

Оценка эффективности изолированного и комбинированного применения фебуксостата и эмпаглифлозина у пациентов с подагрой и сахарным диабетом 2-го типа (исследование «ОПОРА»)

В.В. Салухов^{1✉}, vlasaluk@yandex.ru, В.И. Мазуров², И.И. Новиков¹, А.А. Минаков¹, Д.М. Реут¹, Р.А. Башкинов²

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Введение. С учетом растущей частоты встречаемости ассоциации подагры и сахарного диабета 2-го типа необходимо изучить влияние на их течение современной терапии.

Цель. Оценить влияние как изолированного, так и комбинированного применения фебуксостата и эмпаглифлозина на метаболические показатели и маркеры воспаления у пациентов с подагрой и СД2.

Материалы и методы. В исследование «ОПОРА» включено 120 мужчин в возрасте 40–65 лет с одновременным наличием подагры и сахарного диабета 2-го типа. Обследуемые были рандомизированы на 3 группы (n = 40): группа 1 (Ф), получающие препарат фебуксостат 80 мг/сут; группа 2 (Э) – эмпаглифлозин 25 мг/сут; группа 3 (ФЭ) – комбинацию препаратов фебуксостат 80 мг/сут + эмпаглифлозин 25 мг/сут. Изучаемые параметры анализировались перед назначением терапии и через 12 нед. лечения.

Результаты. Снижение уровня мочевой кислоты было наиболее значительным в группе 1 (Ф) ($\Delta = 22,3\%$, $p < 0,01$). Наиболее выраженное снижение уровня глюкозы было достигнуто в группе 2 (Э) ($\Delta = 32,2\%$, $p < 0,01$) и группе 3 (ФЭ) ($\Delta = 21,6\%$, $p < 0,01$). В группе 3 (ФЭ) выявлено более значительное снижение уровня инсулина ($\Delta = 26,2\%$, $p < 0,01$) и НОМА-IR ($\Delta = 23,0\%$, $p < 0,01$) через 3 мес.

Наиболее значимое увеличение уровня адипонектина и снижение уровня лептина отмечено в группе 3 (ФЭ), $p < 0,01$. Наибольший эффект в снижении показателей, характеризующих воспаление, наблюдался в группе 3 (ФЭ) в виде достоверного снижения уровня СОЭ, СРБ, ФНО- α . Через 12 нед. отмечено снижение массы тела на ~ 3 кг в группах 2 (Э) и 3 (ФЭ).

Выводы. Комбинация препаратов фебуксостат и эмпаглифлозин обладает аддитивным эффектом в отношении положительного влияния на маркеры воспаления и уровень адипонектина без взаимного ослабления вес-редуцирующего урат- и сахароснижающего эффектов.

Ключевые слова: гипергликемия, инсулинорезистентность, мочевая кислота, подагра, коморбидность, адипонектин

Для цитирования: Салухов ВВ, Мазуров ВИ, Новиков ИИ, Минаков АА, Реут ДМ, Башкинов РА. Оценка эффективности изолированного и комбинированного применения фебуксостата и эмпаглифлозина у пациентов с подагрой и сахарным диабетом 2-го типа (исследование «ОПОРА»). *Медицинский совет*. 2024;18(6):54–63. <https://doi.org/10.21518/ms2024-173>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of urate-lowering efficacy of isolated and combined use of febuxostat and empagliflozin in patients with gout and type 2 diabetes mellitus (OPORA Clinical Trial)

Vladimir V. Salukhov^{1✉}, vlasaluk@yandex.ru, Vadim I. Mazurov², Ilya I. Novikov¹, Alexey A. Minakov¹, Dina M. Reut¹, Roman A. Bashkinov²

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

² Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Introduction. Given the increasing frequency of the association of gout and type 2 diabetes, it is necessary to study the impact of modern therapy on their course.

Aim. To evaluate the influence of isolated and combined use of febuxostat and empagliflozin on metabolic parameters and inflammatory markers in patients with gout and type 2 diabetes.

Materials and methods. The “OPORA” study included 120 men aged 40–65 years with the simultaneous presence of gout and type 2 diabetes. The subjects were randomized into 3 groups (n = 40): group 1 (F), receiving febuxostat 80 mg/day; group 2 (E) – empagliflozin 25 mg/day; group 3 (FE) – combination of drugs febuxostat 80 mg/day + empagliflozin 25 mg/day. The studied parameters were analyzed before the appointment of therapy and after 12 weeks of treatment.

Results. The decrease in uric acid levels was most significant in group 1 (F) ($\Delta = 22.3\%$, $p < 0.01$). The most pronounced decrease in glucose levels was achieved in group 2 (E) ($\Delta = 32.2\%$, $p < 0.01$) and group 3 (FE) ($\Delta = 21.6\%$, $p < 0.01$). In group 3 (FE) a more significant decrease in insulin levels was revealed ($\Delta = 26.2\%$, $p < 0.01$) and HOMA-IR ($\Delta = 23.0\%$, $p < 0.01$) after 3 months.

The most significant increase in the level of adiponectin and decrease in the level of leptin was noted in group 3 (FE), $p < 0.01$. The greatest effect in reducing indicators characterizing inflammation was observed in group 3 (FE) in the form of a significant decrease in the levels of ESR, CRP, TNF- α . After 12 weeks, a decrease in body weight of ~ 3 kg was noted in groups 2 (E) and 3 (FE).

Conclusions. The combination of febuxostat and empagliflozin has an additive effect in positively influencing inflammatory markers and adiponectin levels, without mutual attenuation of urate- and glucose-lowering effects.

Keywords: hyperglycemia, insulin resistance, uric acid, gout, comorbidity, adiponectin

For citation: Salukhov VV, Mazurov VI, Novikov II, Minakov AA, Reut DM, Bashkinov RA. Evaluation of urate-lowering efficacy of isolated and combined use of febuxostat and empagliflozin in patients with gout and type 2 diabetes mellitus (OPORA Clinical Trial). *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(6):54–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-173>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В мире в настоящее время численность больных сахарным диабетом (СД) превысила 537 млн человек, более половины из которых – люди трудоспособного возраста (40–59 лет). По прогнозам Международной диабетической федерации (IDF), к 2045 г. количество больных СД достигнет 783 млн, преимущественно за счет СД2 [1].

У пациентов с СД2 на фоне инсулинорезистентности формируются не только нарушения углеводного и липидного обменов, но и нередко изменения в обмене пуринов, продолжающиеся развитием гиперурикемии, а у некоторых пациентов – подагры [2]. Подагра – самый распространенный воспалительный артрит среди лиц среднего и пожилого возраста, и его манифестация, как было показано в некоторых исследованиях, позволяет выявить не только нарушение обмена пуринов, но и гиперлипидемию, СД2, артериальную гипертензию [3]. Ассоциация СД2 и подагры является важнейшей научно-практической проблемой, обусловленной их независимым влиянием на увеличение сердечно-сосудистого риска. Так, повышение уровня МК сыворотки на 1 мг/дл увеличивало смертность от ИБС на 12% [4]. Вместе с тем СД2 является значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, способствующим повышению риска развития ИБС в 2–4 раза, а смертность при развитии острого коронарного синдрома у больных СД2 выше в 2–3 раза [1].

В нескольких эпидемиологических исследованиях сообщалось о возможной корреляции между риском развития подагры и заболеваниями, характеризующимися метаболическими нарушениями: СД2, ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия. Традиционный MR-анализ (Менделевская рандомизация) показал надежную причинно-следственную связь увеличения степени ожирения, измеряемого по индексу массы тела (ИМТ), снижения уровня холестерина липопротеидов высокой

плотности (ЛПВП) и повышения систолического артериального давления (САД), с риском развития подагры. Также наблюдалась прямая корреляционная связь между уровнем инсулина натощак, ИМТ, триглицеридов (ТГ), САД, аланинаминотрансферазы (АЛТ), а также уратов в сыворотке крови [5].

К общим чертам обоих заболеваний следует отнести прогрессирующее течение при отсутствии лечения, а главной задачей терапии сегодня является достижение целевых показателей, которые должны быть персонализированы на основе оценки сердечно-сосудистого риска и сопутствующей патологии [6].

Взаимосвязь нарушений пуринового обмена и СД2 доказывается не только одновременным ростом их распространенности. Важно отметить увеличение встречаемости их ассоциации, что, по-видимому, может говорить о двустороннем влиянии гиперурикемии (ГУ) на развитие СД2 и наоборот. Так, распространенность СД2 у лиц с бессимптомной ГУ выше, чем в популяции, но еще выше распространенность СД2 при подагре [7, 8]. По данным исследования NHANES 2007–2008 гг., распространенность СД при подагре составила 26,9%, в то время как при бессимптомной ГУ – 12,2% [9], а по результатам NHANES III вероятность наличия СД2 у пациентов с подагрой в 3 раза выше в сравнении с остальной популяцией (33,1%, 95% ДИ 28,8–41,4 vs 10,8%, 95% ДИ 9,9–11,8) [10].

В отличие от СД2 патогенез подагры основан не только на метаболическом нарушении – ГУ, но и на острой воспалительной реакции (подагрический приступ), обусловленной активацией воспалительных процессов в клетках моноцитарно-макрофагальной системы под воздействием кристаллов моноурата натрия [11]. Во многих исследованиях показано, что именно кристаллы моноурата натрия вызывают увеличение выработки IL-1 β с последующим каскадом повышенного производства интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и др. [12–14].

В связи с ростом частоты ассоциации подагры и СД2 необходимо принимать во внимание влияние значимой специфической урат- и сахароснижающей терапии на сопутствующее заболевание и оптимизировать ее выбор с учетом плейотропных эффектов препаратов.

Одной из наиболее перспективных групп препаратов, применение которых выходит за рамки диабетологии являются ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) [15], которые снижают не только риск сердечно-сосудистой смерти, сердечной недостаточности, прогрессирующей почечной недостаточности, инфаркта миокарда, но также инсульта и подагры [16].

В отношении последней следует подчеркнуть, что, действительно, *post-hoc*-анализ масштабного исследования EMPA-REG OUTCOME (7020 пациентов с СД2) показал, что помимо продемонстрированных кардио- и нефропротективных эффектов эмпаглифлозин снижает уровень мочевой кислоты и комбинированную конечную точку – новые случаи назначения специфической противоподагрической терапии или развития подагрической атаки [17].

В другом исследовании, EMPEROR-REDUCED, в котором участвовало 3 676 пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (\pm СД2), эмпаглифлозин вызывал быстрое и устойчивое снижение уровня моноурата натрия в крови и регресс клинических проявлений, связанных с подагрой. Исследователи связывают позитивное влияние иНГЛТ-2 на пуриновый обмен активацией в проксимальном канальце нефрона транспортера GLUT-9/изоформа 2, вызванной глюкозурией, которая определяет развитие урикозурического эффекта [18].

С другой стороны, препаратом первой линии специфической уратснижающей терапии является фебуксостат – селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы, минимально влияющий на другие ферменты, связанные с обменом пуринов и пиримидинов [19, 20].

При этом остается неясным, как в случае ассоциации подагры и СД2 будет влиять комбинированное применение селективного ингибитора ксантиноксидазы и ингибитора НГЛТ-2 на течение этих заболеваний и их основные показатели.

В настоящей работе представлены результаты собственного исследования, оценивающего влияние изолированного и комбинированного применения обсуждаемых препаратов на динамику метаболических показателей и воспалительных маркеров у пациентов, страдающих одновременно СД2 и подагрой.

Цель – оценить влияние как изолированного, так и комбинированного применения фебуксостата и эмпаглифлозина на метаболические показатели и маркеры воспаления у пациентов с подагрой и СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено контролируемое проспективное одноцентровое исследование «Оценка изолированного и комбинированного Применения фебуксостата и эмпаглифлозина у пациентов с подагрой и сахарным диабетом 2-го типа» («ОПОРА») с периодом наблюдения 12 нед.

Критерии включения пациентов в исследование: мужчины ($n = 120$), возраст 40–65 лет (средней возраст составил $52,8 \pm 12,5$ лет) с сочетанием подагры и СД2, не принимающие уратснижающую терапию и препараты из класса ингибиторов НГЛТ-2; с повышением уровня мочевой кислоты в плазме венозной крови > 400 мкмоль/л. Все пациенты получали стандартную сахароснижающую терапию и находились в межприступном периоде подагры на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

Критерии исключения из исследования «ОПОРА»: наличие острого респираторного заболевания, заболеваний почек в фазе обострения, ХБП 4–5-й стадии, СД 1-го типа, наличие онкологических, психиатрических заболеваний, беременности, кормление грудью, индивидуальная непереносимость лекарственных препаратов, отказ от участия в исследовании.

Исследование «ОПОРА» проводилось на базе 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Обследуемые были разделены на 3 группы: группа 1 (Ф) – пациенты с подагрой и СД2, получающие препарат фебуксостат 80 мг/сут (Фебуксостат-СЗ®, НАО «Северная звезда») ($n = 40$); группа 2 (Э) – пациенты с подагрой и СД2, получающие препарат эмпаглифлозин 25 мг/сут ($n = 40$); группа 3 (ФЭ) – пациенты с подагрой и СД2, получающие комбинацию препаратов фебуксостат 80 мг/сут + эмпаглифлозин 25 мг/сут ($n = 40$). Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, массе тела, имеющимся заболеваниям и основным факторам риска.

Для оценки метаболического статуса изучалась выраженность инсулинорезистентности путем определения базального уровня инсулина и глюкозы, индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, гликированного гемоглобина (HbA1c). Наряду с этим проводилось исследование содержания общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП); креатинина, микроальбуминурии (МАУ) и расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В целях изучения «метаболического здоровья» пациентов проводилась оценка уровня адипонектина, лептина, после чего определялся интегральный логарифмический показатель \lg ([адипонектин] / [лептин]). Также проводилось исследование уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у всех пациентов, включенных в исследование.

Оценка маркеров воспаления проводилась на основе определения уровня С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, фактора некроза опухоли (ФНО- α), лейкоцитарных индексов (ИСНЛ – отношение количества гранулоцитов к лимфоцитам; ИСТЛ – отношение количества тромбоцитов к лимфоцитам; ИССРБЛ – отношение С-реактивного белка к лимфоцитам; индекс системного иммунного воспаления (СИВИ) – отношение произведения количества тромбоцитов и гранулоцитов к лимфоцитам).

Исследуемые параметры анализировались исходно перед назначением терапии и через 12 нед. после ее начала.

Полученные результаты были обработаны и занесены в таблицу базы данных, созданную в программе

Microsoft Excel (Microsoft Inc., США). Для анализа числовых значений использовалось программное обеспечение Statistica 12 (Statsoft, Inc., США). Все исходные данные были проверены на наличие ошибок и выбросов. Для определения нормальности распределения количественных переменных были применены косвенные, графические и расчетные методы. В большинстве случаев данные не соответствовали нормальному распределению, поэтому для характеристики переменных использовались медиана (Me) и межквартильный размах (Q1; Q3).

Сравнение количественных признаков в двух связанных выборках проводилось с использованием критерия знаков Вилкоксона (Wilcoxon). Критический уровень значимости (p) был установлен на уровне 0,05. Для проведения корреляционного анализа использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Значения коэффициента ранговой корреляции отражали степень зависимости между переменными: $|r_s| \leq 0,25$ – слабая связь, $0,25 < |r_s| < 0,75$ – средняя связь, $|r_s| \geq 0,75$ – высокая связь. Положительные значения коэффициента указывали на прямую зависимость, отрицательные – на обратную.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены показатели метаболического статуса обследованных пациентов перед исследованием и через 3 мес. терапии. Снижение уровня мочевой кислоты было наиболее значительным

в группе 1 (Ф) ($\Delta = 22,3\%$, $p < 0,01$), в группе 2 (Э) оно составило $\Delta = 10,4\%$ ($p < 0,01$) и в группе 3 (ФЭ) – $\Delta = 20,1\%$ ($p < 0,01$). У всех пациентов с сочетанием подагры и СД2 в начале исследования было выявлено увеличение НОМА-IR и умеренная гиперинсулинемия. Наиболее выраженное снижение уровня глюкозы было достигнуто в группе 2 (Э) ($\Delta = 32,2\%$, $p < 0,01$) и группе 3 (ФЭ) ($\Delta = 21,6\%$, $p < 0,01$). У пациентов при комбинированном приеме фебуксостата и эмпаглифлозина выявлено более значительное снижение уровня HbA1c ($\Delta = 7,0\%$, $p < 0,01$), инсулина ($\Delta = 26,2\%$, $p < 0,01$) и, соответственно, НОМА-IR ($\Delta = 23,0\%$, $p < 0,01$) через 3 мес.

При сравнении исходных значений уровня параметров, характеризующих функцию почек, с результатами через 3 мес. были получены статистически значимые различия в группе 3 (ФЭ): снижение уровня креатинина на 2,3% ($p < 0,01$), увеличение скорости клубочковой фильтрации на 4,5% ($p < 0,01$). Также в группе 3 (ФЭ) выявлены гиполлипидемические эффекты комбинации препаратов в виде значимого снижения уровня триглицеридов ($< 0,01$), ЛПОНП ($p < 0,01$).

В группах не отмечалось статистически значимых различий в отношении общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП и микроальбуминурии.

У пациентов всех изучаемых групп отмечена гипoadипонектинемия и гиперлептинемия. В группе 2 (Э) и группе 3 (ФЭ) определялось статистически значимое увеличение уровня адипонектина и интегрального логарифмического

● **Таблица 1.** Сравнительные данные лабораторных параметров метаболического профиля в группах обследованных пациентов с сочетанием подагры и СД2 ($n = 120$)

● **Table 1.** Comparative data of laboratory parameters of the metabolic profile in groups of examined patients with a combination of type 2 diabetes mellitus and gout ($n = 120$)

Параметр	Группа обследуемых	Этап исследования		p
		исходно	через 12 нед.	
Мочевая кислота, мкмоль/л (200,0–360,0)	Группа 1 (Ф)	434,2 [421,0; 525,1]	337,4 [295,1; 404,5]	$p < 0,01$
	Группа 2 (Э)	454,0 [415,8; 550,6]	406,8 [359,2; 422,4]	$p < 0,01$
	Группа 3 (ФЭ)	447,4 [402,5; 606,9]	357,4 [342,5; 417,9]	$p < 0,01$
Глюкоза, ммоль/л (3,6–6,1)	Группа 1 (Ф)	7,2 [5,5; 7,8]	6,1 [5,4; 7,7]	$p = 0,01$
	Группа 2 (Э)	7,1 [6,5; 7,6]	4,8 [4,0; 6,5]	$p < 0,01$
	Группа 3 (ФЭ)	7,2 [6,0; 8,0]	5,6 [4,8; 6,9]	$p < 0,01$
HbA1c, % (4,0–6,5)	Группа 1 (Ф)	6,8 [5,6; 7,5]	6,6 [5,5; 7,4]	$p = 0,06$
	Группа 2 (Э)	6,8 [4,8; 7,7]	6,4 [4,7; 7,5]	$p < 0,01$
	Группа 3 (ФЭ)	7,0 [5,4; 7,6]	6,5 [5,2; 7,4]	$p < 0,01$
Инсулин, мкМЕ/мл (2,2–25,0)	Группа 1 (Ф)	15,8 [7,9; 19,2]	15,6 [7,8; 18,8]	$p = 0,08$
	Группа 2 (Э)	15,4 [8,1; 18,7]	11,3 [6,4; 14,5]	$p < 0,01$
	Группа 3 (ФЭ)	16,0 [8,3; 19,7]	11,8 [7,5; 15,2]	$p < 0,01$
НОМА-IR ($< 2,7$)	Группа 1 (Ф)	5,1 [3,9; 6,7]	5,0 [4,1; 6,6]	$p = 0,01$
	Группа 2 (Э)	4,9 [3,3; 5,9]	3,6 [3,0; 4,7]	$p < 0,01$
	Группа 3 (ФЭ)	5,1 [4,3; 6,0]	3,9 [3,5; 5,4]	$p < 0,01$

- **Таблица 1 (окончание).** Сравнительные данные лабораторных параметров метаболического профиля в группах обследованных пациентов с сочетанием подагры и СД2 (n = 120)
- **Table 1 (ending).** Comparative data of laboratory parameters of the metabolic profile in groups of examined patients with a combination of type 2 diabetes mellitus and gout (n = 120)

Параметр	Группа обследуемых	Этап исследования		p
		исходно	через 12 нед.	
Креатинин, мкмоль/л (70,0–115,0)	Группа 1 (Ф)	97,2 [75,2; 114,0]	96,2 [76,6; 100,0]	p = 0,06
	Группа 2 (Э)	97,8 [77,4; 109,1]	93,8 [76,0; 99,2]	p = 0,05
	Группа 3 (ФЭ)	99,4 [79,7; 119,2]	97,1 [79,2; 103,1]	p < 0,01
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (≥90,0)	Группа 1 (Ф)	73,0 [64,0; 82,0]	75,0 [66,0; 85,0]	p = 0,09
	Группа 2 (Э)	72,0 [63,0; 84,0]	76,0 [69,0; 88,0]	p = 0,05
	Группа 3 (ФЭ)	71,0 [57,0; 92,0]	74,0 [56,0; 90,0]	p < 0,01
Холестерин, ммоль/л (≤5,2)	Группа 1 (Ф)	6,5 [4,1; 7,5]	6,5 [4,2; 7,7]	p = 0,14
	Группа 2 (Э)	6,3 [4,7; 7,8]	6,6 [4,1; 7,8]	p = 0,71
	Группа 3 (ФЭ)	6,3 [4,1; 7,8]	5,8 [3,3; 7,5]	p < 0,01
Триглицериды, ммоль/л (≤2,3)	Группа 1 (Ф)	2,4 [0,9; 4,6]	2,3 [0,8; 4,8]	p = 0,09
	Группа 2 (Э)	2,7 [1,1; 4,3]	2,2 [1,1; 3,7]	p = 0,07
	Группа 3 (ФЭ)	2,6 [0,9; 3,4]	1,9 [0,8; 3,5]	p < 0,01
ЛПВП, ммоль/л (≥0,9)	Группа 1 (Ф)	1,3 [0,9; 1,8]	1,2 [0,8; 1,6]	p = 0,06
	Группа 2 (Э)	1,2 [1,0; 1,3]	1,1 [0,9; 1,3]	p = 0,82
	Группа 3 (ФЭ)	1,3 [0,5; 1,7]	1,4 [1,0; 1,5]	p = 0,07
ЛПНП, ммоль/л (0,0–4,1)	Группа 1 (Ф)	2,1 [1,8; 3,0]	2,2 [2,0; 2,9]	p = 0,09
	Группа 2 (Э)	2,7 [1,8; 3,4]	2,5 [2,1; 3,0]	p = 0,90
	Группа 3 (ФЭ)	2,3 [2,1; 2,9]	2,1 [1,6; 2,5]	p = 0,07
ЛПОНП, ммоль/л (≤0,8)	Группа 1 (Ф)	0,8 [0,4; 1,7]	1,0 [0,2; 2,2]	p = 0,06
	Группа 2 (Э)	1,1 [0,5; 2,9]	0,9 [0,5; 1,5]	p = 0,61
	Группа 3 (ФЭ)	0,9 [0,4; 1,5]	0,7 [0,3; 1,6]	p < 0,01
МАУ, мг/л (<30,0)	Группа 1 (Ф)	17,4 [12,5; 22,4]	17,2 [13,0; 23,2]	p = 0,82
	Группа 2 (Э)	17,7 [13,2; 22,3]	16,9 [12,0; 20,7]	p = 0,50
	Группа 3 (ФЭ)	15,6 [3,2; 18,1]	14,5 [4,5; 19,2]	p = 0,06
Адипонектин, мкг/мл (5,0–40,0)	Группа 1 (Ф)	11,0 [4,4; 24,4]	16,1 [0,7; 24,2]	p = 0,35
	Группа 2 (Э)	11,4 [5,0; 16,5]	29,0 [26,5; 30,6]	p < 0,01
	Группа 3 (ФЭ)	6,3 [5,2; 10,6]	20,1 [1,7; 29,7]	p < 0,01
Лептин, нг/мл (2,0–5,6)	Группа 1 (Ф)	19,0 [6,5; 28,7]	18,2 [6,0; 19,8]	p = 0,10
	Группа 2 (Э)	12,4 [10,0; 16,5]	12,0 [10,0; 14,0]	p < 0,05
	Группа 3 (ФЭ)	16,5 [9,5; 24,1]	15,8 [6,8; 20,7]	p < 0,01
lg ([адипонектин] / [лептин]) (-0,05–1,3)	Группа 1 (Ф)	-0,34 [-0,68; 1,2]	-0,05 [-1,4; 0,46]	p = 0,96
	Группа 2 (Э)	0,0 [-0,4; 0,1]	0,4 [0,3; 0,5]	p < 0,01
	Группа 3 (ФЭ)	-0,5 [-0,6; 0,1]	0,2 [-0,3; 0,5]	p < 0,01
Масса тела, кг	Группа 1 (Ф)	97,2 [75,2; 154,0]	97,0 [76,6; 150,0]	p = 0,06
	Группа 2 (Э)	97,8 [77,4; 109,1]	94,0 [76,0; 120,2]	p < 0,01
	Группа 3 (ФЭ)	99,4 [69,7; 129,2]	96,5 [69,2; 120,1]	p < 0,05

- **Таблица 2.** Сравнительные данные лабораторных параметров воспалительного профиля в группах обследованных пациентов с сочетанием СД2 и подагры (n = 120)
- **Table 2.** Comparative data of laboratory parameters of the inflammatory profile in groups of examined patients with a combination of type 2 diabetes and gout (n = 120)

Параметр	Группа обследуемых	Этап исследования		p
		исходно	через 3 мес.	
СОЭ, мм/ч (2,0–15,0)	Группа 1 (Ф)	18,0 [6,0; 36,0]	13,0 [7,0; 34,0]	p < 0,01
	Группа 2 (Э)	25,0 [18,0; 36,0]	19,0 [11,0; 27,0]	p = 0,03
	Группа 3 (ФЭ)	19,0 [3,0; 30,0]	16,0 [3,0; 28,0]	p < 0,01
СРБ, мг/л (≤5,0)	Группа 1 (Ф)	6,2 [0,0; 20,1]	3,9 [0,0; 16,8]	p = 0,01
	Группа 2 (Э)	8,6 [1,2; 13,1]	5,8 [2,9; 7,1]	p = 0,02
	Группа 3 (ФЭ)	7,8 [3,1; 15,6]	4,5 [0,1; 12,7]	p < 0,01
ФНО-α, пг/мл (0,0–6,0)	Группа 1 (Ф)	4,0 [1,0; 7,8]	3,7 [0,5; 5,4]	p = 0,01
	Группа 2 (Э)	5,0 [3,0; 6,4]	3,4 [1,0; 4,1]	p = 0,01
	Группа 3 (ФЭ)	5,7 [3,0; 6,9]	3,3 [0,5; 4,2]	p = 0,02
ИСНЛ (1,3–3,5)	Группа 1 (Ф)	1,4 [1,2; 2,8]	1,5 [1,4; 3,2]	p < 0,01
	Группа 2 (Э)	1,6 [1,2; 1,9]	1,5 [1,2; 1,6]	p = 0,06
	Группа 3 (ФЭ)	1,6 [1,3; 1,9]	1,5 [1,1; 2,5]	p = 0,10
ИСТЛ (41,7–100,0)	Группа 1 (Ф)	89,0 [64,1; 175,6]	99,2 [67,1; 211,4]	p < 0,01
	Группа 2 (Э)	114,0 [70,6; 142,3]	109,0 [85,9; 174,0]	p = 0,15
	Группа 3 (ФЭ)	137,6 [101,1; 163,8]	115,3 [64,0; 162,3]	p = 0,02
СИВИ (180–400)	Группа 1 (Ф)	397,1 [258,5; 771,1]	348,6 [280,0; 705,2]	p < 0,01
	Группа 2 (Э)	484,6 [364,3; 762,5]	481,8 [332,0; 574,0]	p < 0,01
	Группа 3 (ФЭ)	467,3 [378,4; 579,0]	381,5 [277,3; 573,5]	p < 0,01
ИССРБЛ (0,0–6,3)	Группа 1 (Ф)	2,4 [0,8; 6,8]	2,3 [0,4; 7,5]	p = 0,08
	Группа 2 (Э)	2,9 [0,4; 4,2]	1,9 [1,2; 2,5]	p = 0,49
	Группа 3 (ФЭ)	6,2 [0,1; 29,6]	2,7 [0,1; 9,5]	p < 0,01

показателя Ig ([адипонектин] / [лептин], p < 0,01) для обеих групп. Наиболее выраженное снижение уровня лептина наблюдалось в группе 3 (ФЭ) ($\Delta = 4,2\%$, p < 0,01).

Изменение метаболических показателей сопровождалось снижением массы тела на ~ 3 кг через 12 нед., которое отмечалось в группах 2 (Э) и 3 (ФЭ), значимо статистически отличаясь от исходных значений.

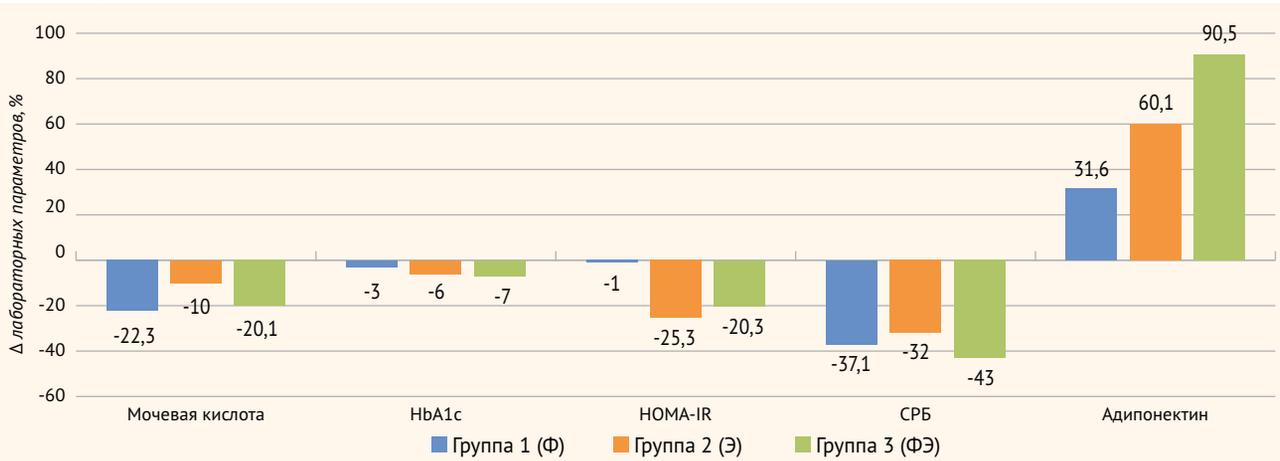
В табл. 2 представлена динамика параметров, характеризующих активность воспаления в группах обследованных пациентов в начале исследования и через 3 мес. На фоне проведенной терапии во всех группах наблюдалось достоверное снижение уровня СОЭ, СРБ и ФНО-α, более выраженное при изолированном приеме фебуксостата и комбинации фебуксостата и эмпаглифлозина.

Анализ интегральных показателей лейкограммы показывает, что во всех исследуемых группах статистически значимо снижался индекс системного иммунного воспаления. В группе 3 также продемонстрировано снижение значений ИСТЛ ($\Delta = 16,2\%$, p = 0,02) и ИССРБЛ ($\Delta = 56,5\%$, p < 0,01).

На рисунке наглядно продемонстрировано выраженное снижение уровня мочевой кислоты в группе 1 (Ф) со снижением индекса НОМА-IR в группе 2 (Э). В группе 3 (ФЭ) отмечалось более выраженное уменьшение уровня СРБ и HbA1c с самым значимым повышением уровня адипонектина.

В исследовании выявлена статистически достоверная прямая корреляционная связь высокой силы между уровнем глюкозы и мочевой кислоты ($r_s = 0,8$, p < 0,05), отрицательная связь между уровнем глюкозы и СКФ ($r_s = -0,9$, p < 0,05); прямая корреляционная связь средней силы между уровнем глюкозы и инсулином ($r_s = 0,5$, p < 0,05), глюкозой и креатинином ($r_s = 0,6$, p < 0,05), глюкозой и СРБ ($r_s = 0,3$, p < 0,05), глюкозой и холестерином ($r_s = 0,4$, p < 0,05). Выявлена прямая корреляционная связь высокой силы между уровнем мочевой кислоты и креатинином ($r_s = 0,9$, p < 0,05), мочевой кислоты и инсулином ($r_s = 0,4$, p < 0,05), мочевой кислоты и СРБ ($r_s = 0,7$, p < 0,05), мочевой кислоты и НОМА-IR ($r_s = 0,6$, p < 0,05), а также HbA1c ($r_s = 0,4$, p < 0,05) и обратная корреляционная связь между уровнем мочевой кислоты и СКФ ($r_s = -0,9$, p < 0,05).

- **Рисунок.** Динамика лабораторных показателей у пациентов с сочетанием СД2 и подагры
- **Figure.** Dynamics of laboratory parameters in patients with a combination of type 2 diabetes mellitus and gout



ОБСУЖДЕНИЕ

Значимость гиперурикемии как фактора риска развития и прогрессирования основных хронических неинфекционных заболеваний, включая предиабет и СД2, доказана во многих крупных эпидемиологических исследованиях, что делает чрезвычайно важным обсуждение оптимальной терапии этих заболеваний при их сочетании [21].

В нашем исследовании через 12 нед. изучения изолированного и комбинированного применения фебуксостата и эмпаглифлозина зарегистрированы изменения изучаемых показателей во всех группах.

При этом в группе комбинированного применения изучаемых препаратов удалось добиться наиболее сбалансированных эффектов, отражающихся в динамике изучаемых параметров: лучшего снижения HbA1c, СРБ и сопоставимого урат-, сахароснижающего, а также вес-редуцирующего действия по сравнению с монотерапией фебуксостатом или эмпаглифлозином соответственно.

Стоит отметить, что изучение эффектов комбинации иНГЛТ2 и блокаторов ксантиноксидазы (фебуксостата) до настоящего момента проводилось либо на экспериментальных моделях, либо на небольших выборках пациентов. В доступных источниках литературы имеются единичные публикации клинических случаев с описанием положительных эффектов такой комбинации. В исследовании Н.У. Ng на экспериментальной модели (крысы Sprague-Dawley) продемонстрировано, что лечение дапаглифлозином и фебуксостатом снижало инсулинорезистентность и повышенную экспрессию переносчиков глюкозы и уратов в почках [22]. А. Stack доказал, что дапаглифлозин (в комбинации с ингибитором ксантиноксидазы и ингибитором переносчика уратов 1 (URAT1) дополнительно снижает уровень мочевой кислоты в сыворотке крови обследуемых пациентов (n = 36), не влияя на экскрецию мочевой кислоты, что позволяет предположить, что его комбинация с веринурадом и фебуксостатом в использованных дозах не оказывает отрицательного влияния на функцию почек [23].

Во многих опубликованных работах предпринята попытка оценить данные о механизмах кардио- и нефропротекции препаратов из группы иНГЛТ2 [24].

Результаты проведенных исследований последних лет свидетельствуют о влиянии данных препаратов на показатели центральной гемодинамики, в основном на объем циркулирующей плазмы. Отмечается способность ингибиторов иНГЛТ2 уменьшать гипоксию паренхимы почек, снижать внутривенную гипертензию и повышать скорость клубочковой фильтрации, что уменьшает вероятность развития нефропатии, ее тяжесть и прогрессирование [25, 26]. В некоторых работах выявлены антиоксидантные, противовоспалительные, антифибротические свойства иНГЛТ2 [27].

В проведенном нами проспективном клиническом исследовании продемонстрирован сахароснижающий потенциал иНГЛТ2 (на примере группы 2 (Э) наряду с их плейотропными эффектами). Так, нами отмечен противовоспалительный эффект эмпаглифлозина, что подтверждается статистически значимым снижением таких маркеров воспаления, как СОЭ, СРБ, ФНО- α , а также значимое снижение уровня мочевой кислоты. Полученные результаты согласуются с метаанализом 62 рандомизированных контролируемых исследований среди 34 941 пациентов, получавших иНГЛТ-2 в рамках монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, где отмечено снижение уровня мочевой кислоты на 37,73 мкмоль/л (95% ДИ [-40,51, -34,95]) [28].

Снижение уровня триглицеридов в группах 2 и 3 за 12 нед., которое достигло уровня значимости в группе 3 (ФЭ), по-видимому, обусловлено снижением массы тела на ~ 3 кг, которое также предопределило применение эмпаглифлозина [24].

Статистически значимое увеличение уровня адипонектина и снижение уровня лептина при монотерапии эмпаглифлозином свидетельствует о метапротекторных свойствах класса иНГЛТ2.

Выбор фебуксостата обусловлен возможностью его назначения без коррекции дозы при скорости клубочковой фильтрации выше 30 мл/мин [29, 30]. Наряду с этим он имеет низкую токсичность, а также высокую биодоступность с однократным применением в сутки, определяющим высоким удобством использования [31–33].

Следует отметить, что в группе пациентов с монотерапией фебуксостатом спустя 3 мес. наблюдалось максимальное

уменьшение содержания в крови мочевой кислоты по сравнению с показателями в группах 2 (Э) и 3 (ФЭ), а также подавление активности воспалительного процесса (снижение СОЭ, СРБ, ФНО- α , лейкоцитарных индексов).

Особенностью нашего исследования являлось изучение комбинированного применения фебуксостата 80 мг и эмпаглифлозина 25 мг с оценкой вклада в эти результаты воздействия каждого из этих препаратов. Совместное применение эмпаглифлозина и фебуксостата обладало выраженным уратснижающим и сахароснижающим эффектом, однако не превышающим показатели монотерапии как фебуксостатом, так и эмпаглифлозином. С другой стороны, у пациентов с подагрой и СД2, которые принимали эти препараты одновременно в течение 12 нед., наблюдалась более значимое подавление активности воспаления и снижение гипoadипонектинемии и гиперлептинемии по сравнению с группами обследованных, получавшими раздельную терапию каждым из этих лекарственных средств.

ВЫВОДЫ

Согласно данным исследования «ОПОРА», у пациентов с сочетанием подагры и СД2 уратснижающее действие наиболее значимо при изолированном применении

фебуксостата и не улучшается при его комбинации с эмпаглифлозином.

Улучшение гликемического профиля было сопоставимо между изолированным применением эмпаглифлозина и его сочетанием с фебуксостатом. Следует отметить, что более позитивное влияние на метаболические показатели (адипонектин, лептин) и маркеры воспаления показала комбинация исследованных препаратов, чем их изолированное применение.

Таким образом, комбинированное применение препаратов фебуксостат (Фебуксостат-С³, НАО «Северная звезда») и эмпаглифлозин обладает аддитивным эффектом в отношении положительного влияния на маркеры воспаления и уровень адипонектина без взаимного ослабления вес-редуцирующего урат- и сахароснижающего эффектов, что может принести дополнительную пользу для пациентов, имеющих сочетание подагры с СД2.

С учетом выявленных позитивных результатов большой интерес представляет организация исследований, посвященных изучению влияния комбинированного применения фебуксостата и эмпаглифлозина на кардиоренальные исходы у пациентов с подагрой и СД2.

Поступила / Received 21.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 13.03.2024

Принята в печать / Accepted 15.03.2024



Список литературы / References

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(Прил. 2):1–231. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
2. Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, Mokrysheva N, Andreeva E, Bezlepkina O et al. Standards of Specialized Diabetes Care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th Edition. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2 Suppl.):1–231. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
3. Rho YH, Choi SJ, Lee YH, Ji JD, Choi KM, Baik SH et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: a multicenter study. *J Korean Med Sci*. 2005;20(6):1029–1033. <https://doi.org/10.3346/jkms.2005.20.6.1029>.
4. Hernández-Cuevas CB, Roque LH, Huerta-Sil G, Rojas-Serrano J, Escudero A, Perez LL et al. First acute gout attacks commonly precede features of the metabolic syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(2):65–67. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31819c0d0a>.
5. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(2):170–180. <https://doi.org/10.1002/acr.20065>.
6. Yang Y, Xian W, Wu D, Huo S, Hong S, Li Y, Xiao H. The role of obesity, type 2 diabetes, and metabolic factors in gout: A Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:917056. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.917056>.
7. Паневин ТС, Салухов ВВ, Реут ДМ. Рациональный выбор терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа при сопутствующей подагре. *Медицинский совет*. 2023;17(9):44–51. <https://doi.org/10.21518/ms2023-153>.
8. Panevin TS, Salukhov VV, Reut DM. Rational choice of therapy in patients with diabetes mellitus type 2 with concomitant gout. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(9):44–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-153>.
9. Zhelyabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, Chikina MN, Panevin TS. Risk factors for type 2 diabetes mellitus in patients with gout: results from a prospective study. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2022;16(1):52–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-1-52-59>.
10. Johnson RJ, Tittle S, Cade JR, Rideout BA, Oliver WJ. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol*. 2005;25(1):3–8. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2004.09.002>.
11. 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. <https://doi.org/10.1002/art.30520>.
12. 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>.
13. Eliseev MS, Eliseeva ME. Современные аспекты патогенеза и коррекции гиперурикемии, а также ассоциированных с ней состояний. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;(8):32–40. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-8-32-40>.
14. Eliseev MS, Eliseeva ME. Modern aspects of pathogenesis and correction of hyperuricemia and associated conditions. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;(8):32–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-8-32-40>.
15. Rousseau LS, Pare G, Lachhab A, Naccache PH, Marceau F, Tessier P et al. S100A9 potentiates the activation of neutrophils by the etiological agent of gout, monosodium urate crystals. *J Leukoc Biol*. 2017;102(3):805–813. <https://doi.org/10.1189/jlb.3MA0117-020R>.
16. Hemshekhar M, Piyadasa H, Mostafa D, Chow LNY, Halayko AJ, Mookherjee N. Cathelicidin and Calprotectin Are Disparately Altered in Murine Models of Inflammatory Arthritis and Airway Inflammation. *Front Immunol*. 2020;20(11):1952. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01952>.
17. Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout. *Lancet*. 2021;397(10287):1843–1855. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00569-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00569-9).
18. Салухов ВВ, Халимов ЮШ, Шустов СБ, Кадин ДВ. Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор основных стратегий и клинических исследований. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):193–205. <https://doi.org/10.14341/DM9570>.
19. Salukhov VV, Khalimov YS, Shustov SB, Kadin DV. Decrease of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: review of the common strategies and clinical studies. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):193–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9570>.
20. Chan CG, Stewart R. The unexpected benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) Inhibitors. *N Z Med J*. 2022;135(1560):99–104. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35999803>.
21. Ferreira JP, Inzucchi SE, Mattheus M, Meinicke T, Steubl D, Wanner C, Zinman B. Empagliflozin and uric acid metabolism in diabetes: A post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(1):135–141. <https://doi.org/10.1111/dom.14559>.
22. Doehner W, Anker SD, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP et al. Uric acid and sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-reduced trial. *Eur Heart J*. 2022;43(36):3435–3446. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac320>.
23. Беляева ИБ, Мазуров ВИ, Петрова МС, Башкинов РА, Фонтуренко АЮ. Международные и российские рекомендации по уратснижающей тера-

- пии у коморбидных пациентов с гиперурикемией или подагрой. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(7):32–38. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/mezhdunarodnye_i_rossiyskie_rekomendatsii_po_uratsnizhayushchey_terapii_u_komorbidnykh_patsientov_s_html?ysclid=lv3nb0mge227751336.
- Belyaeva IB, Mazurov VI, Petrova MS, Bashkinov RA, Fonturenko AYU. International and Russian recommendations on urate-lowering therapy in comorbid patients with hyperuricemia or gout. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(7):32–38. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/mezhdunarodnye_i_rossiyskie_rekomendatsii_po_uratsnizhayushchey_terapii_u_komorbidnykh_patsientov_s_html?ysclid=lv3nb0mge227751336.
20. Мазуров ВИ, Беляева ИБ, Петрова МС, Башкинов РА. Патогенетическая терапия подагры у коморбидных пациентов: преимущество фебуксостата. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(38):16–22. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-38-16-22>.
 - Mazurov VI, Belyaeva IB, Petrova MS, Bashkinov RA. Pathogenetic therapy of gout in comorbid patients: the advantage of febuxostat. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(38):16–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-38-16-22>.
 21. Драпкина ОМ, Мазуров ВИ, Мартынов АИ, Насонов ЕЛ, Сайганов СА, Лила АМ и др. Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(1):3737. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3737>.
 - Drapkina OM, Mazurov VI, Martynov AI, Nasonov EL, Saiganov SA, Lila AM et al. Consensus statement on the management of patients with asymptomatic hyperuricemia in general medical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2024;23(1):3737. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3737>.
 22. Ng HY, Leung FF, Kuo WH, Lee WC, Lee CT. Dapagliflozin and xanthine oxidase inhibitors improve insulin resistance and modulate renal glucose and urate transport in metabolic syndrome. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021;48(12):1603–1612. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13574>.
 23. Stack AG, Han D, Goldwater R, Johansson S, Dronamraju N, Oscarsson J et al. Dapagliflozin Added to Verinurad Plus Febuxostat Further Reduces Serum Uric Acid in Hyperuricemia: The QUARTZ Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):2347–2356. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa748>.
 24. Салухов ВВ, Котова МЕ. Основные эффекты, вызываемые ингибиторами SGLT2 у больных сахарным диабетом типа 2, и механизмы, которые их определяют. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019;8(3):61–74. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-13007>.
 - Salukhov VV, Kotova ME. Main effects caused by SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and the mechanisms that determine them. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2019;8(3):61–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-13007>.
 25. Салухов ВВ, Халимов ЮШ, Шустов СБ, Попов СИ. Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2020;23(5):475–491. <https://doi.org/10.14341/DM12123>.
 - Salukhov VV, Khalimov YuSh, Shustov SB, Popov SI. SGLT2 inhibitors and kidneys: mechanisms and main effects in diabetes mellitus patients. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(5):475–491. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12123>.
 26. Petrykiv S, Sjöström CD, Greasley PJ, Xu J, Persson F, Heerspink HJL. Differential effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors at varying degrees of renal function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):751–759. <https://doi.org/10.2215/CJN.10180916>.
 27. Nespoux J, Vallon V. SGLT2 inhibition and kidney protection. *Clin Sci (Lond)*. 2018;152(12):1329–1339. <https://doi.org/10.1042/CS20171298>.
 28. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, Chen L. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;20(2):458–462. <https://doi.org/10.1111/dom.13101>.
 29. Громова МА, Цурко ВВ. Новые рекомендации Американской коллегии ревматологов по ведению больных подагрой (2020). Комментарии к некоторым позициям. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;(2):89–95. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-2-89-95>.
 - Gromova MA, Tsurko VV. New recommendations of the American College of Rheumatology for the patient management with gout (2020). Review on some points. *RMJ. Medical Review*. 2021;(2):89–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-2-89-95>.
 30. Мазуров ВИ, Сайганов СА, Мартынов АИ, Башкинов РА, Гайдук ИЗ, Сапожников КВ и др. Влияние уратснижающей терапии на течение хронической болезни почек у пациентов с бессимптомной гиперурикемией: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2023;15(4):5–18. <https://doi.org/10.17816/mechnikov604850>.
 - Mazurov VI, Saiganov SA, Martynov AI, Bashkinov RA, Gaydukova IZ, Sapozhnikov KV et al. The effect of urate-lowering therapy on the course of chronic kidney disease in patients with asymptomatic hyperuricemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2023;15(4):5–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/mechnikov604850>.
 31. Мазуров ВИ, Драпкина ОМ, Мартынов АИ, Сайганов СА, Башкинов РА, Гайдук ИЗ и др. Метаанализ наблюдательных когортных исследований о взаимосвязях бессимптомной гиперурикемии с хронической болезнью почек. *Терапия*. 2023;9(10):21–39. <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.10.21-39>.
 - Mazurov VI, Drapkina OM, Martynov AI, Saiganov SA, Bashkinov RA, Gaydukova IZ et al. Meta-analysis of observational cohort studies on the relationship of asymptomatic hyperuricemia with chronic kidney disease. *Therapy*. 2023;9(10):21–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.10.21-39>.
 32. Bardin T, Richette P. The role of febuxostat in gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(2):152–158. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000573>.
 33. Fernandez-Prado R, Ortiz A. Verinurad/febuxostat and nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(3):468. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.03.029>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Салухов

Концепция и дизайн исследования – В.В. Салухов

Написание текста – И.И. Новиков, А.А. Минаков

Сбор и обработка материала – И.И. Новиков, А.А. Минаков, Д.М. Реут, Р.А. Башкинов

Обзор литературы – И.И. Новиков, А.А. Минаков, Д.М. Реут, Р.А. Башкинов

Анализ материала – В.В. Салухов, В.И. Мазуров, И.И. Новиков, А.А. Минаков

Статистическая обработка – И.И. Новиков, А.А. Минаков

Редактирование – В.И. Мазуров, В.В. Салухов

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Салухов, В.И. Мазуров

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir V. Salukhov

Study concept and design – Vladimir V. Salukhov

Text development – Ilya I. Novikov, Alexey A. Minakov

Collection and processing of material – Ilya I. Novikov, Alexey A. Minakov, Dina M. Reut, Roman A. Bashkinov

Literature review – Ilya I. Novikov, Alexey A. Minakov, Dina M. Reut, Roman A. Bashkinov

Material analysis – Vladimir V. Salukhov, Vadim I. Mazurov, Ilya I. Novikov, Alexey A. Minakov

Statistical processing – Ilya I. Novikov, Alexey A. Minakov

Editing – Vadim I. Mazurov, Vladimir V. Salukhov

Approval of the final version of the article – Vladimir V. Salukhov, Vadim I. Mazurov

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; SPIN-код: 4531-6011; vlasaluk@yandex.ru

Мазуров Вадим Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, главный научный консультант, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>; SPIN-код: 6823-5482; maz.nwgm@gmail.com

Новиков Илья Игоревич, слушатель ординатуры по специальности «Терапия», Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-7581-5867>; SPIN-код: 8213-0277; iinow2000@gmail.com

Минаков Алексей Александрович, преподаватель 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>; SPIN-код: 5344-7883; minakom@mail.ru

Реут Дина Михайловна, врач-эндокринолог 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0009-0009-4080-8753>; 020588dina@mail.ru

Башкинов Роман Андреевич, научный сотрудник кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0001-9344-1304>; SPIN-код: 5169-5066; rbashkinov@euat.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Department and Clinic (Doctors Advanced Treatment) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; vlasaluk@yandex.ru

Vadim I. Mazurov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Rheumatology, Examination of Temporary Disability and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>; maz.nwgm@gmail.com

Ilya I. Novikov, Residency Student in the specialty Therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7581-5867>; iinow2000@gmail.com

Alexey A. Minakov, Lecture of the 1st Department (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>; minakom@mail.ru

Dina M. Reut, Endocrinologist of the 1st Department and Clinic (Therapy of Advanced Doctors) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Academician Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-4080-8753>; 020588dina@mail.ru

Roman A. Bashkinov, Researcher of the Department of Therapy, Rheumatology, Examination of Temporary Disability and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9344-1304>; bashkinov-roman@mail.ru