

Гендерные особенности течения подагры и различия в ответе на прием ингибиторов ксантиноксидазы

В.В. Цурко^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8040-3704>, vvtsurko@mail.ru

М.А. Громова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3757-058X>, margarita-gromov@mail.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8

Резюме

Введение. На сегодняшний день нет единого мнения относительно гендерных особенностей течения подагры. Существует мало данных о возможной разнице между мужчинами и женщинами в ответе на терапию, снижающую уровень мочевой кислоты.

Цель. Сравнить клинические характеристики течения подагры и оценить различия в ответе на уратснижающую терапию (УСТ) аллопуринолом и фебуксостатом у мужчин и женщин.

Материалы и методы. Ретроспективное когортное исследование включало 279 мужчин и 83 женщины с диагнозом подагры (ACR/EULAR, 2015 г.). Проведен сравнительный анализ клинических характеристик подагры, а также ответов на прием ингибиторов ксантиноксидазы (КО) у представителей разных полов. Сравнивались гендерные особенности получения положительного ответа на УСТ, определяемого как достижение целевого уровня сывороточной мочевой кислоты (сМК) < 360 мкмоль/л в течение 6 месяцев лечения, при приеме аллопуринола и фебуксостата.

Результаты. По возрасту, в котором состоялся дебют подагры, женщины были старше мужчин, длительность заболевания у них – короче. У мужчин выявлена меньшая продолжительность первого приступа артрита. Хронический артрит был констатирован у 56% мужчин и 35% женщин ($p < 0,05$). В процесс вовлекались суставы как нижних, так и верхних конечностей. Однако чаще суставы нижних конечностей поражались у мужчин, а верхних конечностей – у женщин. Топфусы были выявлены у 35% больных, из них мужчины составляли 30,3%, женщины – 4,7% ($p < 0,05$). Аллопуринол был назначен 216 мужчинам и 54 женщинам, фебуксостат – 63 мужчинам и 29 женщинам. Через шесть месяцев доля женщин, достигших целевого показателя сМК, составила 57,5% и 65,8%, доля мужчин – 60,4% и 76,2% для аллопуринола и фебуксостата соответственно.

Заключение. Клинические проявления подагры у мужчин и женщин различаются. Благодаря выраженному повышению уровня мочевой кислоты у мужчин развивается более тяжелое поражение суставов за счет тенденции к хронизации. Однако исследование не выявило гендерных различий в ответе на прием ингибиторов КО, что говорит об отсутствии необходимости выбора терапии в зависимости от пола больного.

Ключевые слова: подагра, мужчины, женщины, артрит, топфусы, уратснижающая терапия, аллопуринол, фебуксостат

Для цитирования: Цурко В.В., Громова М.А. Гендерные особенности течения подагры и различия в ответе на прием ингибиторов ксантиноксидазы. *Медицинский совет*. 2021;(19):164–169. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-164-169>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gender characteristics of gout and differences in response to taking xanthine oxidase inhibitors

Vladimir V. Tsurko^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8040-3704>

Margarita A. Gromova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3757-058X>, margarita-gromov@mail.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. To date, there is no consensus regarding the gender characteristics of the course of gout. There is little data on the possible difference between men and women in response to uric acid-lowering therapy.

Aim. To compare the clinical characteristics of the course of gout and evaluate the differences in response to urate-lowering therapy (ULT) with allopurinol and febuxostat in men and women.

Material and methods. The retrospective cohort study included 279 men and 83 women diagnosed with gout (ACR/EULAR, 2015). The comparative analysis of the clinical characteristics of gout, as well as responses to the intake of xanthine oxidase (XO) inhibitors in representatives of different sexes, was carried out. We compared the gender characteristics of obtaining a positive response to ULT, defined as achieving a target serum uric acid (sUA) level of < 360 $\mu\text{mol} / \text{l}$ within 6 months of treatment, while taking allopurinol and febuxostat.

Results. By the age at which the onset of gout took place, women were older than men, the duration of the disease in them was shorter. Men showed a shorter duration of the first attack of arthritis. Chronic arthritis was diagnosed in 56% of men and 35% of women ($p < 0.05$). The process involved the joints of both the lower and upper extremities. However, more often the joints of the lower extremities were affected in men, and in the upper extremities in women. Tophus were detected in 35% of patients, of whom 30.3% were men, 4.7% were women ($p < 0.05$). Allopurinol was prescribed to 216 men and 54 women, and febuxostat was prescribed to 63 men and 29 women. After six months, the proportion of women who achieved the target sUA was 57.5% and 65.8%, the proportion of men – 60.4% and 76.2% for allopurinol and febuxostat, respectively.

Conclusion. The clinical manifestations of gout in men and women differ. Due to the pronounced increase in the level of uric acid, men develop more severe joint damage due to the tendency to chronicity. However, the study did not reveal gender differences in the response to XO inhibitors, which indicates that there is no need to choose therapy depending on the patient's gender.

Keywords: gout, men, women, arthritis, tophus, urate-lowering therapy, allopurinol, febuxostat

For citation: Tsurko V.V., Gromova M.A. Gender characteristics of gout and differences in response to taking xanthine oxidase inhibitors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):164–169. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-164-169>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Подагра – преимущественно мужское заболевание, соотношение распространенности которого среди мужчин и женщин выглядит как 3–4:1 [1]. В связи с этим о подагре у женщин известно гораздо меньше, хотя заболеваемость за последние два десятилетия увеличилась вдвое [2]. Исследования показывают, что клинические проявления подагры у мужчин и женщин заметно отличаются. У женщин, например, подагра возникает в старшем возрасте, чаще сопровождается сопутствующими заболеваниями, в лечении которых используются диуретики [3–5], и значительно реже провоцируется употреблением алкоголя [6]. Существует мало данных о возможной разнице между мужчинами и женщинами в ответе на терапию, снижающую уровень мочевой кислоты [7–9]. Однако этот вопрос представляет интерес, поскольку при подагре у женщин среднее выведение мочевой кислоты ниже, чем у мужчин [10, 11]. Кроме того, в большой группе пациентов без подагры, страдающих мочекаменной болезнью, больные женского пола демонстрировали значительно более низкую экскрецию мочевой кислоты по сравнению с пациентами мужского пола [12]. Таким образом, целью данного исследования было сравнение клинических характеристик течения подагры и оценка различий в ответе на уратснижающую терапию (УСТ) аллопуринолом и фебуксостатом у мужчин и женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное когортное исследование было включено 362 больных подагрой, пришедших в плановом порядке на амбулаторный прием в период с 2016 по 2019 г. Всеми участниками исследования было подписано информированное согласие. По половой принадлежности пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили мужчины – 279 больных, средний возраст $56,1 \pm 13,7$ года, длительность заболевания – $8,6 \pm 9,3$ года. Группу сравнения составили 83 женщины, средний возраст которых – $65,7 \pm 9$ лет, длительность заболевания – $3,1 \pm 3,6$ года.

Критерии включения: пациенты в возрасте ≥ 18 лет с установленным ревматологом диагнозом подагры

(согласно классификационным критериям подагры ACR/EULAR от 2015 г. [13]), у которых на фоне приема УСТ уровень сМК не достиг < 360 мкмоль/л, обследованные в период с сентября 2016 г. по январь 2019 г., минимальный период наблюдения 6 месяцев.

Поскольку аллопуринол является препаратом первого ряда, то пациенты, которые принимали фебуксостат, переходили на него с аллопуринола во время диспансерного амбулаторного наблюдения, а также могли перейти во время проведения исследования, и оба периода включались в исследование. Период лечения определялся как 6 месяцев от начала исследования до прекращения лечения или окончания наблюдения (либо из-за потери наблюдения). Дозировки аллопуринола составляли от 100 до 300 мг в день, фебуксостата – 80 и 120 мг в день.

Критерии исключения: пациенты с непереносимостью или противопоказаниями к приему УСТ; больные вторичной подагрой; пациенты, получающие другие препараты, кроме диуретиков, влияющие на повышение уровня мочевой кислоты; наличие таких сопутствующих состояний и заболеваний, как неконтролируемый сахарный диабет, неконтролируемая гипертония, ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, язвенная болезнь в фазе обострения, клинически значимые заболевания печени, почек, неконтролируемая дисфункция щитовидной железы, незаживающие раны, язвы, переломы костей, психические заболевания, неконтролируемая эпилепсия, наркотическая зависимость, которые могут подвергнуть риску пациента или повлиять на оценку безопасности исследуемых препаратов.

Клиническая характеристика артрита включала оценку частоты рецидивов артрита за последний год, числа пораженных за время болезни суставов, количества подкожных тофусов.

Физикальное обследование проводили всем больным с расчетом показателей антропометрических данных, уровня артериального давления (АД) во время визитов. Выполнялись клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня сМК, креатинина, С-реактивного белка (СРБ), инструментальная диагностика (электрокардиография (ЭКГ)). Была внесена информация о сопутствующих заболеваниях, зафиксирована лекарственная терапия на момент начала про-

граммы. Диагноз артериальной гипертензии (АГ) устанавливался с учетом Европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ (2018) [14]. Для диагностики сахарного диабета (СД) 2 типа использовали критерии ВОЗ [15,16]. Хроническую болезнь почек (ХБП) верифицировали на основании классификации современного консенсуса Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с помощью формулы Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula (CKD-EPI) [17,18]. Диагноз хронической венозной недостаточности (ХВН) устанавливали в соответствии с критериями Руководства по клинической практике Европейского общества сосудистой хирургии (ESVS) [19].

Чтобы оценить разницу в результатах лечения, положительный ответ на УСТ определялся как достижение целевого значения сМК < 360 мкмоль/л в течение 6 месяцев наблюдения [20]. Вторичными исходами были время достижения целевого уровня сМК после начала УСТ и доза УСТ на момент его достижения. Пациенты были привержены лечению, и госпитализаций по поводу подагры не было зарегистрировано. Нежелательные явления на фоне приема препаратов отсутствовали.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Формальный расчет размера выборки не производился, поскольку использовалась удобная выборка. Сравнения проводились между полами и между препаратами – аллопуринолом и фебуксостатом. Статистический анализ осуществлялся с помощью программы STATISTICA 10.0. Базовые различия в зависимости от распределения оценивались с использованием t-критерия или U-критерия Манна-Уитни для независимых переменных, а также критерия χ^2 или точного критерия Фишера для категориальных переменных. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Первичный результат для положительного ответа на лечение УСТ был представлен в виде пропорций, различий в пропорциях и 95% доверительного интервала (ДИ), оцененных с помощью теста Z пропорции двух выборок. Используя логистическую регрессию, после одномерного анализа исходных характеристик построили многомерную модель, которая включала поправку на исходные уровни сМК, исходный уровень рСКФ и использование диуретиков. Влияние модификации пола на различия в ответах на лекарства анализировали с использованием термина взаимодействия пол*УСТ. Время достижения цели было проанализировано с помощью модели пропорциональных рисков Кокса с поправкой на базовые уровни сМК. Здесь также была проверена значимость термина взаимодействия пол*УСТ. Кроме того, модель включала термин взаимодействия для времени*УСТ, чтобы соответствовать допущению о пропорциональном риске и стабильном уровне опасности (HR) с течением времени.

Наконец, доза УСТ в момент достижения цели оценивалась с помощью линейной регрессии с поправкой на исходные уровни сМК, исходные уровни рСКФ и воз-

раст. Был применен кластерный дисперсионный анализ для учета взаимозависимости между группами, поскольку пациенты могли быть включены в группу лечения как аллопуринолом, так и фебуксостатом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Дебют заболевания в обеих группах начинался с I плюс-нефалангового сустава стопы. В процесс вовлекались суставы как нижних, так и верхних конечностей. Однако суставы нижних конечностей чаще поражались у мужчин, а верхних конечностей – у женщин. Среднее число пораженных суставов составило $2,8 \pm 1,4$. Суставной синдром в 7,7% случаев носил полиартикулярный характер. Хронический артрит проявлялся у представителей мужского пола чаще, чем у женщин: 56% против 35% ($p < 0,05$). Топфусы были выявлены у 35% больных, из них мужчин – 30,3%, женщин – 4,7% ($p < 0,05$). Они образовались в среднем через 5 лет (минимум на 2-й год, максимум через 12 лет от начала болезни). Частота рецидивов артрита за последний год составила 3,0 (2,0–5,0). У 61% женщин на момент включения в исследование уже наступила менопауза, у 53% из них наступление менопаузы предшествовало дебюту подагры.

Был проведен анализ коморбидных заболеваний у больных исследуемых групп. Артериальную гипертензию (АГ) диагностировали при АД 140/90 мм рт. ст. у мужчин – в 53% и у женщин – в 62,6% случаев. Диагноз сахарный диабет 2 типа выявлялся в два раза чаще (37,3%) у группы сравнения, $p < 0,05$. Диагноз хронической болезни почек (ХБП) имели 87 больных (55 мужчин + 32 женщины, 24%), при этом ХБП с увеличением концентрации креатинина развивалась в группе сравнения чаще – у 16,7%, чем в основной группе, где она наблюдалась у 11,4% больных ($p < 0,05$). Средний уровень МК в сыворотке крови больных – $475,3 \pm 96,4$ ммоль/л. У мужчин отмечался более высокий уровень мочевой кислоты ($p < 0,05$). Стойкая гиперурикемия, прием диуретиков, а также АГ способствовали быстрому развитию и прогрессированию ХБП в обеих группах.

Кроме того, пациенты были распределены по группам согласно проводимому лечению: 270 пациентов были включены в группу аллопуринола и 92 – в группу фебуксостата. 27 пациентов, которые начали терапию аллопуринолом во время наблюдения, перешли с аллопуринола на фебуксостат.

Клинические характеристики на момент начала УСТ описаны в *табл.* Женщины в обеих группах УСТ имели значительно более высокий средний возраст, большее количество сопутствующих заболеваний, более частое использование диуретиков, но более низкий исходный уровень сМК по сравнению с мужчинами. И женщины, и мужчины имели более высокий исходный уровень сМК при лечении фебуксостатом по сравнению с аллопуринолом. Кроме того, как мужчины, так и женщины, получавшие фебуксостат, имели более низкую расчетную СКФ по сравнению с теми, кто принимал аллопуринол.

В течение 6 месяцев наблюдения доля женщин, достигших целевого сМК, составляла 57,5% и 65,8%

● **Таблица.** Исходные характеристики больных подагрой
 ● **Table 1.** Baseline characteristics of gout patients

Показатель	Аллопуринол		p	Фебуксостат		p
	Мужчины (n = 216)	Женщины (n = 54)		Мужчины (n = 63)	Женщины (n = 29)	
Возраст (лет), M ± SD	55,1 ± 18,5	64,0 ± 12,3	< 0,05	58,3 ± 15,4	67,7 ± 17,3	< 0,05
Сопутствующие заболевания, n (%)						
Артериальная гипертензия	102 (47,3)	37 (68,5)	< 0,05	46 (71,3)	15 (52)	0,009
ХБП	40 (18,5)	20 (37,1)	< 0,05	15 (23,9)	12 (41,5)	0,004
Сахарный диабет	41 (19)	19 (35,2)	< 0,05	14 (22,3)	12 (41,5)	0,005
Использование диуретиков, n (%)	80 (37)	35 (65)	< 0,05	30 (48,3)	22 (74,7)	< 0,05
СКФ, eGFR (ml/min/1.73 m ²), Me [25-й; 75-й перцентили]	70 [57; 87]	65,5 [46,5; 82]	< 0,05	69,5 [47; 88,5]	57,9 [46; 71]	< 0,05
Тофусы, n (%)	91 (42,2)	15 (27,8)	< 0,05	19 (30,2)	2 (7,2)	0,101
Исходный уровень мочевой кислоты в сыворотке (мкмоль/л), M ± SD	492,2 ± 68,5	430,3 ± 108,2	< 0,05	516,4 ± 66,0	462,4 ± 109	0,289

для аллопуринола и фебуксостата, доля мужчин – 60,4% и 76,2% соответственно.

Скорректированное отношение шансов (ОШ) ответа на фебуксостат по сравнению с аллопуринолом у женщин составило 0,92 (95% ДИ от 0,48 до 1,76), а у мужчин 1,62 (95% ДИ от 1,09 до 2,42). Скорректированное ОШ ответа на аллопуринол у женщин по сравнению с мужчинами составило 1,39 (95% ДИ от 0,96 до 2,03), а ОШ ответа на фебуксостат для женщин по сравнению с мужчинами – 0,78 (95% ДИ от 0,39 до 1,57). С поправкой на смещение можно считать, что пол не был фактором, влияющим на разницу в ответах на терапию аллопуринолом и фебуксостатом (OR 0,56, 95% ДИ от 0,28 до 1,21).

Время достижения цели < 360 мкмоль/л в течение периода наблюдения как у женщин, так и у мужчин, принимавших фебуксостат, было короче по сравнению с аллопуринолом (HR 2,75, 95% ДИ 1,71–4,44 для женщин и HR 2,79, 95% ДИ 2,17–3,59 для мужчин). Время достижения целевого показателя сМК существенно не отличалось у женщин по сравнению с мужчинами как для аллопуринола, так и для фебуксостата, HR 0,96 (95% ДИ 0,82–1,12) и 0,94 (95% ДИ 0,58–1,53) соответственно. Средняя доза аллопуринола во время достижения целевой сМК была ниже у женщин по сравнению с мужчинами: 215 мг и 270 мг соответственно (разница –55 мг, 95% ДИ –74 до –38). После коррекции эта разница оставалась статистически значимой –45 мг (95% ДИ от –68 до –24). Средняя доза фебуксостата на целевом уровне сМК была одинаковой для женщин и мужчин – 85 мг и 87 мг соответственно (разница –2 мг, 95% от 16 до 12). После коррекции эта разница составила 4 мг (от 95% от 8 до 17).

ОБСУЖДЕНИЕ

К настоящему времени опубликовано мало исследований, посвященных анализу различий в течении подагры у представителей разных полов. Однако общим выво-

дом было то, что подагра возникает у женщин в более позднем возрасте, чаще сопровождается сопутствующими заболеваниями, в лечении которых используются диуретики [3–5]. Существует мало данных о возможной разнице в ответе на терапию, снижающую уровень мочевой кислоты, у мужчин и женщин [7–9]. Особенностью нашей работы было сопоставление клинических характеристик течения подагры у мужчин и женщин и оценка гендерных различий в ответе на уратснижающую терапию (УСТ) аллопуринолом и фебуксостатом.

Наши результаты показывают, что хотя у женщин экскреция уратов ниже, чем у мужчин, это не приводит к существенным различиям в ответах на прием ингибитора КО. Таким образом, выбор препарата для снижения уровня уратов не обязательно должен основываться на половой принадлежности больного. Кроме того, были сделаны следующие выводы: во-первых, время достижения цели сМК при приеме фебуксостата значительно более короткое по сравнению с аллопуринолом; во-вторых, больше мужчин, принимавших фебуксостат, чем принимавших аллопуринол, достигли целевого показателя сМК в течение 6 месяцев; в-третьих, женщины достигли целевого показателя сМК при более низкой средней дозе аллопуринола, чем мужчины.

Имеется несколько объяснений более быстрой реакции на фебуксостат. Прежде всего, фебуксостат является более сильным лекарством в отношении снижения уровня сМК. Выведение мочевой кислоты почками играет ключевую роль в патофизиологии подагры у большинства пациентов [21]. Фебуксостат ингибирует окисленные и восстановленные формы фермента КО, экскреция МК происходит не только почками, но и печенью, он обеспечивает более логичный фармакологический подход к лечению гиперурикемии у большинства пациентов. Поэтому при использовании фебуксостата в клинической практике следует учитывать этот более быстрый ответ в стратегии лечения. Что касается второго вывода, то он

может быть объяснен статистически значимой разницей, обнаруженной только у мужчин из-за меньшей выборки женщин в нашей когорте. Что касается третьего вывода, то более низкая эффективная доза аллопуринола у женщин может быть связана с разными фармакокинетическими или динамическими эффектами у женщин и мужчин. К сожалению, в существующих исследованиях аллопуринола надежный анализ подгрупп с разбивкой по полу очень редок, поскольку доля женщин часто составляет 10% или меньше [22]. В предыдущее исследование эффективности фебуксостата и аллопуринола у женщин с использованием данных трех РКИ было включено только 226 женщин из более чем 4000 пациентов [7]. Сильными сторонами нашего исследования являются относительно большое число участвующих в нем представителей обоих полов и сравнение результатов приема аллопуринола и фебуксостата, особенно у женщин, сведений о которых мало. Хотя последнее может также ограничивать возможность обобщения, нашей целью было сравнить действие ингибиторов КО с учетом более низкой экскреции сМК у женщин. Наша когорта участников является реалистичным отражением ситуации с заболеваемостью подагрой и получаемой помощью, полученные различия в характеристиках между женщинами и мужчинами сопоставимы с результатами предыдущих исследований [3–5]. Ограничениями нашего исследования являются, во-первых, ретроспективный дизайн, в основном из-за неполной оценки результатов. По этой же причине мы решили использовать в качестве цели сМК вместо частоты обострений заболевания, поскольку первый параметр лучше оценивается в этом исследовании. Кроме того, почти все пациенты, которые использовали фебуксостат, ранее принимали аллопуринол, и это могло привести к смещенным оценкам эффек-

тивности фебуксостата и иметь значение для сравнения между аллопуринолом и фебуксостатом. Однако это не препятствовало сравнению ответов на терапию у представителей разных полов, в том числе потому, что мы использовали кластерный анализ дисперсии для учета взаимозависимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические проявления подагры у мужчин и женщин различаются. В данном исследовании женщины были старше, имели большее количество сопутствующих заболеваний, более частое использование диуретиков, но более низкий исходный уровень сМК по сравнению с мужчинами. И женщины, и мужчины имели более высокий исходный уровень сМК в начале лечения фебуксостатом по сравнению с исходным уровнем при лечении аллопуринолом. Кроме того, как мужчины, так и женщины, получавшие фебуксостат, имели более низкую расчетную СКФ по сравнению с теми, кто принимал аллопуринол. Это исследование не продемонстрировало гендерных различий в ответе на урикозурический агент (ингибитор КО), что отрицает выбор лечения в зависимости от пола. Наши результаты показывают, во-первых, значительно более короткое время достижения целевого уровня сМК для фебуксостата по сравнению с аллопуринолом. Во-вторых, больше мужчин, принимавших фебуксостат, чем принимавших аллопуринол, достигли целевого показателя сМК в течение 6 месяцев. В-третьих, женщины достигли целевого показателя сМК при более низкой средней дозе аллопуринола, чем мужчины.

Поступила / Received 30.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2021

Принята в печать / Accepted 01.10.2021

Список литературы / References

- Kuo C.F., Grainger M.J., Zhang W., Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649–662. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.91>.
- Bhole V., de Vera M., Rahman M.M., Krishnan E., Choi H. Epidemiology of gout in women: Fifty-two-year followup of a prospective cohort. *Arthritis Rheum*. 2010;62(4):1069–1076. <https://doi.org/10.1002/art.27338>.
- Dirken-Heukensfeldt K.J., Teunissen T.A., van de Lisdonk H., Lagro-Janssen A.L. "Clinical features of women with gout arthritis." A systematic review. *Clinic Rheum*. 2010;29(6):575–582. <https://doi.org/10.1007/s10067-009-1362-1>.
- Harrold L.R., Etzel C.J., Gibofsky A., Kremer J.M., Pillinger M.H., Saag K.G. et al. Sex differences in gout characteristics: tailoring care for women and men. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):108. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1465-9>.
- Harrold L.R., Yood R.A., Mikuls T.R., Andrade S.E., Davis J., Fuller J. et al. Sex differences in gout epidemiology: evaluation and treatment. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1368–1372. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.051649>.
- Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Барскова В.Г. Клинические особенности подагры у женщин: результаты сравнительного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):178–182. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/1922>. Eliseev M.S., Chikalenkova N.A., Barskova V.G. Clinical features of gout in women: the results of a comparative study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):178–182. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/1922>.
- Chohan S., Becker M.A., MacDonald P.A., Chefo S., Jackson R.L. Women with gout: efficacy and safety of urate-lowering with febuxostat and allopurinol. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(2):256–261. <https://doi.org/10.1002/acr.20680>.
- Institute of Medicine (US) Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences, Wizemann T.M., Pardue M.L. (eds.). *Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter?* Washington (DC): National Academies Press (US); 2001, pp. 6–9. <https://doi.org/10.17226/10028>.
- Liu K.A., Mager N.A. Women's involvement in clinical trials: historical perspective and future implications. *Pharm Pract (Granada)*. 2016;14(1):708. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4800017>.
- Puig J.G., Michan A.D., Jimenez M.L., Perez de Ayala C., Mateos F.A., Capitan C.F. et al. Female gout. Clinical spectrum and uric acid metabolism. *Arch Intern Med*. 1991;151(4):726–732. <https://doi.org/10.1001/archinte.1991.00400040074016>.
- Park Y.B., Park Y.S., Song J., Lee W.K., Suh C.H., Lee S.K. Clinical manifestations of Korean female gouty patients. *Clin Rheumatol*. 2000;19(2):142–146. <https://doi.org/10.1007/s100670050033>.
- Walker V., Stansbridge E.M., Griffin D.G. Demography and biochemistry of 2800 patients from a renal stones clinic. *Ann Clin Biochem*. 2013;50(2):127–139. <https://doi.org/10.1258/acb.2012.012122>.
- Neogi T., Jansen T.L., Dalbeth N., Fransen J., Schumacher H.R., Berendsen D. et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1789–1798. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208237>.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart J*. 2020;41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.

15. Roglic G., Norris S.L. Medicines for treatment intensification in type 2 diabetes and type of insulin in type 1 and type 2 diabetes in low-resource settings: Synopsis of the World Health Organization guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in nonpregnant adults with diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2018;169:394. <https://doi.org/10.7326/M18-1149>.
16. Humphrey L.L., Kansagara D., Qaseem A. World Health Organization guidelines on medicines for diabetes treatment intensification: Commentary from the American College of Physicians high value care committee. *Ann Intern Med.* 2018;169:398. <https://doi.org/10.7326/M18-1148>.
17. Kopple J.D. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(1):S66-S70. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.20748>.
18. Клинические Практические Рекомендации KDIGO 2012 по Диагностике и Лечение Хронической Болезни Почек. *Нефрология и диализ.* 2017;19(1):10–225. <https://doi.org/10.28996/1680-4422-2017-1-22-206>. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis.* 2017;19(1):10–225. (In Russ.) <https://doi.org/10.28996/1680-4422-2017-1-22-206>.
19. Wittens C., Davies A.H., Bækgaard N., Broholm R., Cavezzi A., Chastanet S. et al. Editor's Choice – Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;49(6):678–737. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.02.007>.
20. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castaneda-Sanabria J. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29–42. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>.
21. Benn C.L., Dua P., Gurrell R., Loudon P., Pike A., Storer R.I. et al. Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering Treatments. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:160. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00160>.
22. Meyers O. L., Monteagudo F.S. A comparison of gout in men and women. A 10-year experience. *S Afr Med J.* 1986;70(12):721–723. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3787395>.

Информация об авторах:

Цурко Владимир Викторович, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики института последипломного образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; vvtsurko@mail.ru

Громова Маргарита Александровна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; margarita-gromov@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Tsurko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of General Medical Practice of the Institute of Postgraduate Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Professor of the Department of Faculty Therapy of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; vvtsurko@mail.ru

Margarita A. Gromova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of The Department of Faculty Therapy of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; margarita-gromov@mail.ru