

Эндокринологические аспекты подагры

Т.С. Паневин^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>, tarasel@list.ru

Е.Н. Карева^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>, elenakareva@mail.ru

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

² Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Подагра является самым распространенным воспалительным заболеванием суставов, ее частота увеличивается с возрастом и наличием некоторых заболеваний, в первую очередь ожирения и хронической болезни почек, а также на фоне приема некоторых лекарственных препаратов. Лечение пациента с подагрой требует взаимодействия ревматолога, кардиолога и эндокринолога, а еще лучше – хорошо подготовленного терапевта, способного самостоятельно курировать сопутствующие подагре заболевания без привлечения узких специалистов. Настоящий обзор написан с целью освещения современной информации о наиболее часто встречающихся эндокринопатиях при подагре для врачей практического звена. Представленные данные говорят о существовании взаимосвязи подагры и различных эндокринных заболеваний. Наиболее важным аспектом является наличие у большинства пациентов с подагрой метаболического синдрома, лечение которого также требует учета влияния на пуриновый обмен назначаемых препаратов. При этом воздействие на некоторые эндокринологические заболевания может приводить к улучшению показателей пуринового обмена. Показано, что снижение массы тела, в том числе бариатрическим путем, сопровождается уменьшением уровня мочевой кислоты и может сопровождаться уменьшением потребности в уратснижающей терапии. Большинство сахароснижающих препаратов оказывают влияние на пуриновый обмен, и наличие сопутствующей подагры может обуславливать особенности выбора противодиабетической терапии. Менопауза характеризуется увеличением уровня мочевой кислоты и частоты подагры. В то же время применение менопаузальной гормонотерапии может сопровождаться снижением как уровня мочевой кислоты, так и риска развития подагры. Несмотря на то что увеличение содержания уровня тестостерона у мужчин положительно коррелирует с уровнем мочевой кислоты, его недостаточность сопровождается не снижением, а повышением ее уровня, что может быть связано с развитием метаболических нарушений и влиянием половых гормонов на воспаление.

Ключевые слова: подагра, ожирение, сахарный диабет, менопауза, андрогенодефицит, гиперпаратиреоз

Для цитирования: Паневин ТС, Карева ЕН. Эндокринологические аспекты подагры. *Медицинский совет*. 2024;18(6):148–154. <https://doi.org/10.21518/ms2024-104>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Endocrinological aspects of gout

Taras S. Panevin^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>, tarasel@list.ru

Elena N. Kareva^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>, elenakareva@mail.ru

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

² Far Eastern State Medical University; 35, Muravyova-Amurskogo St., Khabarovsk, 680000, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Gout is the most common inflammatory joint disease, and its incidence increases with age and the presence of certain diseases, primarily obesity and chronic kidney disease, as well as while taking certain medications. Treatment of a patient with gout requires the interaction of a rheumatologist, cardiologist and endocrinologist, and even better, a well-trained therapist who is able to independently supervise gout-related diseases without the involvement of specialized specialists. This review was written to highlight current data on the most common endocrinopathies in gout for practitioners. The data presented indicate the existence of a relationship between gout and various endocrine diseases. The most important aspect is the presence of metabolic syndrome in most patients with gout, the treatment of which also requires taking into account the effect of prescribed drugs on purine metabolism. On the other hand, effects on certain endocrinological diseases can lead to improved purine metabolism. It has been shown that weight loss, including through bariatric means, is accompanied by a decrease in uric acid levels and may be accompanied by a decrease in the need for urate-lowering therapy. Most glucose-lowering drugs affect purine metabolism, and the presence of concomitant gout may determine the specific choice of antidiabetic therapy. Menopause is characterized by an increase in uric acid levels and the incidence of gout. At the same time, the use of menopausal hormone

therapy may be accompanied by both a decrease in uric acid levels and the risk of developing gout. Despite the fact that an increase in testosterone levels in men is positively correlated with uric acid levels, its deficiency is accompanied not by a decrease, but by an increase in uric acid levels.

Keywords: gout, obesity, diabetes, menopause, androgen deficiency, hyperparathyroidism

For citation: Panevin TS, Kareva EN. Endocrinological aspects of gout. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):148–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-104>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Подагра является хроническим аутовоспалительным заболеванием, характеризующимся рецидивирующими приступами артрита/бурсита и отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в органах и тканях у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и (или) генетическими факторами. Подагра является самым распространенным воспалительным заболеванием суставов, ее частота увеличивается с возрастом и наличием некоторых заболеваний, в первую очередь хронической болезни почек (ХБП) и ожирения, а также на фоне приема некоторых лекарственных препаратов (петлевых диуретиков, циклоспорина) [1].

В основе развития подагры лежит персистенция повышенного уровня мочевой кислоты (МК) – ГУ, которая встречается примерно у 20% населения. В то же время только каждый пятый пациент с ГУ в последующем заболевает подагрой, что подчеркивает важность другого процесса – кристаллизации МК и образования МУН, которое происходит не у всех пациентов с ГУ. Важную роль играют механизмы реализации подагрического воспаления, в первую очередь опосредованные интерлейкином (ИЛ) 1 β [2].

Лечение подагры предусматривает купирование острых приступов артрита с применением колхицина, нестероидных противовоспалительных препаратов, реже – глюкокортикоидов и канакиумаба, назначение уратснижающей терапии аллопуринолом или фебукостатом, профилактику новых приступов артрита, модификацию образа жизни (гипопуриновую диету и увеличение физических нагрузок для снижения массы тела) [3].

Отдельно следует отметить рекомендацию о необходимости терапии сопутствующих заболеваний, с которыми подагра наиболее часто ассоциирована: артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет (СД) и дислипидемия. Лечение пациента с подагрой требует взаимодействия ревматолога, кардиолога и эндокринолога, а еще лучше – хорошо подготовленного терапевта, способного самостоятельно курировать сопутствующие подагре заболевания без привлечения узких специалистов.

Настоящий обзор написан с **целью** освещения современных данных о наиболее часто встречающихся эндокринопатиях при подагре для врачей практического звена.

ПОДАГРА И ОЖИРЕНИЕ

Ожирение и избыточная масса тела являются неотъемлемыми спутниками подагры. Наличие ожирения приводит к повышению уровня МК, в то время как снижение

массы тела в отдаленном периоде сопровождается ее более низкими показателями [4]. Избыток МК при ожирении обусловлен повышением уровня инсулина, что приводит к увеличению активности ксантиноксидазы, а значит, повышению образования МК. Кроме того, гипертриглицеридемия, нередко сопровождающая ожирение, является дополнительным источником образования пуринов *de novo*. Высокие концентрации лептина при ожирении активируют уратные транспортеры, стимулируя реабсорбцию МК [5]. Наконец, жировая ткань является источником образования ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α), которые могут потенцировать подагрическое воспаление.

Наличие сопутствующего ожирения ассоциировано с более ранним дебютом подагры и большим числом вовлеченных суставов [6]. В то же время лечение ожирения путем модификации образа жизни или назначения препаратов сопровождается снижением МК [7]. В ряде случаев пациенты с подагрой страдают ожирением 2–3-й степени, что открывает вопрос о применении у них бариатрических вмешательств и об их возможном потенциальном влиянии на пуриновый обмен и подагру. Известно, что проведение бариатрических операций, помимо основного эффекта, в ряде случаев позволяет добиться уменьшения потребности или даже полного отсутствия необходимости применения антигипертензивных и сахароснижающих препаратов.

В опубликованном метаанализе 20 исследований, 14 из которых продолжались более 1 года со средним индексом массы тела (ИМТ) 45,2 кг/м², проведение бариатрического вмешательства ассоциировалось со значимым снижением уровня МК через 3 мес., и это снижение продолжалось через 1 год наблюдения. При этом снижение уровня МК положительно коррелировало с уменьшением ИМТ [8].

Согласно современным стандартам, лечение подагры у подавляющего большинства пациентов характеризуется пожизненным назначением уратснижающей терапии в связи с низкой эффективностью методов, снижающих уровень МК путем модификации образа жизни [3]. В связи с этим актуальным вопросом является возможность снижения дозы или полной отмены аллопуринола или фебукостата после проведения бариатрических операций. В исследовании N. Dalbeth et al. показано, что у 60 пациентов с СД, 12 из которых имели сопутствующую подагру, через 1 год после проведенной рукавной резекции желудка со средним снижением массы тела 34,3 $\pm$ 11,1 кг потребность в приеме уратснижающих препаратов снизилась с 75 до 33% [9].

Одной из проблем, сопровождающих бариатрических пациентов с подагрой, может быть увеличение риска

приступов острого артрита в пери- и послеоперационном периоде, что связано с дегидратацией, голоданием и ошибочной отменой уратснижающих препаратов перед операцией, а также отсутствием профилактики приступов артрита в послеоперационном периоде. С другой стороны, массивное снижение массы тела после проведения операции сопровождается выраженным повышением уровня МК за счет разрушения клеточных структур. В исследовании 155 пациентов с ожирением и подагрой, из которых 99 было выполнено бариатрическое вмешательство, а 56 – небариатрическое хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, показано, что в течение 1-го месяца после операции частота приступов подагрического артрита была на порядок выше в группе бариатрической хирургии (17,5 против 1,8%, $p = 0,003$), однако было отмечено снижение доли пациентов хотя бы с одним приступом подагры в течение 1 года после бариатрической операции в сравнении с годом до нее с 23,8 до 8,0% ($p = 0,003$), в то время как в группе сравнения значимых различий получено не было [10].

Таким образом, терапия сопутствующего ожирения должна быть важным компонентом комплексного лечения пациента с подагрой и основываться на модификации образа жизни, применении эффективных препаратов и, при наличии показаний, бариатрического вмешательства с учетом возможного положительного влияния на пуриновый обмен.

ПОДАГРА И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

При подагре СД встречается чаще. Результаты крупных исследований NHANES и NHANES III говорят о более высокой встречаемости СД 2-го типа (СД2) при подагре по сравнению с общей популяцией (примерно в 3 раза) и в 2 раза чаще, чем при асимптоматической ГУ [11, 12]. В то же время наличие некомпенсированного СД с развитием глюкозурии характеризуется более редкой частотой подагры, что связано с развитием урикозурического эффекта избытка глюкозы в моче [13].

Результаты недавнего одноцентрового наблюдательного исследования 444 пациентов с подагрой со средней длительностью наблюдения 5,66 [2,69; 7,64] года (за которые СД развился у 24,3% пациентов) говорят о возможном влиянии применяемых уратснижающих препаратов и достигаемости целевых уровней МК на риск развития СД2. Так, пациенты, принимавшие фебуксостат, но не аллопуринол, показали меньший риск развития СД (отношение шансов 0,31; 95% доверительный интервал 0,11–0,84) [14].

Большинство сахароснижающих препаратов оказывают влияние на пуриновый обмен, что обусловлено взаимосвязью ГУ и инсулинорезистентности либо посредством других специфических механизмов [15]. Наиболее широко изучено влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), для которых характерен класс-специфический уратснижающий эффект, что подтверждается результатами двух крупных метаанализов [16, 17]. Снижение МК при применении

иНГЛТ-2 обусловлено его основным глюкозурическим механизмом действия. При избытке глюкозы в моче активируется транспортер GLUT9, который является антипортом и в обмен на реабсорбцию глюкозы секретирует в просвет почечного канальца МК. Следует отметить умеренный уратснижающий эффект иНГЛТ-2 (в зависимости от препарата – до 40 мкмоль/л).

Метформин также характеризуется противовоспалительным действием. Его влияние на подагру обусловлено как уратснижающим, так и противовоспалительным эффектами, которые связаны с активацией аденозинмонофосфатактивируемой протеинкиназы (AMPK). Ее активация связана, с одной стороны, с ингибированием mTOR, что может приводить к развитию противовоспалительного эффекта, а с другой стороны, ингибируется активность синтетазы жирных кислот, что лимитирует синтез пуринов из триглицеридов *de novo* [18]. В отечественном исследовании у 30 пациентов с подагрой, находившихся в межприступном периоде и не имеющих СД2, прием метформина в дозе 1500 мг/сут в течение 1 года сопровождался снижением МК в крови с $569,5 \pm 109,5$ до $442,8 \pm 107,4$ мкмоль/л ($p < 0,01$), при этом нормальный уровень МК был достигнут у 11 чел. Также отмечалось значимое уменьшение концентраций инсулина, липопротеинов низкой плотности, триглицерида и индекса HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) [19].

В отношении препаратов других групп и их влияния на уровень МК представлены единичные исследования, которые в целом характеризуются уратснижающим эффектом тиазолидиндионов, небольшим уратснижающим эффектом ингибиторов дипептидилпептидазы-4, противоречивыми данными в отношении агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида, а также увеличением МК при применении стимуляторов секреции инсулина (препараты сульфонилмочевины, глиниды) [15].

Таким образом, назначение сахароснижающих препаратов при подагре может быть персонализировано с учетом имеющихся данных о влиянии различных групп сахароснижающих препаратов на пуриновый обмен и, возможно, подагрическое воспаление.

ПОДАГРА И ДЕФИЦИТ ТЕСТОСТЕРОНА

Отмечено, что средние значения МК в крови у детей до полового созревания не имеют выраженных отличий, в то время как после наступления пубертата появляются значимые различия между уровнями МК у мужчин и женщин [20]. У мужчин увеличивается концентрация МК в крови, в то время как ее выведение в почках уменьшается [21].

Наибольшей биологической активностью в организме среди андрогенов обладает тестостерон, а точнее, его активный метаболит дигидротестостерон. Тестостерон является важным и независимым фактором повышения МК. Данное влияние опосредовано, с одной стороны, его влиянием на уратные транспортеры в почках, а с другой – активацией фермента ксантиноксидазы и, таким образом, увеличением образования МК [20].

Наличие влияния тестостерона на пуриновый обмен косвенно подтверждается в исследовании на спортсменах с асимптоматической ГУ, где уровень тестостерона положительно коррелировал с МК [22], а также в исследовании среди женщин с синдромом поликистозных яичников, наличие которого ассоциировалось с более частой встречаемостью ГУ (примерно в 3 раза) [23]. Кроме того, в данном исследовании терапия комбинированными оральными контрацептивами, содержащими в качестве гестагенного компонента дроспиренон, который обладает антиандрогенным эффектом, приводила к значимому снижению МК. Наконец, отмечено, что максимальный уровень МК при проведении инъекционной терапии эфирами тестостерона наблюдается в первые дни после инъекции, что соответствует его максимальному содержанию в крови [24].

Дефицит тестостерона также может оказывать влияние на пуриновый обмен. Синдром гипогонадизма у мужчин характеризуется снижением уровня общего тестостерона менее 12,1 нмоль/л при наличии соответствующих симптомов андрогенодефицита. В среднем в популяции распространенность андрогенодефицита составляет около 5%, однако при наличии ожирения и СД достигает 30% [25]. Оба заболевания входят в критерии метаболического синдрома и состав так называемого смертельного квартета, однако, как указано ранее, пациенты с подагрой часто имеют сопутствующее ожирение и страдают СД, т. е. также могут иметь более высокий риск развития андрогенодефицита. Помимо метаболических нарушений, снижение уровня тестостерона при ГУ и подагре может быть обусловлено непосредственно отложением кристаллов МУН в тестикулярной ткани и индуцируемым ими окислительным повреждением тканей [26]. В сравнительном исследовании 179 пациентов с подагрой и 47 чел. группы контроля уровень тестостерона при остром или хроническом подагрическом артрите был значимо ниже, чем у группы контроля [27]. С другой стороны, тестостерон в исследованиях *in vitro* показал способность подавлять воспалительную активность, уменьшая выработку таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α [28].

Основным методом лечения гипогонадизма у мужчин, реализовавших свои детородные планы, является назначение тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ). В исследовании I.V. Mukhin et al. было показано, что назначение 107 пациентам с подагрой ТЗТ самой по себе либо в комбинации с уратснижающей и противовоспалительной терапией приводило к значимому уменьшению уровня МК, а также числа вовлеченных в приступ суставов при комбинированном назначении ТЗТ и противовоспалительной терапии в сравнении с противовоспалительной и уратснижающей терапией без ТЗТ [29].

Таким образом, пациент с подагрой мужского пола может иметь высокую вероятность наличия гипогонадизма, в связи с чем, вероятно, необходим активный скрининг при помощи анкетирования (например, опросник AMS – Aging Male Screening) и гормонального анализа крови. Терапия тестостероном при гипогонадизме, возможно, способна положительно влиять на уратный обмен.

ПОДАГРА И МЕНОПАУЗА

Отмечена хронологическая связь развития ряда экстрагенитальных заболеваний в период пери- и постменопаузы, например, СД2 и ожирения [30]. Несмотря на то что традиционно подагрой чаще болеют мужчины, по мере появления возрастного дефицита эстрогенов у женщин подагра также встречается чаще, однако эта тенденция к уравниванию соотношения болеющих мужчин и женщин продолжает возрастать и в пожилом возрасте, что связано в первую очередь с развитием хронической патологии, увеличением частоты приема препаратов, влияющих на пуриновый обмен, а также прогрессированием снижения функции почек, что также сопровождается повышением уровня МК [31].

Клинико-эпидемиологическая картина подагры у женщин имеет определенные особенности. Отмечено, что большинство женщин заболевают подагрой после наступления менопаузы. В среднем промежуток между ее наступлением и развитием заболевания составляет около 4,5 года, а при ранней менопаузе сокращается до 3,7 года. Женщины, страдающие подагрой, в сравнении с мужчинами чаще принимают диуретики и реже – алкоголь. Кроме того, они чаще страдают такими коморбидными заболеваниями, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ХБП и СД2 [32].

Патогенез подагры складывается из персистирующей ГУ и активации путей аутовоспаления (в первую очередь за счет активации инфламмосомы NLRP3) в клетках фагоцитарной системы. Влияние эстрогенов отмечено на оба фактора. Эстрогены обладают урикозурическим эффектом за счет ингибирующего влияния на почечные транспортеры, отвечающие за реабсорбцию МК [33]. Этот механизм является одним из факторов более низких средних показателей уровня МК среди женщин в сравнении с мужчинами.

Влияние эстрогенов на уровень МК было показано в результатах нескольких исследований, изучавших влияние назначения менопаузальной гормонотерапии (МГТ) на пуриновый обмен. Так, в двух небольших исследованиях было показано, что назначение МГТ пациенткам с ГУ сопровождалось значимым снижением МК в крови уже на 3-й месяц ее применения и оставалось стабильным в течение 1 года [34]. Наиболее крупным исследованием влияния МГТ на уровень МК был ретроспективный анализ исследования NHANES III [35], по результатам которого прежде всего был отмечен значимо более высокий уровень МК у женщин в постменопаузе (на 0,35 нг/дл), в то время как использование МГТ было ассоциировано с его значимо более низким уровнем (на 0,24 нг/дл). Кроме того, у женщин начиная с 50 лет отмечался прогрессивный рост уровня МК, который сохранялся до 70 лет, что подтверждает тот факт, что менопауза является важным, но не единственным фактором увеличения МК.

Влияние эстрогенов на пути аутовоспаления при подагре показано в лабораторных исследованиях *in vitro*, а также косвенно – по результатам ретроспективных анализов на основе результатов крупных эпидемиологических

исследований. Так, отмечено, что в фармакологических дозах 17β-эстрадиол оказывал протективное действие на инфламмацию нейтрофилов при воздействии кристаллов МУН [36].

В двух крупных ретроспективных анализах исследований The Nurses' Health Study и CPRD отмечено, что наступление менопаузы было ассоциировано с более высоким риском развития подагры, однако среди принимавших МГТ женщин данный риск был значительно ниже. При этом значимое снижение риска развития подагры при приеме МГТ было характерно только для комбинированной МГТ, но не для монотерапии эстрогенами. Данные результаты могут говорить о важности влияния не только эстрогенов, но и гестагенового компонента МГТ, поскольку отмечен разный профиль влияния у различных молекул – от метаболитически нейтрального для дидрогестерона, дроспиренона и прогестерона до проандроженного с более частым риском развития дислипидемии и СД для норэтистерона и левоноргестрела [37, 38].

Основываясь на результатах представленных исследований, можно отметить необходимость оценки гинекологического анамнеза у женщин с подагрой, а именно возраста и давности наступления менопаузы. Назначение МГТ не может быть основано только на необходимости улучшения течения подагры и обосновывается наличием имеющихся показаний, таких как вазомоторные симптомы по типу приливов, генитоуринарные менопаузальные нарушения, профилактика остеопороза, а также при ранней и преждевременной менопаузе [39].

ПОДАГРА И ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Гиперпаратиреоз (ГПТ) характеризуется повышением уровня паратгормона выше референсных значений вследствие его избыточной выработки в околощитовидных железах гиперпластического или опухолевого генеза (первичный ГПТ) либо на фоне вторичных нарушений (в первую очередь дефицита витамина D или ХБП). Основными органами-мишенями при ГПТ являются костная ткань и почки, однако суставные проявления также не являются редкостью [40].

В большинстве случаев причиной суставного синдрома, особенно характеризующегося приступообразными артритами, является болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК), однако существуют данные и о распространенности подагры при ГПТ [41]. Результаты популяционных исследований показали положительную связь между уровнем паратгормона и уровнем МК, сохраняющуюся после поправки на такие значимые факторы ГУ, как возраст, ИМТ, концентрация креатинина и национальность, что может быть связано с более высокой распространенностью ГПТ при подагре [42].

Кроме того, была отмечена взаимосвязь уровня кальция и МК: у пациентов с ГПТ после проведенной параденомэктомии отмечалось значимое уменьшение МК [43, 44]. Однако следует отметить, что оперативное вмешательство в виде удаления аденомы околощитовидной железы может провоцировать не только развитие приступа подагры (как и любое оперативное вмешательство), но и БДПК. С учетом возможного сосуществования подагры и БДПК решающее место занимает инструментальная диагностика (в первую очередь ультразвуковое исследование, а также двухэнергетическая компьютерная томография) и лабораторное исследование синовиальной жидкости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные говорят о наличии взаимосвязи подагры и различных эндокринных заболеваний. Наиболее важным аспектом является наличие у большинства пациентов с подагрой метаболического синдрома, лечение которого требует также учета влияния на пуриновый обмен назначаемых препаратов. При этом воздействие на некоторые эндокринологические заболевания, представленные в данном обзоре, может приводить к улучшению показателей пуринового обмена. С учетом недостаточного количества данных в некоторых областях, представленных в данном обзоре, в дальнейшем актуальным может быть проведение проспективных исследований.



Поступила / Received 09.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 29.02.2024

Принята в печать / Accepted 29.02.2024

Список литературы / References

1. Насонова ВА, Барскова ВГ. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(1):5–7. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/1227>. 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.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/1227>.
2. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60–77. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2171>. Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60–77. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2171>.
3. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(6):879–895. <https://doi.org/10.1002/art.41247>.
4. Yamashita S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Fujioka S, Tarui S. Studies on the impaired metabolism of uric acid in obese subjects: marked reduction of renal urate excretion and its improvement by a low-calorie diet. *Int J Obes*. 1986;10(4):255–264. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3771090>.
5. Паневин ТС, Елисеев МС, Шестакова МВ. Влияние хирургического лечения ожирения на пуриновый обмен и подагру. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(2):138–146. <https://doi.org/10.14341/omet12109>. Panevin TS, Eliseev MS, Shestakova MV. The effect of bariatric surgery on purine metabolism and gout. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(2):138–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12109>.
6. Ma LD, Sun RX, Xin Y, Wang Y, Li CG, Liu T et al. Clinical characteristics in gout patients with different body mass index. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017;56(5):353–357. (In Chinese) <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.05.010>.
7. Ellmann H, Bayat S, Araujo E, Manger B, Kleyer A, Cavallaro A et al. Effects of Conventional Uric Acid-Lowering Therapy on Monosodium Urate Crystal Deposits. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):150–156. <https://doi.org/10.1002/art.41063>.

8. Yeo C, Kaushal S, Lim B, Syn N, Oo AM, Rao J et al. Impact of bariatric surgery on serum uric acid levels and the incidence of gout – A meta-analysis. *Obes Rev.* 2019;20(12):1759–1770. <https://doi.org/10.1111/obr.12940>.
9. Dalbeth N, Chen P, White M, Gamble GD, Barratt-Boyes C, Gow PJ, Orr-Walker B. Impact of bariatric surgery on serum urate targets in people with morbid obesity and diabetes: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):797–802. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203970>.
10. Romero-Talamás H, Daigle CR, Aminian A, Corcelles R, Brethauer SA, Schauer PR. The effect of bariatric surgery on gout: a comparative study. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10(6):1161–1165. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.02.025>.
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. Bruderer SG, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Poorly controlled type 2 diabetes mellitus is associated with a decreased risk of incident gout: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1651–1658. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205337>.
14. 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>.
15. 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>.
16. Паневин ТС, Салухов ВВ, Реут ДМ. Рациональный выбор терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа при сопутствующей подагре. *Медицинский совет.* 2023;17(9):96–103. <https://doi.org/10.21518/ms2023-153>.
17. 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):96–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-153>.
18. 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.* 2018;20(2):458–462. <https://doi.org/10.1111/dom.13101>.
19. Xin Y, Guo Y, Li Y, Ma Y, Li L, Jiang H. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus: A systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *Saudi J Biol Sci.* 2019;26(2):421–426. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.11.013>.
20. Vazirpanah N, Ottria A, van der Linden M, Wichers CGK, Schuiveling M, van Lochem E et al. mTOR inhibition by metformin impacts monosodium urate crystal-induced inflammation and cell death in gout: a prelude to a new add-on therapy? *Ann Rheum Dis.* 2019;78(5):663–671. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214656>.
21. Барскова ВГ, Елисеев МС, Кудяева ФМ, Александрова ЕН, Волков АВ, Насонова ВА, Насонов ЕЛ. Влияние метформина на течение подагры и инсулинорезистентности. *Клиническая медицина.* 2009;7(7):41–46. Режим доступа: <https://elibrary.ru/kufzil>.
22. Barskova VG, Eliseev MS, Kudaeva FM, Aleksandrova EN, Volkov AV, Nasonova VA, Nasonov EL. Effect of metformine on the clinical course of gout and insulin resistance. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2009;7(7):41–46. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/kufzil>.
23. Паневин ТС. Влияние тестостерона на пуриновый обмен и подагру. *Андрология и генитальная хирургия.* 2021;22(3):11–17. Режим доступа: <https://elibrary.ru/hjonoa>.
24. Panevin TS. Influence of testosterone on purine metabolism and gout. *Andrologia i Genital'naya Hirurgiya.* 2021;22(3):11–17. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/hjonoa>.
25. Garbagnati E. Urate changes in lean and obese boys during pubertal development. *Metabolism.* 1996;45(2):203–205. [https://doi.org/10.1016/s0026-0495\(96\)90054-2](https://doi.org/10.1016/s0026-0495(96)90054-2).
26. Елисеев МС, Выходец ИТ, Круглова ИВ, Чикина МН, Желябина ОВ, Ильиных ЕВ и др. Распространенность гиперурикемии у профессиональных спортсменов и ее роль в генезе различных патологических состояний и обменных нарушений. *Современная ревматология.* 2018;12(3):82–88. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-3-82-88>.
27. Eliseev MS, Vykhodets IT, Kruglova IV, Chikina MN, Zhelyabina OV, Ilyinykh EV et al. Prevalence of hyperuricemia in professional athletes and its role in the genesis of various pathological conditions and metabolic disturbances. *Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(3):82–88. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-3-82-88>.
28. Condorelli RA, Calogero AE, Di Mauro M, Mongioi LM, Cannarella R, Rosta G, La Vignera S. Androgen excess and metabolic disorders in women with PCOS: beyond the body mass index. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(4):383–388. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0762-3>.
29. Kurahashi H, Watanabe M, Sugimoto M, Ariyoshi Y, Mahmood S, Araki M et al. Testosterone replacement elevates the serum uric acid levels in patients with female to male gender identity disorder. *Endocr J.* 2013;60(12):1321–1327. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej13-0203>.
30. Дедов ИИ, Мокрышева НГ, Мельниченко ГА, Роживанов РВ, Камалов АА, Мкртумян АМ и др. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин». *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(4):496–507. <https://doi.org/10.14341/omet12817>.
31. Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, Kamalov AA, Mkrtyumyan AM et al. Draft of Russian Clinical Practice Guidelines "Male hypogonadism". *Obesity and Metabolism.* 2021;18(4):496–507. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12817>.
32. Lim JH, Kim YK, Kim YS, Na SH, Rhee MY, Lee MM. Relationship between serum uric acid levels, metabolic syndrome, and arterial stiffness in Korean. *Korean Circ J.* 2010;40(7):314–320. <https://doi.org/10.4070/kcj.2010.40.7.314>.
33. He Y, Yang Q, Qing Y. Altered expression of androgen and its receptor might be involved in the pathogenesis of primary gouty arthritis. *Gout and Hyperuricemia.* 2015;2(2):56–61. Available at: <https://lawdata.com.tw/tw/doi/?doi=10.3966/GH1506020203>.
34. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3313–3318. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031069>.
35. Mukhin IV, Ignatenko GA, Nikolenko VY. Dys hormonal disorders in gout: experimental and clinical studies. *Bull Exp Biol Med.* 2002;133(5):491–493. <https://doi.org/10.1023/a:1019826107916>.
36. Мадянов ИВ, Мадянова ТС. Менопаузальная гормональная терапия. В помощь терапевту и врачу общей практики. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 160 с.
37. Паневин ТС, Юренева СВ. Менопаузальная гормонотерапия при ревматических заболеваниях: подагра. *Акушерство и гинекология.* 2021;9(3):36–41. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.9.36-41>.
38. Panevin TS, Yureneva S.V. Menopausal hormone therapy for rheumatic diseases: gout. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2021;9(3):36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.9.36-41>.
39. Елисеев МС, Чикаленкова НА, Барскова ВГ. 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>.
40. Eliseev MS, Chikalenkova NA, Barskova VG. Clinical features of gout in women: the results of a comparative study. *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):178–182. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/1922>.
41. Lally EV, Ho G Jr, Kaplan SR. The clinical spectrum of gouty arthritis in women. *Arch Intern Med.* 1986;146(11):2221–2225. <https://doi.org/10.1001/archinte.1986.00360230161022>.
42. Simon JA, Lin F, Vittinghoff E, Bittner V. The relation of postmenopausal hormone therapy to serum uric acid and the risk of coronary heart disease events: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Ann Epidemiol.* 2006;16(2):138–145. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2005.04.003>.
43. Hak AE, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women – the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):R116. <https://doi.org/10.1186/ar2519>.
44. Weissmann G, Rita GA. Molecular basis of gouty inflammation: interaction of monosodium urate crystals with lysosomes and liposomes. *Nat New Biol.* 1972;240(101):167–172. <https://doi.org/10.1038/newbio240167a0>.
45. Hak AE, Curhan GC, Grodstein F, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1305–1309. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.109884>.
46. Bruderer SG, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Association of hormone therapy and incident gout: population-based case-control study. *Menopause.* 2015;22(12):1335–1342. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000474>.
47. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Аполихина ИА, Артымуков НВ, Ашрафян ЛА, Балан ВЕ и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации. М.; 2021. 80 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/117_2.
48. Мокрышева НГ, Еремкина АК, Мирная СС, Володичева ВЛ, Паневин ТС, Мельниченко ГА. Патологические изменения в суставах и мышцах при первичном гиперпаратиреозе. *Остеопороз и остеопатия.* 2018;21(4):10–18. <https://doi.org/10.14341/osteo9783>.

- Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, Volodicheva VL, Panevin TS, Melnichenko GA. Joint and muscle involvement in primary hyperparathyroidism. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(4):10–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo9783>.
41. Pappu R, Jabbour SA, Reginato AM, Reginato AJ. Musculoskeletal manifestations of primary hyperparathyroidism. *Clin Rheumatol*. 2016;35(12):3081–3087. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3450-3>.
42. Paik JM, Farwell WR, Taylor EN. Demographic, dietary, and serum factors and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int*. 2012;23(6):1727–1736. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1776-x>.
43. Christensson T. Serum urate in subjects with hypercalcaemic hyperparathyroidism. *Clin Chim Acta*. 1977;80(3):529–533. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(77\)90147-4](https://doi.org/10.1016/0009-8981(77)90147-4).
44. Bergenfelz A, Bladström A, Their M, Nordenström E, Valdemarsson S, Westerdahl J. Serum levels of uric acid and diabetes mellitus influence survival after surgery for primary hyperparathyroidism: a prospective cohort study. *World J Surg*. 2007;31(7):1393–1400. <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9091-6>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.С. Паневин, Е.Н. Карева

Написание текста – Т.С. Паневин

Сбор и обработка материала – Т.С. Паневин, Е.Н. Карева

Обзор литературы – Т.С. Паневин

Анализ материала – Т.С. Паневин, Е.Н. Карева

Редактирование – Т.С. Паневин, Е.Н. Карева

Утверждение окончательного варианта статьи – Т.С. Паневин, Е.Н. Карева

Contribution of authors:

Concept of the article – Taras S. Panevin, Elena N. Kareva

Text development – Taras S. Panevin

Collection and processing of material – Taras S. Panevin, Elena N. Kareva

Literature review – Taras S. Panevin

Material analysis – Taras S. Panevin, Elena N. Kareva

Editing – Taras S. Panevin, Elena N. Kareva

Approval of the final version of the article – Taras S. Panevin, Elena N. Kareva

Информация об авторах:

Паневин Тарас Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35; tarasel@list.ru

Карева Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; elenakareva@mail.ru

Information about the authors:

Taras S. Panevin, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Assistant of the Department of Faculty and Outpatient Therapy with a Course in Endocrinology, Far Eastern State Medical University; 35, Muravyova-Amurskogo St., Khabarovsk, 680000, Russia; tarasel@list.ru

Elena N. Kareva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Professor of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology named after Acad. P.V. Sergeev, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; elenakareva@mail.ru