

Перспективы применения уратснижающей терапии у пациентов с бессимптомной гиперурикемией и подагрой

Е.В. Панина[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4383-9872>, buipvybho@gmail.com

М.С. Елисеев, <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>, elicmax@yandex.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

Резюме

Подагра – хроническое заболевание, характеризующееся приступами артрита, чаще нижних конечностей, которые развиваются в условиях длительной гиперурикемии, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами. В последнее десятилетие отмечается рост распространенности и гиперурикемии, и подагры, что вызывает беспокойство не только у ревматологов, но и врачей смежных специальностей. Это обусловлено тем, что мочевая кислота, откладываясь не только в суставах, но и в других органах и тканях, способствует развитию сердечно-сосудистых, метаболических заболеваний, а также хронической болезни почек и остеоартрита. Доказано, что даже бессимптомная гиперурикемия, а не только гиперурикемия как компонент клинической подагры, способствует более тяжелому течению указанных коморбидных патологий. Вероятно, решающее значение в нозогенезе полипатологии играет поддержание хронического системного воспалительного процесса, окислительного стресса и формирование эндотелиальной дисфункции. Накопленные научные данные свидетельствуют о том, что достижение целевых уровней мочевой кислоты (менее 360 мкмоль/л в случае бестофусной формы подагры и менее 300 мкмоль/л в случае тофусной подагры) приводит к снижению частоты церебральных, сердечно-сосудистых, почечных событий. Представляется многообещающим и назначение уратснижающих препаратов пациентам с гиперурикемией и наличием риска сахарного диабета 2-го типа и остеоартритом. Среди зарегистрированных в Российской Федерации уратснижающих препаратов фебуксостат показывает наиболее высокую эффективность и безопасность, а также обладает нефропротективным действием, что особенно важно у пациентов со снижением скорости клубочковой фильтрации. В статье подробно рассмотрено влияние фебуксостата на различные органы и системы у пациентов с подагрой и бессимптомной гиперурикемией.

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, фебуксостат, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, остеоартрит

Благодарности. Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с автовороспалительными дегенеративными заболеваниями (остеоартрит, остеопороз, саркопения, подагра, пирофосфатная артропатия) и мультиморбидностью (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания)» №1021051403074-2.

Для цитирования: Панина ЕВ, Елисеев МС. Перспективы применения уратснижающей терапии у пациентов с бессимптомной гиперурикемией и подагрой. *Медицинский совет*. 2023;17(21):128–134. <https://doi.org/10.21518/ms2023-404>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prospects for prescription of urate-lowering therapy in patients with asymptomatic hyperuricemia and gout

Elena V. Panina[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4383-9872>, buipvybho@gmail.com

Maxim S. Eliseev, <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>, elicmax@yandex.ru

Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Gout is a chronic disease characterized by attacks of arthritis, most often of the lower extremities, which develop under conditions of prolonged hyperuricemia caused by environmental and/or genetic factors. In the last decade, there has been an increase in the prevalence of both hyperuricemia and gout, which causes concern not only among rheumatologists, but also among doctors of related specialties. This is due to the fact that uric acid, deposited not only in joints, but also in other organs and tissues, contributes to the development of cardiovascular and metabolic diseases, as well as chronic kidney disease and osteoarthritis. It has been proven that even asymptomatic hyperuricemia, and not just hyperuricemia as a component of clinical gout, contributes to a more severe course of these comorbid pathologies. Probably, the maintenance of a chronic systemic inflammatory process, oxidative stress and the formation of endothelial dysfunction play a decisive role in the nosogenesis of polyopathy. Accumulated scientific evidence suggests that achieving target levels of uric acid (less than 360 µmol/L in the case of atophus gout and less than 300 µmol/L in the case of tophi gout) leads to a reduction in the incidence

of cerebral, cardiovascular, and renal events. Prescribing urate-lowering drugs to patients with hyperuricemia and at risk for type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis also appears promising. Among the urate-lowering drugs registered in the Russian Federation, febuxostat shows the highest efficiency and safety, and also has a nephroprotective effect, which is especially important in patients with a decrease in glomerular filtration rate.

The article examines in detail the effect of febuxostat on various organs and systems in patients with gout and asymptomatic hyperuricemia.

Keywords: hyperuricemia, gout, febuxostat, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, chronic kidney disease, osteoarthritis

Acknowledgements. The work was performed as part of the fundamental scientific research – development of an interdisciplinary personalized care model for patients with autoinflammatory degenerative diseases (osteoarthritis, osteoporosis, sarcopenia, gout, pyrophosphate arthropathy) and multimorbidity (obesity, cardiovascular diseases) No. 1021051403074-2.

For citation: Panina EV, Eliseev MS. Prospects for prescription of urate-lowering therapy in patients with asymptomatic hyperuricemia and gout. *Meditinskij Sovet*. 2023;17(21):128–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-404>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Подагра – системное заболевание, характеризующееся отложением в тканях кристаллов моногидрат натрия (МУН) и развивающимся в связи с этим воспалением узлиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Однако вне зависимости от генетической предрасположенности в развитии подагры принято выделять 4 стадии [2]: 1) ГУ без симптомов или анамнеза подагры и с отсутствием депозитов кристаллов МУН; 2) бессимптомная ГУ с признаками наличия депозитов кристаллов МУН; 3) ГУ с текущим или предшествующим эпизодом подагрического артрита; 4) ГУ с наличием тофусов, хроническим артритом, эрозивным артритом.

Очевидно, ГУ является исходным состоянием для развития клинической подагры (стадии 3 и 4), однако важно понимать, что повышение уровня мочевой кислоты (МК) выше 360 мкмоль/л не синонимично понятию «подагра» [3]. Растворимая форма МК (рМК) обнаруживается в высоких концентрациях в сыворотке крови еще до депонирования МУН, поэтому долгое время считалось, что бессимптомная ГУ не является патологическим состоянием. Однако даже в случае бессимптомного повышения МК сыворотки крови более чем в 20% случаев кристаллы МУН могут быть обнаружены в различных органах и тканях: внутрисуставно, периартикулярно, внутрипочечно и т. д. [4, 5]. Т. Т. Braga et al. [6] провели исследовательскую работу, в которой инкубировали макрофаги костного мозга в присутствии различных стимуляторов. Была выявлена сильная корреляция между уровнем рМК, активацией NLRP3 инфламмасомы и продукцией интерлейкина-1 (IL-1). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что даже растворимая форма МК способствует поддержанию и эскалации воспаления и фиброза.

В основе следующей стадии нозогенеза подагры является процесс фазового перехода МК в кристаллическое соединение с меньшей свободной энергией. Считается, что общий физико-химический процесс кристаллизации МК имеет сходство с формированием других кристаллов и характеризуется зависимостью как от концентрации уратов, так и от местных факторов: снижения температуры, механического повреждения тканей, способствующего

локальному перенасыщению уратами, факторов врожденного и адаптивного иммунитета, особенностей суставной жидкости и хрящевых элементов [7].

Выпадение МК в осадок приводит к реализации как прямой цитотоксичности МУН на поверхности суставного хряща (в т. ч. образуя первичные сайты нуклеации, инициаторные в патогенезе остеоартрита (OA)), так и опосредованного провоспалительного каскада. Кристаллы МУН активируют NF-κB-проводоспалительный путь и участвуют в сборке некросомального комплекса, что приводит к клеточной гибели [8]. Некротические клетки вызывают воспалительную реакцию, высвобождая иммуностимулирующие молекулы, к которым относят гистоны, алармины, например IL-1, фактор некроза опухоли (TNF-α) [9]. Упомянутые патогенетические процессы клинически определяются как приступы/хроническое микрокристаллическое воспаление суставов.

Потенциальная роль МК при других хронических заболеваниях также всесторонне изучается. Доказано, что бессимптомная ГУ и подагра ассоциируются со всеми компонентами метаболического синдрома как у мужчин, так и у женщин [10, 11]. В работе D.M. Maahs et al. [12] показано, что TNF-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 и приводит к формированию сахарного диабета (СД). Кроме того, дисфункция жировой ткани при ожирении может быть связана с повышенной активностью ксантинооксидазы, участвующей в синтезе МК, приводящей к окислительному стрессу, поддержанию хронического low-grade-воспаления и поражению эндотелия [13, 14]. Важным представляются результаты метаанализа, включившего 7 крупных исследований [15] и показавшего, что подагра ассоциируется с высоким риском развития хронической болезни почек (ХБП) > III стадии и нефролитиаза. Связь ГУ с исходами сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) почек подтверждена крупными эпидемиологическими исследованиями, при этом показана ассоциация между ГУ и увеличением сердечно-сосудистой смертности, сердечной недостаточности, мерцательной аритмии и инсультом [16–18].

Основу терапии клинической подагры составляет систематический прием уратснижающей терапии (УСТ), а именно ингибиторов ксантинооксидазы. Учитывая высокую коморбидность подагры, проблема заключается не только в том, чтобы купировать подагрическую атаку, достичь целевых уровней МК (<360 мкмоль/л у пациентов с бестофусной подагрой и < 300 мкмоль/л у пациентов с наличием тофусов), но и в том, чтобы справиться с негативным влиянием ГУ и кристаллов МУН в целом. Если целесообразность назначения УСТ у пациентов с 3–4-й стадиями подагры очевидна, то вопрос снижения уровня МК у пациентов с доклинической подагрой (1–2-й стадии) остается дискуссионным.

В данной статье будут обсуждены перспективы применения УСТ у пациентов с различными стадиями подагры и коморбидностью.

Назначение уратснижающей терапии при АГУ может обсуждаться в двух аспектах: во-первых, это снижение риска развития подагры, во-вторых, снижение риска развития ССЗ, ХБП, (хроническая болезнь почек), СД (сахарный диабет) и других заболеваний [19].

УРАТСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПОДАГРЕ

Необходимость назначения УСТ пациенту с подагрой общепринята, и, хотя различные действующие рекомендации по лечению подагры имеют минимальные отличия, для всех является определяющей необходимость поддержания сывороточного уровня МК как минимум < 360 мкмоль/л [20]. Интересно, что ни одна из них не рассматривает необходимость назначения УСТ пациентам с АГУ с целью профилактики подагры.

Несмотря на то что оба препарата, зарегистрированные в РФ для лечения подагры (аллопуринол и фебуксостат), относятся к одной фармакологической группе, имеющиеся у них отличия предопределили необходимость дифференцированного подхода к выбору одного из них для конкретного больного.

Так, вследствие особенностей метаболизма фебуксостат обладает в несколько раз более низкой частотой возникновения тяжелых кожных реакций, в т. ч. летальных, в сравнении с аллопуринолом, предопределяя необходимость учитывать этот факт при назначении последнего отдельным этническим группам и проведения у них генетического обследования до назначения препарата (ген *HLA B5801*) [20, 21]. Кроме того, отсутствие необходимости титрования дозы фебуксостата приводит к более быстрому достижению целевого уровня МК и лучшей, в сравнении с аллопуринолом, приверженности к приему, что имеет высокую значимость у пациентов с подагрой, как известно, не отличающихся хорошим комплаенсом [22].

Наряду с более высокой безопасностью, фебуксостат показал большую эффективность. R. Lertnawapan et al. [23] продемонстрировали, что терапия фебуксостатом в дозах 40 и 80 мг/сут достоверно чаще приводила к достижению целевого уровня МК (отношение шансов, (ОШ) 10,96; 95%-ный 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. Неоспоримым преимуществом фебуксостата является простота титрования дозы: у большей части больных старовой дозы препарата (80 мг/сут) будет достаточно для достижения и поддержания сывороточного уровня МК ниже целевого, в т. ч. при исходной неэффективности аллопуринола [23].

УРАТСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Доказано, что ССЗ ассоциированы с ГУ и могут возникать задолго до трансформации бессимптомной ГУ в клиническую подагру. Таким образом, назначение УСТ и при АГУ, и при подагре рассматривается как потенциально новый способ профилактики ССЗ. В этой связи интересно, имеет ли значение выбор конкретного препарата.

Нельзя упускать из виду результаты CARES, опубликованные в 2018 г. [24], в которых сообщается о более высоком показателе смертности от ССЗ на фоне лечения фебуксостатом. Вызвавшая резонанс научная работа была неоднократно подвергнута критическому анализу, который констатировал ряд принципиально важных методологических ошибок, не позволяющих рассматривать ее результаты как несомненные и окончательные. Обоснованность сомнений подтвердили последующие за CARES работы. В обсервационном исследовании A.F.G. Cicero et al. [25] у пациентов старше 60 лет с ГУ и ХСН снижение сывороточного уровня МК на фоне приема фебуксостата ассоциировалось даже с несколько 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), $p = 0,04$.

M. Konishi et al. [26] провели апостериорный анализ 1 070 пациентов с бессимптомной ГУ, рандомизированных в группы принимавших и непринимавших фебуксостат. По истечении 36 мес. оказалось, что лечение фебуксостатом снижало частоту церебральных, сердечно-сосудистых и почечных событий у пациентов с ГУ и с уже имеющимися ССЗ (ОШ 0,601, 95% ДИ 0,384–0,940, $p = 0,026$), и эти эффекты наблюдались в группе пациентов с ГУ без ССЗ ($p = 0,227$). Кроме того, общая смертность была значительно ниже в группе принимавшей фебуксостат, чем в группе пациентов, не принимавших фебуксостат (ОШ 0,160, 95% ДИ 0,047–0,547, $p = 0,004$).

Наконец, по результатам исследования FAST (столь же крупном, как CARES, но лишенном ряда принципиально важных изъянов), длительное применение фебуксостата также не было связано с повышенным риском смерти или серьезных нежелательных явлений по сравнению с аллопуринолом [27].

Основным препятствием для беззаплэационного доказательства благотворного влияния УСТ у пациентов с подагрой на исход заболевания является невозможность сравнения отдаленных результатов применения таковой с контрольной группой (не получающей

соответствующее лечение) и отсутствие крупных сравнительных РКИ при АГУ. Резонно предположить, что благоприятное влияние на сердечно-сосудистую и общую смертность могут оказывать ингибиторы ксантинооксиданты в целом, причем в том случае, когда они применяются длительно. Так, F. Perez-Ruiz et al. [28] в когортном исследовании проанализировали, насколько будет разниться общая и сердечно-сосудистая смертность у пациентов с подагрой в зависимости от достижения и недостижения целевого значения уровня МК крови (<360 мкмоль/л). Оказалось, что снижение уровня МК ниже указанного значения отождествлялось с более чем двукратной редукцией показателей как сердечно-сосудистой, так и общей смертности. Вероятно, решающее значение, по мнению авторов, имеет растворение кристаллов уратов, влияние которых не ограничивается местным воспалением, а связано с поддержанием хронического системного воспалительного процесса как одного из механизмов развития и прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний и обменных нарушений. На сегодняшний день известно, что обнаружение кристаллов уратов в стенках крупных сосудов у пациентов с подагрой (в большей степени) и АГУ (в меньшей степени) не является казуистическим [29], а их наличие отождествляется с развитием воспаления и кальцификации коронарных артерий [30].

УРАТСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Направленных исследований по изучению влияния УСТ на риск развития СД2 не проводилось, однако, учитывая уже имеющиеся данные, их необходимость имеет реальное обоснование.

Доказано, что ГУ может быть связана с повышением риска развития СД2 и ряда других метаболических нарушений посредством следующих патофизиологических изменений: активации воспалительного процесса, окислительного стресса, развития инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции [31]. Высокая концентрация МК оказывает прооксидантное действие, приводит к увеличению выработки активных форм кислорода и развитию воспаления. Опосредованное МК стресс-индуцированное перекисное окисление липидов, повреждение ДНК и активация воспалительных факторов в конечном итоге приводят к гибели клеток сосудов, вызывая эндотелиальную дисфункцию [14, 32]. Кроме того, окислительный стресс влияет на экспрессию гена инсулина, вызывая снижение секреции инсулина и инсулинорезистентность.

По результатам многолетнего проспективного наблюдения [33] больных подагрой, среди факторов, ассоциирующихся с развитием у них СД2, был повышенный уровень МК при уровне > 480 мкмоль/л, наличие тофусов и высокая частота приступов артрита, т. е. чем тяжелее протекала подагра, тем большим был риск развития СД2. Напротив, при уровне МК < 300 мкмоль/л и приеме фебуксостата (Аденурик[®]) риск СД2 снижался. Можно предположить, что стойкий контроль ГУ, который, как было показано выше, при приеме фебуксостата возможен у большей

части больных, был причиной его антидиабетогенного действия. Интересно, что предполагается также и прямое повреждающее действие кристаллов уратов на поджелудочную железу, которые могут обнаруживаться у пациентов с подагрой при гистологическом исследовании у пациентов, перенесших острый панкреатит [34].

УРАТСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Наряду с ССР и обменными нарушениями, подагра часто сопровождается заболеваниями почек, в частности ХБП, которая может иметь фатальные последствия [35].

H.R. Schumacher et al. [36] опубликовали данные РКИ, проведенного в рамках III фазы клинического исследования фебуксостата, которые свидетельствовали, что эффективность аллопуринола у пациентов даже с умеренным снижением СКФ низкая, а достижение целевого уровня МК сыворотки маловероятно, тогда как стандартные дозы фебуксостата были эффективны и при снижении СКФ. В дальнейшем в ряде исследований было показано нефропротективное действие фебуксостата, что выводит его в ранг «препарата выбора» при сочетании подагры с ХБП.

В исследование Y. Tsuruta et al. [37] было включено 84 пациента с ГУ и ХБП 3b–5-й стадий, которые уже получали УСТ в виде аллопуринола в различных дозах. Пятьдесят семь пациентов были переключены на фебуксостат, а остальные продолжили прежнюю терапию. У пациентов, переведенных на фебуксостат, средний сывороточный уровень МК через 12 мес. наблюдения снизился с $6,1 \pm 1,0$ до $5,7 \pm 1,2$ мг/дл ($p < 0,05$); у получавших аллопуринол – увеличился с $6,2 \pm 1,1$ до $6,6 \pm 1,1$ мг/дл ($p < 0,05$). При сравнении СКФ в динамике оказалось, что в группе принимавших аллопуринол она снизилась на 24,6%, в то время как у принимавших фебуксостат практически не изменилась. При этом переход с аллопуринола на фебуксостат был связан с достоверным увеличением среднего значения СКФ, что позволило сделать вывод о замедлении прогрессии ХБП фебуксостатом в сравнении с аллопуринолом.

Применение фебуксостата допустимо и при терминальной стадии ХБП. При этом возможность достижения целевого уровня МК при приеме фебуксостата у пациентов с подагрой не зависит от функции почек, в т. ч. у пациентов с СД2, превышая 80% даже при ХБП 4-й стадии (СКФ в пределах 15–29 мл/мин) [38]. Проведенный анализ изменения СКФ у пациентов с подагрой с максимально сниженной функцией почек (<30 мл/мин/1,73 м²) на фоне приема фебуксостата показал, что отмечалась тенденция к повышению СКФ: $26,5 \pm 2,6$ мл/мин/1,73 м² против $27,3 \pm 4,9$ мл/мин/1,73 м² через 26 нед. терапии ($p = 0,42$) [39]. У пациентов с нормальной функцией почек уровень рСКФ повысился с $101,3 \pm 18,03$ мл/мин/1,73 м² до $102,8 \pm 28,6$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,02$). Вероятно, что чем раньше назначена УСТ, тем в большей мере следует ожидать от нее нефропротективного эффекта. Наконец, авторы отмечают низкую частоту нежелательных явлений, не зависящую от стадии ХБП.

В другой схожей работе 26-недельный курс терапии фебуксостатом, назначенный 80 пациентам с подагрой, помимо стойкого снижения уровня МК сыворотки (у 75% к концу наблюдения он был ниже целевого, причем ровно в половине случаев у пациентов с тофусной подагрой он был определен как < 300 мкмоль/л), показал достоверное увеличение СКФ (с $74,1 \pm 21$ мл/мин до $77,6 \pm 20,9$ мл/мин) [40]. Важно, что в этих работах почти все пациенты продолжали прием низких доз нестероидных противовоспалительных препаратов или колхицина, и объяснить факт улучшения почечной функции их отменой нельзя.

Преимущества фебуксостата перед другими уратснижающими препаратами демонстрируют и результаты последних метаанализов [41].

Таким образом, фебуксостат представляется оптимальным препаратом для лечения больных подагрой и бессимптомной ГУ при ХБП как с точки зрения влияния на уровень урикемии, так и возможности реально замедлить прогрессирование почечной недостаточности.

УРАТСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

ВОЗ оценивает ОА как одно из самых распространенных заболеваний. По ее оценкам, 240 млн человек во всем мире страдают симптоматическим ОА, в т. ч. 10% мужчин и 18% женщин в возрасте 60 лет и старше¹. Тем не менее имеющиеся на сегодняшний день методы лекарственной терапии явно недостаточны как для контроля боли, так и возможности влиять на прогрессирование ОА.

E. Pascual et al. [42] показали, что особенностью механизма кристаллизации МК у пациентов с ОА и ГУ является более интенсивный темп выстраивания кристаллов вдоль волокон коллагена в зоне поврежденного хряща в сравнении с интактной зоной хрящевой ткани. Образованные кристаллы, в свою очередь, способствуют реализации как прямого цитотоксического действия, так и активации ряда сигнальных путей, в частности провоспалительного NF-κB-пути. В случае продвинутой стадии подагры депозиты МУН проникают в костную ткань, замещая трабекулярные пространства и формируя как эрозии кортикальной кости, так и способствуя более агрессивному течению ОА.

Интересные данные получены по предварительным результатам исследования [43], проводимого в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (обследовано 308 пациентов

¹ World Health Organization. Chronic rheumatic conditions. Available at: <https://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en>.

с АГУ и подагрой): обнаружение кристаллов по данным УЗИ коленных суставов и/или стоп ассоциировано с более продвинутой стадией ОА по Kellgren-Lawrence как при подагре, так и при АГУ (при сравнении с теми пациентами с АГУ, у которых депозиты кристаллов уратов не выявлялись), в обоих случаях $p < 0,05$). Эти данные могут явиться потенциальной патогенетической основой применения УСТ у пациентов с ОА с целью сдерживания прогрессирования последнего с одной стороны и предотвращения перехода ГУ в стадию клинической подагры – с другой. Иными словами, можно предположить, что наличие кристаллов уратов при АГУ является как основной причиной более быстрой прогрессии ОА, так и «промежуточным звеном» при трансформации АГУ в подагру.

Безусловно, говорить о необходимости массового применения УСТ у пациентов с АГУ и ОА преждевременно, однако накапливаются данные, что подобная терапия может иметь реальные перспективы. Так, в опыте на мышах [44], получающих различные диеты (обычную или с высоким содержанием жиров), а также терапию фебуксостатом или плацебо, оказалось, что кетодиета, в отличие от сбалансированного питания, способствовала повышению уровня ксантиноксидазы, МК и прогрессированию ОА, тогда как параллельный прием фебуксостата приводил и нормализации МК и к регрессии явлений ОА при кетодиете.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на растущее число крупных научных исследований, демонстрирующих благоприятное влияние УСТ у пациентов с АГУ и подагрой на отдаленные исходы ССЗ и других заболеваний, абсолютные показания для назначения УСТ пациентам с бессимптомной ГУ до сих пор не определены. Однако очевидно, что длительное применение ингибиторов ксантиноксидазы, в частности фебуксостата, может быть оценено как перспективное ввиду снижения рисков развития коморбидных ГУ состояний.

Фебуксостат является препаратом выбора в терапии подагры, влияя не только на уровень урикемии и течение заболевания, но и снижая частоту церебральных, сердечно-сосудистых, почечных событий. Также представляется многообещающим назначение УСТ пациентам с ГУ и наличием риска СД2 и ОА.

Поступила / Received 25.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 13.10.2023
Принята в печать / Accepted 14.10.2023



Список литературы / References

- 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. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2004-1374>. Nasonova VA, Barskova VG. Early diagnostic and treatment of gout - is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. *Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(1):5–7. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2004-1374>.
- Dalbeth N, House ME, Aati O, Tan P, Franklin C, Horne A et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):908–911. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-20639>.
- Елисеев МС. Гиперурикемия как фактор поражения почек и мишень терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(6):30–35. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-6-30-35>. Eliseev MS. Hyperuricemia as the Factor of Kidney Damage and the Target of Therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(6):30–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-6-30-35>.

5. Wang S, Pillinger MH, Krasnokutsky S, Barbour KE. The association between asymptomatic hyperuricemia and knee osteoarthritis: data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(9):1301–1308. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.05.013>.
6. Braga TT, Forni MF, Correa-Costa M, Ramos RN, Barbuto JA, Branco P et al. Soluble Uric Acid Activates the NLRP3 Inflammasome. *Sci Rep*. 2017;7:39884. <https://doi.org/10.1038/srep39884>.
7. McGill NW, Dieppe PA. Evidence for a promoter of urate crystal formation in gouty synovial fluid. *Ann Rheum Dis*. 1991;50(8):558–561. <https://doi.org/10.1136/ard.50.8.558>.
8. Meng Y, Horne CR, Samson AL, Dagley LF, Young SN, Sandow JJ et al. Human RIPK3 maintains MLKL in an inactive conformation prior to cell death by necroptosis. *Nat Commun*. 2021;12(1):6783. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27032-x>.
9. Насонов ЕЛ. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):19–27. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-19-27>.
Nasonov EL. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):19–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-19-27>.
10. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2007;57(1):109–115. <https://doi.org/10.1002/art.22466>.
11. Cicero AFG, Fogacci F, Giovannini M, Grandi E, Rosticci M, D'Addato S, Borghi C. Serum uric acid predicts incident metabolic syndrome in the elderly in an analysis of the Brisighella Heart Study. *Sci Rep*. 2018;8(1):11529. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29955-w>.
12. 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. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0381-0>.
13. Tushima Y, Nishizawa H, Tochino Y, Nakatsujii 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. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.48509>.
14. Желябина ОВ, Елисеев МС. Развитие сахарного диабета 2-го типа при подагре. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):599–607. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-599-607>.
Zhelyabina OV, Eliseev MS. Type 2 diabetes mellitus and gout. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):599–607. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-599-607>.
15. Yu KH, Kuo CF, Luo SF, See LC, Chou JI, Chang HC, Chiou MJ. Risk of end-stage renal disease associated with gout: a nationwide population study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R83. <https://doi.org/10.1186/ar3806>.
16. Елисеев МС, Денисов ИС, Маркелова ЕИ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):10–19. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789510-19>.
Eliseev MS, Denisov IS, Markelova EI, Glukhova SI, Nasonov EL. Independent risk factors for severe cardiovascular events in male patients with gout: Results of a 7-years prospective study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(5):10–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201789510-19>.
17. Zhao G, Huang L, Song M, Song Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2013;231(1):61–68. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.023>.
18. Tamariz L, Hernandez F, Bush A, Palacio A, Hare JM. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2014;11(7):1102–1108. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.04.003>.
19. Stamp L, Dalbeth N. Urate-lowering therapy for asymptomatic hyperuricaemia: A need for caution. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(4):457–464. <https://doi.org/10.1016/j.smarthrt.2016.07.015>.
20. Елисеев МС. Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Уратникающие препараты (часть 1). *Современная ревматология*. 2020;14(3):117–124. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-117-124>.
Eliseev MS. Commentaries on the updated American College of Rheumatology guidelines for the management of gout. Urate-lowering drugs (Part 1). *Sovremennaya Revmatologiya*. 2020;14(3):117–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-117-124>.
21. Lu N, Rai SK, Terkeltaub R, Kim SC, Menendez ME, Choi HK. 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;46(2):253–258. <https://doi.org/10.1016/j.smarthrt.2016.03.014>.
22. Kim A, Kim Y, Kim GT, Ahn E, So MW, Lee SG. 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;39(12):3769–3776. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05161-w>.
23. Lerntawapan 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*. 2021;40(1):255–262. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05262-6>.
24. Chikina M, Sheliabina O, Eliseev M. AB1045 quality of life in patients with gout taking urate-lowering drugs, depending on the achievement of the target level of serum uric acid. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81:1645–1646. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.1766>.
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. Cicero AFG, Cosentino ER, Kuwabara M, Degli Esposti D, Borghi C. Effects of allopurinol and febuxostat on cardiovascular mortality in elderly heart failure patients. *Intern Emerg Med*. 2019(6):949–956. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02070-y>.
27. Konishi M, Kojima S, Uchiyama K, Yokota N, Tokutake E, Wakasa Y et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiorenovascular Events Prevention Study (FREED) investigators. Effect of febuxostat on clinical outcomes in patients with hyperuricemia and cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2022;349:127–133. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.11.076>.
28. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J et al. FAST Study Group. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;396(10264):1745–1757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32234-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32234-0).
29. Pérez Ruiz F, Richette P, Stack AG, Karra Gurunath R, García de Yébenes MJ, Carmona L. Failure to reach uric acid target of < 0.36 mmol/L in hyperuricemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. *RMD Open*. 2019;5(2):e001015. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001015>.
30. Barazani SH, Chi WV, Pyzik R, Chang H, Jacobi A, O'Donnell T et al. Quantification of uric acid in vasculature of patients with gout using dual-energy computed tomography. *World J Radiol*. 2020;12(8):184–194. <https://doi.org/10.4329/wjr.v12.i8.184>.
31. Klauer AS, Halpern EI, Strobl S, Gruber J, Feuchtnner G, Bellmann-Weiler R et al. Dual-Energy Computed Tomography Detection of Cardiovascular Monosodium Urate Deposits in Patients With Gout. *JAMA Cardiol*. 2019;4(10):1019–1028. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.3201>.
32. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.283.18.2404>.
33. 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20486275>.
34. Желябина ОВ, Елисеев МС, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Факторы, влияющие на развитие сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой (результаты многолетнего проспективного исследования). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):374–380. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-374-380>.
Zhelyabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, Nasonov EL. Contributing factors of diabetes mellitus among patients with gout (results of the long-term prospective study). *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):374–380. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-374-380>.
35. Choi S, Voskanian N, Ramos J, Nguyen KHY. Tophaceous Gout in the Pancreas: Case Reports and Review of the Literature. *Case Rep Rheumatol*. 2022;2022:3671627. <https://doi.org/10.1155/2022/3671627>.
36. Елисеев МС, Новикова АМ. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространность, причины, перспективы уратснижающей терапии. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):120–128. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000232>.
Eliseev MS, Novikova AM. Comorbidity in gout and hyperuricemia: prevalence, causes, prospects of urate lowering therapy. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(5):120–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000232>.
37. Schumacher HRJr, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J 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(11):1540–1548. <https://doi.org/10.1002/art.24209>.
38. Tsuruta Y, Mochizuki T, Moriyama T, Itabashi M, Takei T, Tsuchiya K, Nitta K. Switching from allopurinol to febuxostat for the treatment of hyperuricemia and renal function in patients with chronic kidney disease. *Clin Rheumatol*. 2014;33(11):1643–1648. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2745-5>.
39. Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН, Тхакоков ММ. Эффективность фебукостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек. *РМЖ*. 2022;6(3):140–147. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-3-140-147>.
Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Thakokov MM. Febuxostat efficacy in patients with gout depending on kidney function. *RMJ*. 2022;6(3):140–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-3-140-147>.

40. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Влияние фебуксостата на вероятность достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и почечную функцию у пациентов с подагрой: результаты проспективного наблюдательного исследования. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(29):16–21. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-29-16-21>.
- Yeliseyev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. The Effect of Febuxostat on the Probability of Reaching the Target Serum Uric Acid Level and Renal Function in Patients with Gout: Results of a Prospective Observational Study. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(29):16–21. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-29-16-21>.
41. Liu X, Qiu Y, Li D, Tan J, Liang X, Qin W. Effectiveness of Drug Treatments for Lowering Uric Acid on Renal Function in Patients With Chronic Kidney Disease and Hyperuricemia: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. 2021;12:690557. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.690557>.
42. Pascual E, Addadi L, Andrés M, Sivera F. Mechanisms of crystal formation in gout—a structural approach. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(12):725–730. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.125>.
43. Черёмушкина ЕВ, Елисеев МС. Гиперурикемия и подагра: влияние на костный метаболизм и суставной хрящ (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(3):348–357. <https://doi.org/10.14341/omet12894>. Cheremushkina EV, Eliseev MS. Hyperuricemia and gout: effects on bone and articular cartilage (literature review). *Obesity and Metabolism*. 2022;19(3):348–357. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12894>.
44. Aibibula Z, Alizixiding M, Iwata M, Piao J, Hara Y, Okawa A, Asou Y. Xanthine oxidoreductase activation is implicated in the onset of metabolic arthritis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;472(1):26–32. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.02.039>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **М.С. Елисеев**

Концепция и дизайн исследования – **Е.В. Панина, М.С. Елисеев**

Написание текста – **Е.В. Панина, М.С. Елисеев**

Сбор и обработка материала – **Е.В. Панина, М.С. Елисеев**

Обзор литературы – **Е.В. Панина, М.С. Елисеев**

Перевод на английский язык – **Е.В. Панина, М.С. Елисеев**

Анализ материала – **Е.В. Панина**

Статистическая обработка – **Е.В. Панина**

Редактирование – **Е.В. Панина, М.С. Елисеев**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Панина, М.С. Елисеев**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Maxim S. Eliseev**

Study concept and design – **Elena V. Panina, Maxim S. Eliseev**

Text development – **Elena V. Panina, Maxim S. Eliseev**

Collection and processing of material – **Elena V. Panina, Maxim S. Eliseev**

Literature review – **Elena V. Panina, Maxim S. Eliseev**

Translation into English – **Elena V. Panina, Maxim S. Eliseev**

Material analysis – **Elena V. Panina, Maxim S. Eliseev**

Statistical processing – **Elena V. Panina**

Editing – **Elena V. Panina, Maxim S. Eliseev**

Approval of the final version of the article – **Elena V. Panina, Maxim S. Eliseev**

Информация об авторах:

Панина Елена Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; buipvybho@gmail.com

Елисеев Максим Сергеевич, к.м.н., заведующий лаборатории микрокристаллических артритов, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; elicmax@yandex.ru

Information about the authors:

Elena V. Panina, Junior Researcher, Laboratory of Microcrystalline Arthritis, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; buipvybho@gmail.com

Maxim S. Eliseev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Microcrystalline Arthritis, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; elicmax@yandex.ru