 10.6 years (range 30 to 68 years); the disease duration (median and interquartile range) was 7.0 (6.0; 10.0) years. Intradermal and subcutaneous tophi were present in 33% of the patients. The diagnosis was verified by the detection of sodium monourate crystals in 93%.

The patients were divided into 3 groups: 1) those who took Urisan as 2 capsules twice daily; 2) those who received Prolit as 5 capsules thrice daily; 3) those who used Urisan and Prolit in the above doses for a month. Blood biochemical tests for the levels of uric acid (UA), creatinine, urea, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and γ -glutamyl transpeptidase, general clinical urinalysis, and daily uricosuria analysis were carried out before and after therapy. Prior to and a month following therapy, the patient's status (the presence of arthritides) was assessed and adverse reactions were recorded.

Results. The drugs were well tolerated and no adverse reactions occurred in all the three groups. No disease exacerbations were seen during the study. The values of hepatic and renal functions substantially unchanged. Administration of Urisan resulted in a considerable increase in urine pH ($p=0.004$). Urine pH was also increased, but statistically insignificantly in Group 3 patients ($p=0.09$) and decreased in Group 2. Blood UA levels became lower in all the groups.

Conclusion. Urisan and Prolit have antihyperuricemic, anti-inflammatory, and litholytic effects and may be recommended for combined therapy of gout.

Key words: gout, uric acid, hyperuricemia, Urisan, Prolit.

Contact: Viktoria Georgiyevna Barskova barskova@irramn.ru

Подагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1, 2].

Поражение почек является одним из основных клинических проявлений подагры наряду с артритом. Функциональное состояние почек, основного органа выведения мочевой кислоты (МК), определяет тяжесть течения и прогноз заболевания. У больных подагрой в 1000 раз чаще, чем в популяции, развивается мочекаменная болезнь. При этом у 40% пациентов нефролитиаз предшествует началу клинических проявлений заболевания [3, 4]. У 80% пациентов камни состоят из МК, у 20% они имеют смешанный состав (оксалаты и фосфаты кальция с ядром из кристаллов МК). Ураты образуются в резко кислой моче при pH 5,0—5,8 [5]. Причиной повышенного камнеобразования является хроническая ГУ — фактор, лежащий в основе патогенеза подагры и уратного нефролитиаза. По данным ряда исследований, ГУ после исключения других факторов риска может приводить к повреждению почек, влияя на гломерулотубулярный аппарат, способствуя констрикции почечных сосудов и развитию артериальной гипертензии [6—10]. МК выводится почками, поэтому снижение их функции увеличивает напряженность ГУ и утяжеляет течение болезни. Кроме того, у больных подагрой кристаллы МК откладываются в интерстиции почек и пирамидках, развивается вялотекущее хроническое воспаление, что приводит к дальнейшему ухудшению почечной функции [11].

Известно, что подагра ассоциирована с большим количеством сопутствующих состояний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, ожирение, которые также негативно влияют на функцию почек. В условиях ГУ и гиперурикозурии значительно снижается кислотность мочи, что благоприятно для уратного камнеобразования.

В основе терапии подагры лежит достижение стойкой нормоурикемии (уровень МК в крови <360 мкмоль/л), при которой прекращается кристаллообразование [12]. Целью лечения уратного нефролитиаза является поддержание pH мочи в пределах 6,0—6,5, что достигается с помощью молочно-растительной диеты (способствует ощелачиванию мочи), использования щелочных минеральных вод и цитратных смесей [5, 13].

Таким образом, терапия подагры требует комплексного подхода и должна проводиться с учетом сопутствующих состояний. Арсенал антигиперурикемических лекарственных средств невелик. В нашей стране доступен только аллопуринол. Поэтому расширение круга таких препаратов является крайне важным и актуальным.

В настоящее время широко рассматривается возможность применения растительных препаратов в ком-

плексной терапии подагры, уролитиаза. Проведен ряд исследований, свидетельствующих об эффективности и безопасности использования при подагре растительного комплекса Урисан, в том числе длительных его курсов [14—20]. Имеются данные об успешном применении фитопрепарата Пролит в лечении и профилактике камнеобразования [5].

Урисан — растительный комплекс, в состав которого входят экстракты корневищ имбиря лекарственного, имбиря ароматного, куркумы длинной, альпинии лекарственной, листьев ортосифона тычинкового, травы хвоща полевого. Урисан способствует ощелачиванию мочи, увеличению почечной фильтрации, диуреза и выведения МК почками, оказывает выраженное спазмолитическое действие.

В НИИ ревматологии РАМН проведено несколько исследований эффективности и переносимости коротких и длительных курсов применения Урисана у больных подагрой [14, 18], в которых выявлено умеренное антигиперурикемическое и некоторое противовоспалительное действие растительного комплекса в сочетании с хорошей переносимостью и высокой приверженностью больных к лечению.

Растительный комплекс Пролит содержит экстракты листьев шелковочашечника курчавого (*Strobilanthes crispus*), папайи (*Carica papaya*), осота полевого (*Sonchus arvensis*), филлантуса нирури (*Phyllanthus urinaria*), плодов перца кубебы (*Piper cubeba*), корневищ императы цилиндрической (*Imperata cylindrica*), травы почечного чая (*Orthosiphon stamineus*). Листья шелковочашечника курчавого, почечного чая, филлантуса нирури и корневище императы цилиндрической оказывают мочегонное действие, листья осота полевого — противовоспалительный и диуретический эффект. Плоды и листья папайи улучшают пищеварение и пластические процессы. Плоды перца кубебы имеют антибактериальное и противовоспалительное свойства.

В ряде исследований, проведенных в различных клиниках России, показана эффективность и безопасность фитопрепарата Пролит у пациентов с уролитиазом [5]. Мочегонное действие проявлялось в исчезновении солей из осадка мочи, а противовоспалительные и пластические свойства — в исчезновении микрогематурии и

Таблица 1. Динамика показателей биохимического анализа крови у пациентов 1-й группы

Показатель	До лечения	После лечения	p
МК, мкмоль/л	553,4±126,0	470,8±66,2	0,03
Креатинин, мкмоль/л	98,6±7,9	102,8±25,9	0,37
Мочевина, ммоль/л	6,1±0,7	5,7±1,7	0,85
АЛТ, Ед/л	28,7±2,4	30,1±4,2	0,27
АСТ, Ед/л	27,0±1,2	27,3±8,9	0,85
γ-ГТ, Ед/л	52,6±27,7	46,0±22,6	0,48
Билирубин, мкмоль/л:			
общий	15,6±5,3	15,4±4,7	0,91
прямой	2,6±0,2	2,1±0,8	0,37

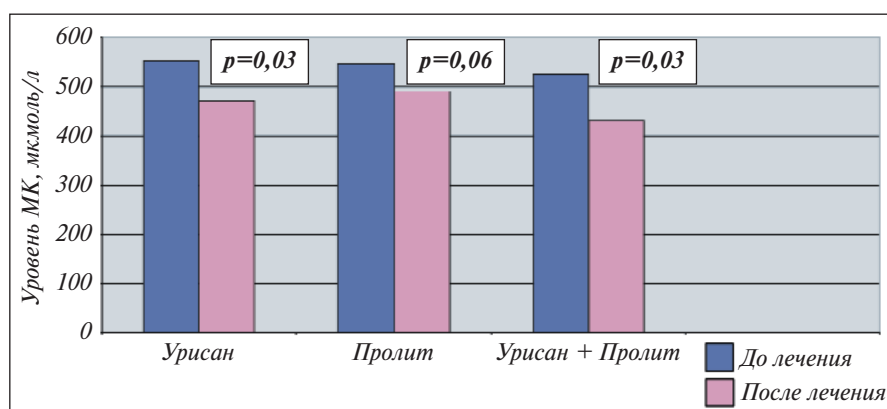
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Динамика показателей биохимического анализа крови у пациентов 2-й группы

Показатель	До лечения	После лечения	p
МК, мкмоль/л	545,7±68,9	489,5±87,6	0,06
Креатинин, мкмоль/л	93,8±9,3	95,6±7,5	0,56
Мочевина, ммоль/л	7,4±1,3	6,9±1,9	0,4
АЛТ, Ед/л	31,8±4,5	29,8±3,8	0,2
АСТ, Ед/л	28,5±3,9	30,4±5,9	0,3
γ-ГТ, Ед/л	51,9±14,6	49,3±18,9	0,67
Билирубин, мкмоль/л:			
общий	14,4±4,8	13,3±5,2	0,55
прямой	3,1±0,1	2,9±0,5	0,14

Таблица 3. Динамика показателей биохимического анализа крови у пациентов 3-й группы

Показатель	До лечения	После лечения	p
МК, мкмоль/л	525,9±128,6	432,4±105,9	0,03
Креатинин, мкмоль/л	94,8±26,5	99,7±35,7	0,67
Мочевина, ммоль/л	7,4±1,8	6,8±3,4	0,55
АЛТ, Ед/л	37,7±14,7	35,5±18,9	0,72
АСТ, Ед/л	28,3±10,5	26,1±8,2	0,52
γ-ГТ, Ед/л	49,9±25,7	46,0±18,9	0,64
Билирубин, мкмоль/л:			
общий	14,2±5,5	13,7±6,1	0,81
прямой	4,7±2,0	4,3±1,8	0,57



Динамика уровня МК сыворотки до и после лечения

конкрементов почек и мочеточников. Таким образом, Пролит продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость в лечении мочекаменной болезни, рекомендован как камнеизгоняющее, камнерастворяющее и противоспазматическое средство для больных уролитиазом.

Материал и методы. Для изучения безопасности, переносимости и эффективности фитопрепаратов Урисан и Пролит у больных подагрой в НИИ ревматологии РАМН проведено исследование, в котором участвовало 45 пациентов. Все больные удовлетворяли классификационным критериям подагры S.L. Wallace [21], находились в межприступном периоде и не получали антигиперурикемическую терапию. Средний возраст больных составил 51,2±10,6 года (от 30 до 68 лет), продолжительность болезни (медиана и интерквартильный размах) — 7,0 (6,0; 10,0) лет. 33% пациентов имели внутрикожные и подкожные тофусы. У 93% пациентов диагноз подтвержден обнаружением кристаллов моноурата натрия.

Больные были разделены на 3 группы. Пациенты 1-й группы принимали Урисан по 2 капсулы 2 раза в день, 2-й группы — Пролит по 5 капсул 3 раза в день и 3-й группы — Урисан и Пролит в указанных дозах в течение 1 мес. До и после лечения выполняли биохимическое исследование крови (уровень МК, креатинина, мочевины, АСТ, АЛТ, γ-ГТ), общеклинический анализ мочи и анализ суточной урикозурии. Исходно и через 1 мес лечения врач оценивал состояние больного (наличие артритов) и регистрировал побочные явления. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы STATISTICA 6.0 (Statsoft, США). Выполняли расчет описательных статистик; для оценки динамики показателей на фоне лечения применяли парный непараметрический метод анализа по Вилкоксоу. Результаты представлены в виде средней (M) и стандартного отклонения (SD). За статистически значимые принимали отличия при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования. Во всех 3 группах пациентов переносимость препаратов была хорошей, побочных эффектов не выявлено. Лишь у 2 больных, принимавших Урисан, отмечалась изжога. За время исследования не наблюдалось развития обострений заболевания. Показатели

лейкоцитурии. На фоне приема Пролита не менялись функциональное состояние почек и концентрация калия, натрия и общего кальция в сыворотке крови, отмечалось значимое уменьшение гиперкальциурии. Наблюдались снижение сывороточного уровня МК, уменьшение содержания в моче МК и оксалатов на фоне снижения pH. У большинства больных отмечалось отхождение

функции печени и почек существенно не изменились (табл. 1—3). На фоне приема Урисана наблюдалось значительное увеличение рН мочи: с $5,67 \pm 0,49$ до $6,38 \pm 0,73$ ($p=0,004$). У пациентов 3-й группы (Урисан + Пролит) рН мочи также увеличился — с $5,81 \pm 0,95$ до $6,31 \pm 0,58$, но статистически незначимо ($p=0,09$). В группе больных, принимавших Пролит, отмечалось снижение рН мочи. Уровень МК в крови значительно снизился у больных всех групп (см. рисунок).

Выводы. 1. Урисан и Пролит способствуют снижению уровня МК сыворотки крови и не вызывают обострения подагры. Могут быть рекомендованы пациентам со стихающим воспалением перед назначением аллопуринола или в дополнение к нему, что позволяет уменьшить дозу препарата и повысить его эффективность.

2. Урисан и Пролит могут применяться курсами при повышении уровня МК вследствие избыточного употребления мяса и алкоголя, сезонных колебаний, после физических нагрузок.

3. Урисан и Пролит могут быть рекомендованы пациентам с невысоким уровнем МК в крови.

4. Урисан и Пролит могут широко применяться при уролитиазе. Урисан способствует ощелачиванию мочи и не требует дополнительного назначения цитратных смесей. Пролит окисляет мочу и поэтому его лучше назначать вместе Урисаном и/или с цитратными смесями.

5. Урисан и Пролит, оказывающие антигиперурическое, противовоспалительное, камнерастворяющее действие, могут быть рекомендованы в составе комплексной терапии подагры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: национальное руководство. М., 2008.
2. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Науч-практич ревматол 2004;1:5—7.
3. Wyngaarden J.B., Kelley W.N. Gout and hyperuricemia. New York, 1976; 512 p.
4. Кудаева Ф.М., Гордеев А.В., Барскова В.Г. Скорость клубочковой фильтрации у больных подагрой и факторы, на нее влияющие. Совр ревматол 2007;1:43—6.
5. Борисов В.В., Дзеранов Н.К. Консервативная литокинетическая терапия камней почек и мочеочечников. М.: Оверлей, 2009.
6. Johnson R.J., Kang D.-N., Feig D. et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension 2003;41:1183—90.
7. Johnson R.J., Rodriguez-Iturbe B., Kang D.H. et al. A unifying pathway for essential hypertension. Am J Hypertens 2005;18:431—40.
8. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C. et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. Am J Physiol 2002;283:F1105—10.
9. Mazzali M., Kanellis J., Han L. et al. Hyperuricemia induces a primary arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. Am J Physiol 2002;282:F991—7.
10. Saito I., Saruta T., Kondon K. et al. Serum uric acid and the renin-angiotensin system in hypertension. J Am Geriatr Soc 1978;26:241—7.
11. Perez-Ruiz F., Calaborozo M., Herrero-Beites A.M. et al. Improvement of Renal Function in Patients with Chronic Gout after Proper Control of Hyperuricemia and Gouty Bouts. Nephron 2000;86:287—91.
12. Zhang W., Doherty M., Pascual E. et al. 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). Ann Rheum Dis 2006;65:1301—11.
13. Елисеев М.С., Барскова В.Г. Применение цитратной смеси Блемарен у больных подагрой с нефролитиазом. Совр ревматол 2008;3:35—40.
14. Ильина А.Е., Барскова В.Г. Применение урисана при подагре. Совр ревматол 2007;1:81—3.
15. Ильина А.Е., Барскова В.Г. Значение диеты и биологически активных добавок к пище при подагре. Совр ревматол 2008;4:58—63.
16. Ильина А.Е., Барскова В.Г. Как оптимизировать лечение больных подагрой с хроническим артритом. В фокусе — Урисан. Совр ревматол 2009;1:49—50.
17. Князева Л.А., Горяинов И.И., Масалова Е.А. и др. Использование Урисана у больных подагрой. Совр ревматол 2010;1:39—40.
18. Ильина А.Е., Барскова В.Г. Опыт длительного применения Урисана у больных подагрой. Совр ревматол 2009;2:53—5.
19. Мясоедова С.Е., Кожевникова Е.А. Новые возможности коррекции гиперурикемии при подагре. Совр ревматол 2009;2:37—39.
20. Польская И.И., Марусенко И.М. Расщепительный комплекс Урисан Р в помощь врачу, лечащему больного с подагрой. Совр ревматол 2009;3:66—7.
21. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthr Rheum 1977;20:895—900.

Как оптимизировать лечение больных подагрой с хроническим артритом. В фокусе – Урисан

А.Е. Ильина, В.Г. Барскова

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Изложены особенности клиники и диагностики хронического подагрического артрита. Описаны сложности лечения хронической подагры, когда приходится сталкиваться с так называемым порочным кругом, чему способствует присутствующая у большинства пациентов сопутствующая патология. Предложен выход из этой сложной клинической ситуации с помощью растительного комплекса Урисан, обладающего антигиперурикемическими и противовоспалительными свойствами.

How to optimize treatment in patients with gout and chronic arthritis Urisan is in focus

A.E. Ilyina, V.G. Barskova

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper outlines the specific features of the clinical picture and diagnosis of chronic gouty arthritis. It describes difficulties in treating chronic gout when one has to face the so-called vicious circle, to which is contributed by comorbidity that is present in most patients. A way out of this clinical difficulty is proposed to use the herbal complex Urisan that has antihyperuricemic and inflammatory properties.

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1, 2].

Особенности течения подагры таковы, что поначалу она протекает «доброкачественно», с редкими вспышками артрита, легко купируемыми противовоспалительными средствами. Однако неконтролируемая гиперурикемия, лежащая в основе болезни, приводит к постепенному прогрессированию заболевания, развитию хронического артрита, формированию тофусов, поражению почек. Этому способствуют поздняя обращаемость больных к врачу, так как в межприступный период пациент чувствует себя здоровым; низкая приверженность больных лечению аллопурином, особенно в межприступный период, когда отсутствуют проявления болезни и пациенты самостоятельно прекращают прием препарата. Кроме того, к сожалению, достаточно часто имеют место ошибки в диагностике подагры: диагноз ставится только через несколько лет после развития первого приступа артрита.

Хроническая подагра характеризуется тяжелым поражением суставов в виде олиго- или полиартрита, который может длиться годами при отсутствии адекватной терапии и сопровождаться развитием тофусов различных локализаций. Прежде всего, это легко распознаваемые подкожные тофусы – внутрикостные, определяемые при рентгенологическом исследовании суставов, а также внутрисуставные, выявляемые при УЗИ.

У абсолютного большинства больных хронической подагрой независимо от возраста имеется сопутствующая патология, в частности, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, ИБС, хроническая почечная, хроническая сердечная недостаточность. Сопутствующие болезни, способствуя стойкой гиперурикемии, значительно ухудшают течение подагры и усложняют лечение.

В терапии хронического артрита используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а при

их неэффективности – глюкокортикоиды (ГК). Назначение ГК требует тщательного наблюдения за больным, прежде всего, за состоянием сердечно-сосудистой системы и должно сочетаться с антигиперурикемической терапией [3].

Лечение больного с хронической подагрой – непростая задача, так как непременно приходится сталкиваться с так называемым порочным кругом. Наличие хронического артрита заставляет, прежде всего, добиваться его купирования, но в условиях стойкой гиперурикемии достигнуть этого сложно. Назначение же аллопуринола в этот период может приводить к обострениям даже на фоне противовоспалительной терапии. Кроме того, длительные курсы противовоспалительной терапии как НПВП, так и ГК могут приводить к ухудшению течения сопутствующих заболеваний. Не говоря уже о том, что при длительном приеме противовоспалительных препаратов увеличивается количество нежелательных явлений. Каков же выход из этой сложной клинической ситуации?

Недавно в ГУ Институт ревматологии РАМН было проведено изучение эффективности и переносимости растительного комплекса Урисан, в состав которого входят экстракты корневищ имбиря лекарственного, имбиря ароматного, куркумы длинной, альпинии лекарственной, листьев ортосифона тычинкового, травы хвоща полевого [4]. Урисан способствует ошелачиванию мочи, увеличению почечной фильтрации, диуреза и выведения мочевой кислоты почками, имеет выраженные спазмолитические свойства. Экстракты имбиря, куркумы и альпинии обладают противовоспалительной активностью. По данным ряда исследований, имбирь оказывает противовоспалительное действие путем ингибирования ФНО α и ЦОГ 2 в исследованиях *in vitro* на культуре человеческих синовиоцитов [5–8]. Показана способность экстракта имбиря подавлять симптомы воспаления у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом [9, 10]. Описаны противовоспалительные эффекты куркумы длинной [11, 12]. Противовоспалительная активность изучена также у альпинии лекарственной и хвоща полевого [13, 14].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

В исследовании участвовали 30 больных, находившихся в межприступном периоде заболевания, которые принимали Урисан в течение 1 мес. В результате уровень мочевой кислоты в сыворотке крови снизился в среднем на 15%, значительно возросла урикозурия. Больные охотно принимали средство, основанное на растительных компонентах. За время исследования побочных эффектов не зарегистрировано, отмечалась хорошая переносимость препарата [4].

Отмечено, что у пациентов на фоне приема Урисана в отличие от аллопуринола не возникало обострение артрита. Возможно, это связано с описанным выше противовоспалительным эффектом растительного комплекса. Именно благодаря противовоспалительной активности некоторые компоненты, входящие в состав Урисана, в частности имбирь, применялись в лечении больных ОА и РА [9, 10]. Сочетание уратснижающего и противовоспалительного эффектов Урисана представляется крайне важным, поскольку, вероятно, может позволить прервать так называемый порочный круг, с которым приходится сталкиваться при лечении хронического подагрического артрита и избежать обострения, характерного для начала терапии аллопуринолом. Кроме того, благодаря антигиперурикемическому действию Урисана начинается процесс снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, столь необходимый для прерывания хронического артрита.

Особенно большое значение указанные свойства приобретают в тех клинических ситуациях, когда приходится

применять ГК из-за неэффективности НПВП или из-за наличия противопоказаний к их назначению. Нами было проведено рандомизированное слепое контролируемое исследование, в котором применяли короткие курсы ГК при хроническом подагрическом артрите [15, 16]. Купирование артрита достигнуто у половины больных, у остальных пациентов развился синдром рикошета (повторное обострение воспалительных явлений в суставах), который потребовал повторного введения ГК. В этих условиях начать терапию аллопуринолом крайне сложно. Поэтому мы используем следующий подход: сразу после введения ГК на несколько недель назначаем Урисан, оказывающий противовоспалительное и уратснижающее действие, а затем на фоне приема Урисана приступаем к титрованию дозы аллопуринола (с 50 мг через день в течение 10 дней, далее повышаем дозу на 50 мг каждую неделю) до достижения целевого уровня мочевой кислоты < 360 мкмоль/л.

Использование такой схемы, по нашему мнению, позволяет избежать обострения артрита и быстрее достигнуть нормоурикемии, а значит, и прервать порочный круг в лечении хронического подагрического артрита. Следует отметить, что доказательных исследований мы не проводили и данное сообщение может рассматриваться как экспертное мнение.

Таким образом, растительный комплекс Урисан, обладающий антигиперурикемическими и противовоспалительными свойствами, с успехом может быть использован в комплексной терапии больных подагрой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: национальное руководство. М., 2008.
2. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Науч-практич ревматол 2004;1:5–7.
3. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2006; 65:1312–24.
4. Ильина А.Е., Барскова В.Г. Применение урисана при подагре. Совр. ревматол 2008;1: 81–3.
5. White B. Ginger: An Overview. Am Fam Physician 2007; 75:1689–91.
6. Der Marderosian A., Beutler J.A. The Review of Natural Products. St. Louis, Mo.: Wolters Kluwer, 2006.
7. Frondoza C.G., Sohrabi A., Polotsky A. et al. An in vitro screening assay for inhibitors of proinflammatory mediators in herbal extracts using human synovocyte cultures. In Vitro Cell Dev Biol Anim 2004; 40:95–101.
8. Hoffman T. Ginger: an ancient remedy and modern miracle drug. Hawaii Med J 2007;66(12):326–7.
9. Bliddal H., Rosetzsky A., Schlichting P. et al. A randomized, placebo-controlled, cross-over study of ginger extracts and ibuprofen in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2000;8:9–12.
10. Srivastava K.C., Mustafa T. Ginger (Zingiber officinale) in rheumatism and musculoskeletal disorders. Med Hypotheses 1992;39:342–8.
11. Hatcher H., Planalp R., Cho J. et al. Curcumin: From ancient medicine to current clinical trials. Cell Mol Life Sci 2008;Mar 7(in print).
12. Biswas S.K., McClure D., Jimenez L.A., et al. Curcumin induces glutathione biosynthesis and inhibits NF-kappaB activation and interleukin-8 release in alveolar epithelial cells: mechanism of free radical scavenging activity. Antioxid Redox Signal 2005;7(1–2):32–41.
13. Yadav P.N., Liu Z., Rafi M.M. A diarylheptanoid from lesser galangal (Alpinia officinarum) inhibits proinflammatory mediators via inhibition of mitogen-activated protein kinase, p44/42, and transcription factor nuclear factor-kappa B. J Pharmacol Exp Ther 2003;305(3):925–31.
14. Do Monte F.H., dos Santos J.G. Jr., Russi M. et al. Antinociceptive and anti-inflammatory properties of the hydroalcoholic extract of stems from Equisetum arvense L. in mice. Pharmacol Res 2004;49(3):239–43.
15. Федорова А.А., Барскова В.Г., Якунина И.А. и др. Применение короткого курса глюкокортикоидной терапии у больных затяжным и хроническим подагрическим артритом. Часть I — предикторы различной эффективности глюкокортикоидов. Науч-практич ревматол 2008;3:62–7.
16. Федорова А.А., Барскова В.Г., Якунина И.А. и др. Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных с затяжным и хроническим подагрическим артритом. Часть II — сравнение эффективности различных лекарственных форм. Науч-практич ревматол 2008;5:72–5.

Растительный комплекс Урисан — в помощь врачу, лечащему больного с подагрой

И.И. Польская, И.М. Марусенко

Петрозаводский университет, кафедра госпитальной терапии

Представлены данные открытого исследования эффективности и безопасности растительного препарата Урисан при подагре. Показано снижение сывороточного уровня мочевой кислоты на фоне терапии Урисаном при хорошей переносимости и высокой приверженности лечению.

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

Контакты: Ирина Михайловна Марусенко feva@karelia.ru

THE HERBAL COMPLEX URISAN IS THE HELP TO A PHYSICIAN TREATING A PATIENT WITH GOUT

I.I. Polskaya, I.M. Marusenko I.M.

Department of Hospital Therapy, Petrozavodsk University

The paper gives the data of an open-labeled study of the efficacy and safety of the herbal preparation Urisan in gout. There is a decrease in the serum level of uric acid during Urisan therapy that has shown a good tolerability and a high adherence.

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

Contact: Irina Mikhailovna Marusenko feva@karelia.ru

Подагра — системное заболевание, при котором в различных тканях откладываются кристаллы моноурата натрия и у лиц с гиперурикемией развивается воспаление, обусловленное внешнесредовыми и/или генетическими факторами. [1, 2]. По экспертным оценкам, распространенность подагры колеблется от 1 до 3%. Современные эпидемиологические данные свидетельствуют об истинном увеличении распространенности болезни [3]. В ряде работ показано, что заболеваемость подагрой за последние 10—20 лет удвоилась [3, 4].

В основе прогрессирования подагры лежит неконтролируемая гиперурикемия. Ранее гиперурикемией считали уровень мочевой кислоты (МК) > 420 мкмоль/л, однако Европейская лига по борьбе с ревматизмом рекомендует считать гиперурикемией уровень МК > 360 мкмоль/л (6 мг/дл), что основано на результатах исследований, продемонстрировавших 4-кратное повышение риска развития подагры у мужчин и 17-кратное — у женщин при превышении указанного уровня МК в сыворотке [5].

Хорошо известно, насколько важно строгое соблюдение диеты для профилактики обострений подагры. Также следует обращать внимание на сбалансированность питания, а не только на изолированное ограничение потребления пуринов. Соблюдение диеты с низким содержанием пуринов — весьма серьезная проблема при ведении пациента, страдающего подагрой. Однако сегодня у врача появилась возможность использовать растительный комплекс Урисан, недавно появившийся на российском рынке и рекомендованный для применения у пациентов с подагрой. В состав препарата входят: экстракты корневищ имбиря лекарственного (*Zingiber officinale* Rose), корневищ альпинии лекарственной (*Alpinia officinarum*), листьев ортосифона тычинок-

вого (*Orthosiphon stamineus* Benth.), корневищ имбиря ароматного (*Zingiber aromaticum*), травы хвоща полевого (*Equisetum arvense* L.), корневищ куркумы длинной (*Curcuma longa* L.). Все эти лекарственные травы относятся к семейству имбирных [6, 7].

Медицинское применение корня имбиря известно с VII века, в качестве лекарства употреблял имбирь Генрих VIII. Спустя 150 лет ботаник Кулпепер писал: «Имбирь способствует пищеварению, согревает желудок, проясняет зрение, он полезен для стариков — прогревает суставы и, следовательно, спасает от подагры».

Клиническое исследование препарата Урисан начато в НИИ ревматологии РАМН [6—8]. Интерес к этому растительному комплексу связан с его свойствами: ощелачивание мочи, увеличение почечной фильтрации, диуреза и выведения МК почками [7, 8]. Описаны противовоспалительные свойства куркумы длинной [9, 10], альпинии лекарственной и хвоща полевого [11, 12].

В рамках российского многоцентрового исследования мы проводили оценку безопасности, переносимости и эффективности растительного комплекса Урисан у пациентов с подагрой. Препарат назначали по 2 капсулы (по 550 мг) 2 раза в день в течение 1 мес.

В исследование включали мужчин с достоверным диагнозом подагры по критериям АСР, в межприступный период. Критериями исключения служили: клинически значимые нарушения ритма сердца, острый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, развившиеся за 6 мес до начала исследования, клинически значимая дисфункция печени и почек, инсулинозависимый сахарный диабет, выраженная анемия (уровень гемоглобина < 100 г/л), злокачественные ново-

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

образования, заболевания щитовидной железы, аллергические реакции в анамнезе, а также терапия аллопуринолом.

Сопутствующая терапия артериальной гипертензии (АГ), сахароснижающая терапия сохранялись в полном объеме в течение всего исследования.

Обследованы 5 мужчин в возрасте от 21 года до 56 лет (средний возраст — 41, 8 года). Длительность болезни на момент обращения составляла от 1 года до 5 лет (в среднем — 3,1 года). Общее количество пораженных суставов колебалось от 3 до 10 (в среднем — 4,6 сустава). У 2 пациентов констатирована тофусная подагра, у 3 — бестофусная, при этом у пациентов с хронической тофусной подагрой выявлялось более 2 тофусов. Все включенные в исследование больные подагрой находились в межприступном периоде.

Частота рецидивов острого подагрического артрита за последний год составила от 2 до 10 (в среднем — 4,2), причем последнее обострение у большинства пациентов длилось более 2 нед (1—6 нед). У всех пациентов констатирован метаболический синдром (МС). Клинически МС диагностировали на основании критериев Международной федерации диабета (2005 г.): окружность талии > 94 см для мужчин и > 80 см для женщин европеоидной расы рассматривается как главный компонент МС. К остальным критериям относятся: гипергликемия > 5,6 ммоль/л, гипертриглицеридемия > 1,7 ммоль/л, низкий уровень ХС ЛПВП (< 1 ммоль/л для мужчин и 1,2 ммоль/л для женщин), АГ (АД > 130/85 мм рт. ст.). У всех обследованных индекс «объем талии/объем бедер» и индекс массы тела (ИМТ) значительно превышали норму, у 1 из 5 больных диагностировано алиментарное ожирение III степени. У всех больных уровень гликемии натощак был нормальный, однако отмечено значимое увеличение уровня триглицеридов (в среднем до 2,38 ммоль/л), а также повышение уровня общего холестерина (в среднем до 5,97 ммоль/л).

Сывороточный уровень МК при первом визите составил в среднем 568 мкмоль/л. Оценивали также суточную экскрецию МК, которая соответствовала в среднем 4765,6 ммоль/л в сутки. Никто из пациентов ранее не получал гипурикемическую терапию.

Всем больным назначали Урисан по 2 капсулы 2 раза в день в течение 30 дней. Все больные прошли полный курс лечения, ни один из них самостоятельно не прекратил прием Урисана.

Во время второго визита (после окончания приема препарата) была проведена динамическая оценка показателей МК, липидного обмена, общеклинических параметров, соматического статуса, а также безопасности препарата.

Все пациенты отметили хорошую переносимость Урисана и отсутствие побочных эффектов терапии. Приверженность лечению была высокой, несмотря на необходимость ежедневного приема 4 капсул. При этом 2 пациента указали на некоторое неудобство приема капсул из-за их большого размера. По данным динамического анализа биохимических показателей крови ни у одного из больных не выявлено увеличения уровня трансаминаз, креатинина и γ -глутаминтрансферазы. На фоне приема Урисана содержание МК снизилось в среднем на 117 мкмоль/л (20,5%). При этом уровень экскреции МК с мочой снизился в среднем на 1,8% (96,3 ммоль/л в сутки). Развития острой атаки артрита на фоне приема Урисана не отмечено ни у одного пациента.

Выводы:

1. Урисан в дозе 2 капсулы 2 раза в сутки в течение 30 дней снижает сывороточный уровень МК в среднем на 20,5%.

2. Препарат не оказывает влияния на содержание трансаминаз и креатинина.

3. На фоне лечения Урисаном не отмечено обострений подагры.

4. Переносимость препарата оценивается пациентами как хорошая, приверженность лечению высокая.

Таким образом, наш небольшой опыт работы с препаратом Урисан позволяет констатировать его положительное влияние на сывороточный уровень МК, а также хорошую переносимость и довольно высокую приверженность лечению у обследованных. Растительный комплекс Урисан можно рекомендовать как дополнительное средство профилактики обострений подагры, особенно у пациентов, не выполняющих рекомендации врача относительно постоянной терапии аллопуринолом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: национальное руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008.
2. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Науч-практич ревматол 2004;1:5—7.
3. Arromdee E., Michet C.J., Crowson C.S. et al. Epidemiology of gout: is the incidence rising? J Rheumatol 2002;29:2403—6.
4. Wallace K.L., Riedel A.A., Joseph-Ridge N. et al. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. J Rheumatol 2004;31:1582—7.
5. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2006;65:1312—24.
6. Ильина А.Е., Барскова В.Г. Применение урисана при подагре. Совр ревматол 2008;1:81—3.
7. Ильина А.Е., Барскова В.Г. Значение диеты и биологически активных добавок к пище при подагре. Совр ревматол 2008;4:58—63.
8. Ильина А.Е., Барскова В.Г. Как оптимизировать лечение больных подагрой с хроническим артритом. В фокусе — Урисан. Совр ревматол 2009;1:49—50.
9. Hatcher H., Planalp R., Cho J. et al. Curcumin: From ancient medicine to current clinical trials. Cell Mol Life Sci 2008; Mar 7 (in print).
10. Biswas S.K., McClure D., Jimenez L.A. et al. Curcumin induces glutathione biosynthesis and inhibits NF-kappa B activation and interleukin-8 release in alveolar epithelial cells: mechanism of free radical scavenging activity. Antioxid Redox Signal 2005;7 (1—2):32—41.
11. Yadav P.N., Liu Z., Rafi M.M. A diarylheptanoid from lesser galangal (*Alpinia officinarum*) inhibits proinflammatory mediators via inhibition of mitogen-activated protein kinase, p44/42, and transcription factor nuclear factor-kappa B. J Pharmacol Exp Ther 2003;305(3):925—31.
12. Do Monte F.H., dos Santos J.G.Jr., :Russi M. et al. Antinociceptive and anti-inflammatory properties of the hydroalcoholic extract of stem from *Equisetum arvense* L. in mice. Pharmacol Res 2004;49(3):239—43.

Эффективность и безопасность растительного препарата Соверен® у пациентов с гиперурикемией

М.А. Громова✉, В.В. Цурко

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Научно-клинический интерес к фармацевтике в области применения природного сырья из представителей флоры сохраняется во всем мире. В настоящее время фитотерапия с успехом применяется как при лечении гиперурикемии (ГУ), так и подагры.

Цель. Оценить эффективность и безопасность растительного препарата Соверен® в профилактике и лечении ГУ.

Материалы и методы. В исследование включены 80 пациентов, которые разделены на 2 группы: 1-ю группу составили пациенты с диагнозом – артрит с ГУ (n=40), 2-ю группу – больные подагрой (n=40). Натуральный комплекс природного происхождения Соверен® назначали по стандартной схеме на фоне строгого соблюдения диетических рекомендаций. Больные подагрой также получали уратснижающую терапию. Клиническую эффективность и безопасность лечения оценивали через 6 и 12 нед по динамике лабораторных показателей крови и мочи, опроснику качества жизни EuroQoL-5D, оценке состояния здоровья больным и удовлетворенности пациента лечением.

Результаты. Исследование показало, что применение растительного комплекса Соверен® у пациентов с ГУ (1-я группа) не оказывает отрицательного действия на функциональное состояние печени и почек. Препарат достоверно снижает сыровоточную мочевую кислоту в 1,5 раза, креатинин – в 1,11 раза и мочевины – в 1,3 раза. Во 2-й группе добавление комплекса Соверен® позволило достичь целевого значения уровня сыровоточной мочевой кислоты. У пациентов обеих групп в течение 3 мес уровень общего белка в моче снизился в 3 раза, отмечено уменьшение степени лейкоцитурии. На фоне приема препарата в обеих группах в пределах нормы повышается относительная плотность мочи, а также выявлено незначительное подкисление мочи, как и увеличение экскреции с мочой кетонов. Большинство пациентов положительно оценили результат лечения.

Заключение. Полученные нами данные подтверждают хороший лечебный эффект и безопасность растительного комплекса Соверен® у пациентов с ГУ. С внедрением в практику препарата Соверен® у врачей появится новый эффективный инструмент для контроля за течением ГУ.

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, Соверен®, эффективность, безопасность

Для цитирования: Громова М.А., Цурко В.В. Эффективность и безопасность растительного препарата Соверен® у пациентов с гиперурикемией. Consilium Medicum. 2023;25(1):7–14. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202134

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Effectiveness and safety of the herbal preparation Soveren® in patients with hyperuricemia

Margarita A. Gromova✉, Vladimir V. Tsurko

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Background. Despite advances in the field of synthetic pharmaceuticals, interest in the use of natural raw materials from representatives of the flora persists throughout the world. Currently, herbal medicine is successfully used in the treatment of both hyperuricemia (HU) and gout.

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of the herbal preparation Soveren® in the prevention and treatment of HU.

Materials and methods. The study included 80 patients who were divided into 2 groups: group 1 consisted of patients diagnosed with arthritis with HU (n=40), group 2 – patients with gout (n=40). The natural complex of natural origin Soveren® was prescribed according to the standard scheme against the background of dietary recommendations. Patients with gout also received urate-lowering therapy. Clinical efficacy and safety of treatment were assessed after 6 and 12 weeks according to the dynamics of laboratory parameters of blood and urine, the EuroQoL-5D quality of life questionnaire, assessment of the health status of patients, assessment of patient satisfaction with treatment.

Results. The use of the plant complex Soveren® in patients with HU does not have a negative effect on the functional state of the liver and kidneys. The drug has a significant positive effect on blood levels, reducing uric acid by 1.5 times, creatinine by 1.11 times, and urea by 1.3 times. In group 2, the addition of the Soveren® complex made it possible to achieve the target value of uric acid. In addition, in patients of both groups, within 3 months, the level of total protein in the urine decreased by 3 times, a decrease in the degree of leukocyturia was noted. Against the background of taking the drug in both groups, the relative density of urine increases within the normal range, and a slight acidification of urine was revealed, as well as an increase in urinary excretion of ketones. Most patients positively assessed the result of treatment.

Conclusion. Our data confirm the good therapeutic effect and safety of the herbal complex Soveren® in patients with HU. With the introduction of the Soveren® drug into practice, doctors will have a new effective tool for monitoring the course of HU.

Keywords: hyperuricemia, gout, Soveren, efficacy, safety

For citation: Gromova MA, Tsurko VV. Effectiveness and safety of the herbal preparation Soveren® in patients with hyperuricemia. Consilium Medicum. 2023;25(1):7–14. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202134

Информация об авторах / Information about the authors

✉Громова Маргарита Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: margarita-gromov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3757-058X

Цурко Владимир Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vvtsturko@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8040-3704

✉Margarita A. Gromova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: margarita-gromov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3757-058X

Vladimir V. Tsurko – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vvtsturko@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8040-3704

Актуальность

Гиперурикемия (ГУ) – патологическое состояние, характеризующееся повышенным уровнем мочевой кислоты в крови более 360 мкмоль/л [1]. Хотя ГУ является признаком подагры, высокий уровень мочевой кислоты не обязательно означает, что у человека развивается подагра [2]. В соответствии с критериями, одобренными в 2015 г. Американской коллегией ревматологов и Европейской антиревматической лигой, сумма баллов от 0 до 7 рассматривается как артрит с ГУ; а при сумме баллов от 8 до 23 устанавливается диагноз подагры [3]. Необходимо подчеркнуть, что ГУ является медленно прогрессирующим и длительно текущим лабораторным синдромом. Ведение таких пациентов – процесс клинически сложный из-за недостаточного понимания этиологии и патогенеза данного состояния.

Для лечения хронических заболеваний с успехом используется накопленный народом многовековой опыт применения природного сырья – традиционная медицина, важным направлением которой является фитотерапия – один из наиболее древних методов терапии лекарственными растениями и комплексными препаратами, изготовленными из них [4, 5]. В настоящее время фитотерапия с успехом применяется при лечении как ГУ, так и подагры [6–9]. Отличительным свойством препаратов из представителей флоры является безопасность их применения. Нежелательные реакции крайне редки и в большинстве случаев связаны с индивидуальной непереносимостью компонентов растений [10, 11].

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке появился натуральный комплекс природного происхождения – препарат Соверен®. Растения и биологически активные вещества, входящие в состав данного препарата, представляют собой уникальный сложный комплекс. Кремниевая кислота, содержащаяся в стеблях хвоща полевого, препятствует кристаллизации солей мочевой кислоты. Флавоноиды и кумарины торичника красного, листьев болдо пемуса и розмарина аптечного, цветков опунции и железницы узколистной полностью или частично растворяют оксалат кальция, фосфат кальция, ураты и другие составляющие почечных камней. Экстракт корневищ свиного пальчатого обладает мочегонным действием. Фенилпропаноиды, входящие в состав листьев Melissa лекарственной, обладают иммуномодулирующим и противобактериальными свойствами* [12]. В настоящей статье представлен опыт применения биологически активной добавки Соверен® у пациентов с ГУ.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности растительного препарата Соверен® в профилактике и лечении ГУ.

Материалы и методы

Данное клиническое исследование является проспективным сравнительным когортным. В исследование включены 80 пациентов (70% – мужчины) в возрасте 20–89 лет (средний возраст – 58,6±13,3 года). Длительность ГУ составила 54,6 [0; 120] мес. Антропометрические данные: рост 172 [166; 178] см, масса тела 91 [83; 100] кг, индекс массы тела 31 [28; 33] кг/м², что соответствует 1-й степени ожирения. Сывороточный уровень мочевой кислоты равен 510,0 [431; 578] мкмоль/л. Все пациенты соответствовали критериям включения:

- пациенты, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании;
- старше 18 лет;
- пациенты с ГУ (уровень мочевой кислоты более 360 мкмоль/л) и как минимум одним эпизодом припухлости, боли или болезненной чувствительности в периферическом суставе (голеностопный сустав либо суставы

средней части стопы как составная часть эпизода моно- или олигоартрита без вовлечения I плюснефалангового сустава; вовлечение I плюснефалангового сустава как составная часть эпизода моно- или олигоартрита) или синовиальной сумке в анамнезе;

- пациенты с установленным диагнозом подагры, получавшие терапию аллопуринолом, должны получать эту терапию в дозе не менее 300 мг в течение не менее 4 нед до включения в исследование с возможной коррекцией дозы препарата во время всего исследования, не достигшие целевых значений уровня мочевой кислоты (менее 360 мкмоль/л) на фоне уратснижающей терапии.

Все пациенты разделены на 2 группы: 1-ю группу составили больные с диагнозом артрита с ГУ (n=40), 2-ю группу – больные подагрой (n=40). Оценка питания проводилась с использованием анализатора стереотипа питания (см. сайт: www.nethealth.ru). Лабораторные исследования крови осуществляли на автоматическом анализаторе Hitachi 7600. Клинический анализ мочи выполнялся на портативном анализаторе мочи «ЭТТА АМП-01».

Соверен® – натуральный комплекс природного происхождения. В состав 100 мл раствора для приема внутрь входят: *Equisetum arvense* (хвощ полевой) – 570 мг; *Spergularia rubra* (торичник красный) – 330 мг; *Peumus boldus* (болдо) – 280 мг; *Opuntia ficus indica* (кактус опунции) – 170 мг; *Sideritis angustifolia* (железница узколистная) – 170 мг; *Rozmarinus officinalis* (розмарин лекарственный) – 170 мг; *Cynodon dactylon* (бермудская трава) – 170 мг; *Melissa officinalis* (мелисса лекарственная) – 170 мг. Вспомогательные компоненты: метилпарабен натрия, пропилпарабен натрия, вода очищенная. Соверен® выпускается в виде флаконов (600 мл) в комплекте с мерным стаканчиком.

Первая группа для терапии ГУ получала препарат Соверен® на регулярной основе по 45 мл 3 раза в день и диетические рекомендации по сокращению потребления продуктов, богатых пуринами. Вторая группа для терапии ГУ принимала уратснижающую терапию аллопуринолом и препарат Соверен® на регулярной основе по 45 мл 3 раза в день, соблюдала диету. Длительность лечения составила 12 нед.

Клиническую эффективность терапии оценивали через 6 и 12 нед в динамике лабораторных показателей крови и мочи, по опроснику качества жизни European Quality of Life instrument (EuroQol-5D), оценке общего состояния здоровья больным (ОСЗ) по визуальной аналоговой шкале от 0 до 100 мм, где 0 – не могу ничего делать, а 100 – могу выполнить любую нагрузку, оценке удовлетворенности пациента лечением по шкале от 1 до 5, где 1 – совершенно не удовлетворен, а 5 – полностью удовлетворен. Проведены сравнительные анализы результатов показателей в обеих группах, полученных на фоне применения препарата Соверен® в динамике. Определяли переносимость натурального комплекса природного происхождения Соверен® и наличие нежелательных реакций. Полученные данные вносили в специальную карту. Расчет и статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты

Анализ опросника EuroQol-5D-5L не показал достоверных различий между группами по суставному синдрому, и в динамике его показатели оставались без отклонений. Результаты оценки выраженности отдельных характеристик суставного синдрома представлены в табл. 1. У 2,4% всех больных ГУ в категории «подвижность» отмечались небольшие трудности при ходьбе; в категории «уход за собой» – небольшие трудности с мытьем и одеванием из-за небольшого болевого синдрома, указанного в категории «боль/дискомфорт», не требовавшего приема обезболивающих средств, связанного

*Лекарственная инструкция к препарату Соверен®. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/soveren>. Ссылка активна на 15.02.2023.

Таблица 1. Характеристика суставного синдрома по опроснику EuroQol-5D-5L у больных ГУ

Показатель	1-й визит (0 нед)	2-й визит (6 нед)	3-й визит (12 нед)
Подвижность, %:			
1 – я не испытываю никаких трудностей при ходьбе	97,6 2,4	97,6 2,4	97,6 2,4
2 – я испытываю небольшие трудности при ходьбе			
3 – я испытываю умеренные трудности при ходьбе			
4 – я испытываю большие трудности при ходьбе			
5 – я не в состоянии ходить			
Уход за собой, %:			
1 – я не испытываю никаких трудностей с мытьем или одеванием	97,6 2,4	97,6 2,4	97,6 2,4
2 – я испытываю небольшие трудности с мытьем и одеванием			
3 – я испытываю умеренные трудности с мытьем или одеванием			
4 – я испытываю большие трудности с мытьем или одеванием			
5 – я не в состоянии сам(-а) мыться или одеваться			
Привычная повседневная деятельность, %:			
1 – моя повседневная деятельность дается мне без труда	92,8 7,2	92,8 7,2	92,8 7,2
2 – моя повседневная деятельность для меня немного затруднительна			
3 – моя повседневная деятельность для меня умеренно затруднительна			
4 – моя повседневная деятельность для меня очень затруднительна			
5 – я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью			
Боль/дискомфорт, %:			
1 – я не испытываю боли или дискомфорта	97,6 2,4	97,6 2,4	97,6 2,4
2 – я испытываю небольшую боль или дискомфорт			
3 – я испытываю умеренную боль или дискомфорт			
4 – я испытываю сильную боль или дискомфорт			
5 – я испытываю чрезвычайно сильную боль или дискомфорт			
Тревога/депрессия, %:			
1 – я не испытываю тревоги и депрессии	82,4 17,6	82,4 17,6	82,4 17,6
2 – я испытываю небольшую тревогу и депрессию			
3 – я испытываю умеренную тревогу и депрессию			
4 – я испытываю сильную тревогу и депрессию			
5 – я испытываю крайне сильную тревогу и депрессию			
ОСЗ больных, мм	94,4 [100,100]	97,4 [100,100]	98 [0,100]
Удовлетворенность лечением			
1 – совершенно не удовлетворен		5,6 94,4	100
2 – в основном не удовлетворен			
3 – не вполне удовлетворен			
4 – почти не испытываю неудовлетворения			
5 – полностью удовлетворен			

с наличием сопутствующего остеоартрита высоких стадий. В категории «привычная повседневная деятельность» у 7,2% пациентов она оказалась немного затруднительна, что могло быть обусловлено пожилым возрастом опрошенных пациентов. В категории «тревога/депрессия» 17,6% больных имели небольшую степень показателя в связи с внешними факторами. По данным опросника заметно повысилась оценка ОСЗ больных. Подавляющее большинство пациентов дали высокую оценку лечебному действию комбинации препаратов и к концу наблюдения остались полностью удовлетворены лечением.

Проведен сравнительный анализ результатов анализов в обеих группах, полученных на фоне применения препарата Соверен® в динамике: на старте терапии, через 6 и 12 нед.

Результаты анализа данных обследования больных ГУ на предмет возможного влияния натурального комплекса природного происхождения Соверен® на показатели анализа крови в динамике представлены в табл. 2.

Промежуточные результаты к 6-й неделе наблюдения не показали диагностически значимых различий, но замечены положительные тенденции к снижению ряда показателей в анализах крови и мочи.

Однако к 12-й неделе наблюдения анализ данных убедительно показал, что под действием растительного препарата происходит изменение следующих показателей уратного обмена в крови: снижается уровень мочевой кислоты в 1,5 раза, креатинина – в 1,11 раза, мочевины – в 1,3 раза. Причем во 2-й группе на фоне уратснижающей терапии и диеты добавление натурального комплекса природного происхождения Соверен® позволило достичь целевого значения мочевой кислоты.

Установлено, что при назначении пациентам диетотерапии изменений в их метаболическом статусе не произошло. Отсутствие положительных изменений, вероятно, связано с тем, что многие больные уже соблюдали общие диетологические рекомендации до начала исследования.

Результаты анализа данных обследования больных ГУ на предмет возможного влияния натурального комплекса природного происхождения Соверен® на показатели клинического анализа мочи в динамике представлены в табл. 3. При применении натурального комплекса природного происхождения Соверен® в течение 3 мес уровень общего белка в моче снизился в 3 раза у пациентов обеих групп, что оценено как положительное влияние препарата. Кроме того, отмечено более низкое содержание в моче кетонов по сравнению со стартом терапии, что также является позитивным эффектом. Уровень лейкоцитурии на фоне применения препарата оказался в 2,5 раза ниже в обеих группах.

К 12-й неделе лечения незначительно выше оказалась относительная плотность мочи и немного снижен рН мочи, но показатели находились в пределах нормы.

Содержание билирубина и глюкозы в моче больных на фоне лечения оставалось примерно одинаковым. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что препарат не оказывает токсического действия на печень и почки.

Стоит отметить, что по данным анамнеза у пациентов обеих групп не зарегистрировано патологии мочевого выделительной системы. По данным ультразвукового исследования почек не выявлено изменений ни у одного больного на фоне лечения.

Выявлена слабая положительная корреляция между величиной острофазовых показателей скорости оседания эритроцитов (СОЭ)/С-реактивного белка (СРБ) и оценкой состояния здоровья самого пациента ($r=0,24$; $p=0,005$).

При оценке зависимости вероятности поражений органов-мишеней от уровня мочевой кислоты с помощью ROC-анализа получена следующая кривая (рис. 1, 2).

Пороговое значение уровня мочевой кислоты в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 502,6 мкмоль/л. Поражение ор-

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей анализа крови в группах больных ГУ в динамике

Показатель	1-я группа 0 нед (M±m)	1-я группа 6 нед (M±m)	1-я группа 12 нед (M±m)	2-я группа 0 нед (M±m)	2-я группа 6 нед (M±m)	2-я группа 12 нед (M±m)	p (t-критерий)
Креатинин, мкмоль/л	106,2±34,3	102,3±32,3	96,2±29,4	103,2±31,8	101,1±30,5	92,2±26,7	<0,001*
Мочевина, ммоль/л	8,1±3,5	7,8±2,9	6,2±2,5	7,6±3,7	7,0±3,3	5,9±2,4	<0,001*
Билирубин общий, мкмоль/л	15,8±7,1	16,2±7,4	13,1±7,2	17,4±6,3	14,5±6,6	13,7±5,9	0,225
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,0±1,4	3,1±1,7	2,8±1,6	3,5±1,1	3,2±1,3	3,0±1,5	0,227
АСТ, Ед/л	30,1±3,0	34,6±3,4	34,0±3,2	34,1±3,1	36,0±3,5	35,2±3,9	0,477
АЛТ, Ед/л	27,8±2,5	29,4±2,7	30,2±2,8	32,2±2,8	31,2±2,8	30,4±2,5	0,409
Мочевая кислота, мкмоль/л	552,6±96,4	494,5±106,5	368,4±107,4	502,4±88,2	437±88,2	334,9±96,5	0,005*
СРБ, мг/л	10,9±2,0	6,7±1,9	11,03±2,2	4,80	7,2±1,6	9,6±1,0	0,061
СОЭ по Вестергрену, мм/ч	23,0±6,2	21,7±5,4	19,5±4,4	20,3±5,4	17,4±3,1	15,8±5,1	0,216

Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза; здесь и далее в табл. 3: *p<0,05.

Таблица 3. Сравнительный анализ показателей клинического анализа мочи в группах больных ГУ в динамике

Показатель	Норма	1-я группа 0 нед (M±m)	1-я группа 6 нед (M±m)	1-я группа 12 нед (M±m)	2-я группа 0 нед (M±m)	2-я группа 6 нед (M±m)	2-я группа 12 нед (M±m)	p (t-критерий)
Относительная плотность	1,003–1,035	1,016±0,02	1,017±0,03	1,019±0,01	1,018±1,00	1,020±1,01	1,022±1,02	0,059
pH	4,5–7,0	5,77±0,04	5,6±0,01	5,37±0,03	5,48±0,01	5,39±0,02	5,18±0,02	0,067
Общий белок	Менее 0,14 г/л	0,09±0,03	0,08±0,01	0,03±0,02	0,06±0,02	0,05±0,03	0,02±0,01	0,005*
Билирубин	0–8,5 мкмоль/л	4,86±0,22	4,84±0,23	4,82±0,21	3,55±0,07	3,54±0,06	3,51±0,09	0,07
Кетоны	0–0,5 ммоль/л	0,09±0,03	0,08±0,02	0,03±0,04	0,05±0,02	0,03±0,03	0,01±0,01	0,01*
Глюкоза	0,1–0,8 ммоль/л	0,71±0,12	0,73±0,11	0,74±0,13	0,78±0,06	0,80±0,04	0,76±0,06	0,061
Лейкоциты	0–5 в п/зр	4,22±0,14	3,99±0,13	1,69±0,12	1,73±0,05	1,00±0,04	0,69±0,06	0,003*

Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности поражения органов-мишеней от уровня мочевой кислоты.

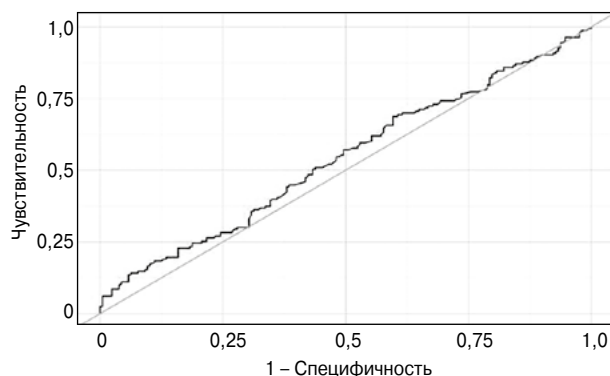
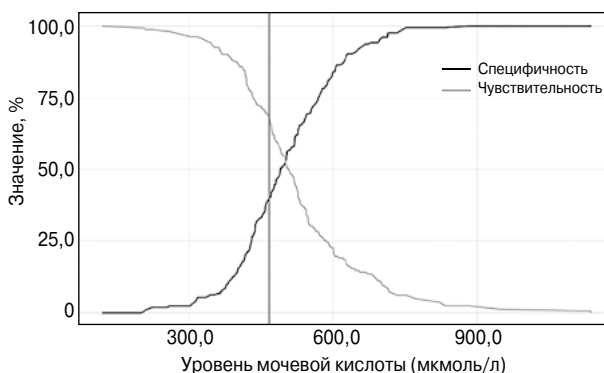


Рис. 2. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений уровня мочевой кислоты.



ганов-мишеней прогнозировалось при значении уровня мочевой кислоты выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 52,1 и 52,9% соответственно (табл. 4).

Побочных действий натурального комплекса природного происхождения Соверен® не отмечено, все больные отметили хорошую переносимость препарата.

Разработана прогностическая модель для определения вероятности развития подагры в зависимости от пола, возраста, уровней креатинина и мочевой кислоты методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 80. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 1,399 - 0,042X_{\text{возраст}} + 2,165X_{\text{мужской пол}} + 0,012X_{\text{уровень креатинина}} + 0,003X_{\text{уровень мочевой кислоты}}$$

где P – вероятность подагры, $X_{\text{мужской пол}}$ – пол, $X_{\text{возраст}}$ – возраст (полных лет), $X_{\text{уровень креатинина}}$ – уровень креатинина (мкмоль/л), $X_{\text{уровень мочевой кислоты}}$ – уровень мочевой кислоты (мкмоль/л).

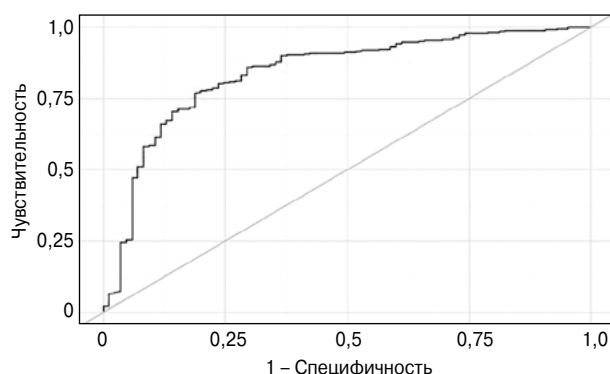
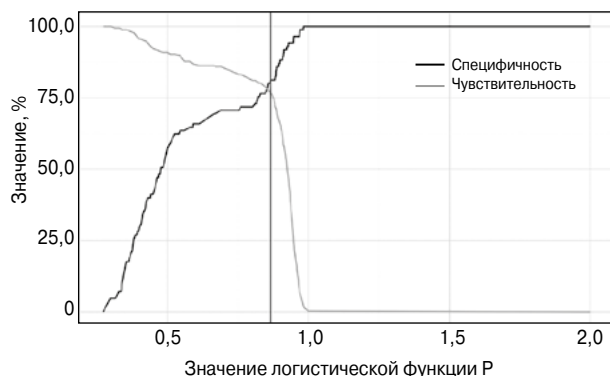
Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 37,0% наблюдаемой дисперсии диагноза.

При увеличении возраста на единицу полных лет шансы подагры уменьшались в 1,043 раза. Шансы подагры увеличивались при наличии мужского пола в 8,713 раза. При увеличении креатинина на 1 мкмоль/л шансы подагры увеличивались в 1,012 раза. При увеличении уровня мочевой кислоты на 1 мкмоль/л шансы подагры увеличивались в 1,003 раза (табл. 5).

При оценке зависимости вероятности подагры от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа получена следующая кривая (рис. 3, 4).

Площадь под ROC-кривой составила $0,840 \pm 0,020$ с 95% доверительным интервалом – ДИ $0,800 - 0,879$. Полученная модель являлась статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение

Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности диагноза ГУ от значения логистической функции Р.**Рис. 4. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции Р.**

индекса Юдена, составило 0,855. Подагра прогнозировалась при значении логистической функции Р выше данной величины или равно ей. Чувствительность и специфичность модели составили 78 и 77,6% соответственно (табл. 6).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что применение натурального комплекса природного происхождения Соверен® у пациентов с ГУ не оказывает отрицательного действия на функциональное состояние печени и почек. Препарат положительно влияет на уровни показателей крови, снижая показатели мочевой кислоты в 1,5 раза, креатинина – в 1,11 раза, мочевины – в 1,3 раза. К тому же у больных подагрой на фоне уратснижающей терапии и диеты добавление растительного комплекса Соверен® позволило достичь целевого значения мочевой кислоты, что делает возможным применение препарата в качестве дополнительного средства профилактики обострений подагры, т.е. данный растительный препарат можно с успехом применять при тяжелом прогрессирующем течении подагры, в том числе в тех случаях, когда предыдущая терапия не дала нужного результата.

При употреблении в пищу натурального комплекса природного происхождения Соверен® в течение 3 мес уровень общего белка в моче снизился в 3 раза у пациентов обеих групп, отмечено уменьшение степени лейкоцитурии, что оценено положительным влиянием препарата.

На фоне приема препарата в обеих группах незначительно, в пределах нормы, повышается относительная плотность мочи. Кроме того, по результатам исследования выявлено незначительное подкисление мочи, а также в обеих группах – увеличение экскреции с мочой кетонов.

Таблица 4. Пороговые значения уровня мочевой кислоты

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
508,0	50,3	56,7	47,7	59,3
506,0	50,3	56,2	47,4	59,1
505,1	50,9	56,2	47,7	59,4
505,0	50,9	55,3	47,2	59,0
504,0	50,9	54,8	46,9	58,8
503,0	52,1	53,4	46,7	58,7
502,6	52,1	52,9	46,4	58,5
501,0	53,4	51,9	46,5	58,7
500,0	54,6	51,9	47,1	59,3
499,0	54,6	51,4	46,8	59,1
495,0	55,2	51,0	46,9	59,2
494,4	55,2	50,5	46,6	59,0
493,0	55,8	50,5	46,9	59,3
492,0	57,1	50,5	47,4	60,0

Таблица 5. Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления диагноза подагры

Предикторы	Нескорректированное отношение шансов		Скорректированное отношение шансов	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Пол: мужской	12,769; 7,316–22,287	<0,001*	8,713; 4,836–15,690	<0,001*
Возраст	0,945; 0,925–0,965	<0,001*	0,959; 0,936–0,982	0,001*
Креатинин	1,015; 1,005–1,023	0,002*	1,012; 1,003–1,022	<0,014*
Уровень мочевой кислоты	1,003; 1,001–1,005	0,008*	1,003; 1,001–1,006	0,008*

*Влияние предиктора статистически значимо (p<0,05).

Таблица 6. Пороговые значения логистической функции Р

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,924	51,1	92,9	87,9	65,5
0,923	51,1	91,8	86,1	65,2
0,922	52,3	91,8	86,4	65,8
0,922	52,9	91,8	86,5	66,1
0,914	58,1	91,8	87,6	68,7
0,913	58,1	90,6	86,1	68,4
0,912	58,4	90,6	86,1	68,5
0,912	58,4	89,4	84,7	68,3
0,911	59,0	89,4	84,8	68,6
0,909	61,5	89,4	85,3	69,9
0,909	61,5	88,2	83,9	69,6
0,906	62,7	88,2	84,2	70,3
0,905	63,3	88,2	84,3	70,6
0,902	64,2	88,2	84,5	71,1
0,902	64,8	88,2	84,6	71,5
0,899	66,1	88,2	84,9	72,2
0,898	66,1	87,1	83,6	71,9
0,894	67,3	87,1	83,9	72,7
0,894	67,3	85,9	82,7	72,4
0,891	68,5	85,9	82,9	73,2
0,889	69,1	85,9	83,0	73,5
0,888	70,3	85,9	83,3	74,3
0,888	70,3	84,7	82,1	74,1
0,886	71,3	84,7	82,3	74,7
0,885	71,3	82,4	80,1	74,1
0,883	71,9	82,4	80,3	74,5
0,882	71,9	81,2	79,2	74,3

Таблица 6. Пороговые значения логистической функции Р (Окончание)

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,882	72,2	81,2	79,3	74,5
0,882	72,8	81,2	79,5	74,9
0,878	74,0	81,2	79,7	75,7
0,878	74,6	81,2	79,9	76,2
0,873	75,2	81,2	80,0	76,6
0,872	75,8	81,2	80,1	77,1
0,865	76,8	81,2	80,3	77,7
0,865	77,1	80,0	79,4	77,7
0,858	77,7	80,0	79,5	78,2
0,857	77,7	78,8	78,6	77,9
0,856	78,0	78,8	78,6	78,2
0,855	78,0	77,6	77,7	77,9
0,850	78,6	77,6	77,9	78,4
0,848	78,6	76,5	77,0	78,1
0,830	80,1	76,5	77,3	79,4
0,826	80,1	75,3	76,4	79,1
0,822	80,4	75,3	76,5	79,4
0,820	80,4	74,1	75,7	79,1
0,817	80,7	74,1	75,7	79,4
0,817	80,7	72,9	74,9	79,1
0,811	81,0	72,9	75,0	79,4
0,802	81,0	71,8	74,2	79,1
0,760	83,2	71,8	74,7	81,0
0,753	83,2	70,6	73,9	80,8
0,689	85,9	70,6	74,5	83,4
0,671	85,9	69,4	73,7	83,1
0,665	86,2	69,4	73,8	83,5
0,614	86,2	65,9	71,7	82,7
0,591	86,9	65,9	71,8	83,4
0,591	86,9	64,7	71,1	83,1
0,580	87,8	64,7	71,3	84,1
0,560	87,8	63,5	70,6	83,9
0,555	88,4	63,5	70,8	84,5
0,545	89,6	63,5	71,1	85,9
0,545	89,9	63,5	71,1	86,3
0,541	89,9	62,4	70,5	86,1
0,526	90,2	62,4	70,6	86,4
0,509	90,2	58,8	68,7	85,7
0,507	90,5	58,8	68,7	86,1
0,503	90,5	57,6	68,1	85,9
0,501	90,8	57,6	68,2	86,3
0,485	90,8	50,6	64,8	84,6
0,477	91,1	50,6	64,8	85,1

Разработана прогностическая модель для определения вероятности диагноза развития подагры в зависимости от пола, возраста, уровней креатинина и мочевой кислоты методом бинарной логистической регрессии. Мы выявили, что возраст отрицательно коррелировал с мочевой кислотой, что обусловлено большинством участников мужского пола и согласуется с результатами недавнего исследования, проведенного в Китае [12]. Молодые мужчины подвержены высокому риску развития ГУ из-за нездорового образа жизни, употребления мясных блюд, алкоголя, морепродуктов. Вредные привычки могут корректироваться, что приводит к снижению заболеваемости с возрастом [13].

Заключение

Таким образом, полученные нами данные подтверждают хороший лечебный эффект и благоприятную переносимость натурального комплекса природного происхождения Соверен® у пациентов с ГУ. Анализ результатов исследования показал быстрый уратснижающий эффект от

приема препарата, его позитивное влияние на лабораторные показатели крови и мочи. Мужской пол, возраст, уровни креатинина и мочевой кислоты являются предикторами развития подагры. Несомненно, что с внедрением в практику сочетанной уратснижающей терапии аллопуринолом, диетотерапии и профилактического приема растительного препарата Соверен® у врачей появится дополнительный эффективный инструмент для контроля за течением ГУ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана (протокол 9 от 05.09.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Bauman State Clinical Hospital, protocol 9 of 05.09.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Исследование выполнено при спонсорской поддержке ООО «NATUREX», Республика Узбекистан/ООО «ТК АЗИЯ», РФ. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать. Авторы не получали гонорар за статью.

Funding source. This study was supported by LLC "NATUREX", The Republic of Uzbekistan/LLC "TC Asia", Russian Federation. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Литература/References

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. *Системные гипертензии*. 2019;16(4):8-21 [Chazova IYe, Zhernakova YuV, Kislyak OA, et al. Consensus on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Sistemnyie gipertenzii*. 2019;16(4):8-21 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2019.4.190686
2. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(2):186-91. DOI:10.1097/BOR.0000000000000028
3. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-209707
4. Селимзянова Л.Р., Вишнева Е.А., Федосеенко М.В., Промыслова Е.А. Фитотерапия: современное состояние вопроса. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(5):488-93 [Selimzyanova LR, Vishneva EA, Fedosenko MV, Promyslova EA. Phytotherapy: state of health. *Pediatricskaia farmakologija*. 2016;13(5):488-93 (in Russian)]. DOI:10.15690/pf.v13i5.1645
5. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2019. *J Nat Prod*. 2020;83(3):770-803. DOI:10.1021/acs.jnatprod.9b01285
6. Михайлова Н.А. Возможности применения фитопрепаратов в терапии гиперурикемии у больных хронической болезнью почек третьей – пятой стадии. Медицинский пор-

- тал для врачей. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti_primeneniya_fitopreparatov_v_terapii_giperurikemii_u_bolnykh_khronicheskoy_boleznyu_poch.htm. Ссылка активна на 15.02.2023 [Mikhailova NA. Possibilities of using phytopreparations in the treatment of hyperuricemia in patients with chronic kidney disease of the third-fifth stage. Medical portal for doctors. Available at: https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti_primeneniya_fitopreparatov_v_terapii_giperurikemii_u_bolnykh_khronicheskoy_boleznyu_poch.htm. Accessed: 15.02.2023 (in Russian)].
7. Чабан Н.Г., Путин А.Ю., Рапопорт Л.М., Буслаева Т.М. Фитопрепараты для лечения и профилактики уратного нефролитиаза. *Тонкие химические технологии*. 2017;12(6):39-45 [Chaban NG, Putin AY, Rapoport LM, Buslaeva TM. Phytopreparations in the prevention and treatment of urate nephrolithiasis. *Tonkije khimicheskie tekhnologii*. 2017;12(6):39-45 (in Russian)]. DOI:10.32362/2410-6593-2017-12-6-39-45
 8. Corp N, Pendry B. The role of Western herbal medicine in the treatment of gout. *Journal of Herbal Medicine*. 2013;3(4):157-70. DOI:10.1016/j.hermed.2013.08.002
 9. Yarnell E. Herbs for Gout. *Alternative and Complementary Therapies*. 2016;22(5):218-25. DOI:10.1089/act.2016.29075.eya
 10. Posadzki P, Watson LK, Ernst E. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews. *Clin Med*. 2013;13(1):7-12. DOI:10.7861/clinmedicine.13-1-7
 11. Fatima N, Nayeem N. Toxic Effects as a Result of Herbal Medicine Intake. In book: *Toxicology – New Aspects to This Scientific Conundrum*, 2016, Ed. 1st. Chapter: 9. DOI:10.5772/64468
 12. Ni Q, Lu X, Chen C, et al. Risk factors for the development of hyperuricemia: A STROBE-compliant cross-sectional and longitudinal study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(42):e17597. DOI:10.1097/MD.00000000000017597
 13. Cao J, Wang C, Zhang G, et al. Incidence and simple prediction model of Hyperuricemia for urban Han Chinese adults: a prospective cohort study. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(1):67. DOI:10.3390/ijerph14010067