

К вопросу о плейотропных эффектах фебуксостата

И.Б. Башкова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>, innabashkova@yandex.ru

И.В. Мадьянов^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8750-2799>, igo-madyanov@yandex.ru

¹ Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15

² Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования; 428020, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 33

³ Институт усовершенствования врачей; 428018, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, д. 27

Резюме

Подагра характеризуется высокой коморбидностью. Кардиоваскулярная патология и ассоциированные с ней нарушения липидного и углеводного обменов, а также поражение почек являются одними из самых частых спутников подагры, зачастую значительно ухудшающих «качество» и лимитирующих продолжительность жизни больного. Экспериментальные и эпидемиологические данные указывают на то, что гиперурикемия, свойственная подагре, способна оказывать патогенетическое влияние на формирование компонентов метаболического синдрома. В сообщении представлен клинический случай подагры, дебютировавшей у мужчины в возрасте 36 лет. У пациента имелись артериальная гипертензия, распространенный атеросклероз, предиабет, ожирение, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени. В связи с поражением почек пациенту при уровне мочевины 713 мкмоль/л был назначен оригинальный фебуксостат в дозе 80 мг/сут, которая через 4 нед. в отсутствие достижения целевого уровня урикемии была увеличена до 120 мг/сут. Через год комплексная терапия, включающая фебуксостат, обеспечила улучшение функционального состояния почек и устойчивую тенденцию к нормализации функции печени (регресс синдромов цитолиза, холестаза и улучшение параметров эластограммы). На фоне терапии фебуксостатом было достигнуто уменьшение выраженности инсулинорезистентности (снижение индекса НОМА с 4,2 до 2,8) и улучшение состояния углеводного обмена (снижение гликемии натощак с 6,7 до 5,9 ммоль/л, гликозилированного гемоглобина с 6,4 до 5,7%). Вероятно, фебуксостат в приводимом клиническом случае способствовал потенцированию гиполипидемических эффектов статинов (розувастатина), что согласуется с данными литературы. Особенно выразительной динамике в процессе наблюдения подвергся уровень триглицеридов (снижение с 3,07 до 0,93 ммоль/л). Данные литературы последних лет и представленное клиническое наблюдение указывают на то, что препарат фебуксостат, наряду с тем, что обладает выраженным уратснижающим потенциалом при благоприятном профиле безопасности, способен оказывать плейотропное позитивное влияние на метаболические нарушения, присущие подагре.

Ключевые слова: подагра, метаболический синдром, гиперурикемия, фебуксостат, плейотропные эффекты

Для цитирования: Башкова ИБ, Мадьянов ИВ. К вопросу о плейотропных эффектах фебуксостата. *Медицинский совет.* 2024;18(23):151–158. <https://doi.org/10.21518/ms2024-550>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

On the issue of pleiotropic effects of febuxostat

Inna B. Bashkova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>, innabashkova@yandex.ru

Igor V. Madyanov^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8750-2799>, igo-madyanov@yandex.ru

¹ Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia

² Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty (Cheboksary); 33, Fedor Gladkov St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428020, Russia

³ Institute for the Improvement of Doctors; 27, Mikhail Sespel St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428018, Russia

Abstract

Gout is characterised by high comorbidity. Cardiovascular pathology and associated disorders of lipid and carbohydrate metabolism, as well as kidney damage are among the most frequent companions of gout, often significantly worsening the “quality” and limiting the life expectancy of the patient. Experimental and epidemiological data indicate that hyperuricemia, characteristic of gout, can have a pathogenetic influence on the formation of components of the metabolic syndrome. The report presents a clinical case of gout that debuted in a man aged 36 years. The patient had arterial hypertension, widespread atherosclerosis, prediabetes, obesity, dyslipidaemia, and non-alcoholic fatty liver disease. Due to renal damage, the patient with a uric acid level of 713 μmol/L was prescribed febuxostat at a dose of 80 mg/day, which was increased to 120 mg/day after 4 weeks in the absence of achieving the target level of uricemia. One year later, complex therapy including original febuxostat provided improvement of renal functional status and a stable tendency to normalisation of liver function (regression of cytotoxicity, cholestasis syndromes and improvement of elastogram parameters). Against the background of febuxostat therapy there was a decrease in the severity of insulin resistance (reduction of HOMA index from 4.2 to 2.8) and improvement of carbohydrate metabolism (reduction of fasting glycaemia from 6.7 to 5.9 mmol/L, glycosylated haemoglobin from 6.4 to 5.7%). Probably, febuxostat in the presented clinical case contributed to potentiation of hypolipidemic effects of statins (rosuvastatin), which is consistent with the literature data. The triglyceride level underwent especially expressive dynamics during the follow-up (decrease from 3.07 to 0.93 mmol/L). Recent literature data and the presented clinical observation indicate that febuxostat, along with having a strong urates-lowering potential with a favourable safety profile, is able to exert a pleiotropic positive effect on the metabolic disorders inherent in gout.

Keywords: gout, metabolic syndrome, hyperuricemia, febuxostat, pleiotropic effects

For citation: Bashkova IB, Madyanov IV. On the issue of pleiotropic effects of febuxostat. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(23):151–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-550>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время подагра признана одним из самых распространенных воспалительных артритов в мире. Так, по данным расчетов, в 2017 г. количество пациентов с подагрой в мире насчитывалось более 41,2 млн [1, 2]. Подагра чаще развивается у мужчин, при этом пик заболеваемости приходится на трудоспособный возраст (40–50 лет) [3]. Несмотря на относительно молодой возраст в дебюте болезни, сегодня вряд ли можно встретить пациента с подагрой в отсутствие сопутствующих коморбидных состояний. Кардиоваскулярная патология и ассоциированные с ней нарушения липидного и углеводного обменов, а также поражение почек являются одними из самых частых спутников подагры, зачастую значительно ухудшающих «качество» и лимитирующих продолжительность жизни больного. Так, по данным факторного анализа оценки сопутствующих заболеваний у 2 763 пациентов с подагрой (из них 84% мужчин), оказалось, что только у 12% пациентов подагра протекала в отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета (СД), ожирения и выраженных нарушений липидного обмена [4].

Накапливается все больше сведений, указывающих на то, что мочевая кислота способна играть патогенетическую роль в развитии состояний, ассоциированных с гиперурикемией [5, 6].

Мочевая кислота причастна к процессам свободно-радикального окисления, способна оказывать вазоконстрикторное, провоспалительное действие, которое может способствовать развитию кардиоваскулярных и метаболических заболеваний [7]. Известно, что избыточная продукция мочевой кислоты ассоциирована с перекисным окислением липидов во внутриклеточной среде. Ее синтез сопряжен с образованием активных форм кислорода (в условиях ишемии ксантиноксидаза вместо никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺) использует кислород, что приводит к образованию супероксид-аниона и перекиси водорода), которые вступают в реакцию с оксидом азота, уменьшая его вазодилатирующий эффект. Вазоконстрикторное действие мочевая кислота реализует за счет как уменьшения уровня циркулирующего оксида азота, так и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Воздействие мочевой кислоты на гладкомышечные клетки сосудов, способствующее клеточной пролиферации, приводит к вторичному артериосклерозу, нарушению натрийуреза и, как следствие, к развитию гипертензии, чувствительной к натрию. Среди внутриклеточных эффектов мочевой кислоты также описывают стимуляцию выработки провоспалительных цитокинов (таких как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины-1-бета, -6, -8), факторов роста, циклооксигеназы-2, тромбксана,

моноцитарного хемоаттрактантного белка 1, С-реактивного белка (СРБ) [7, 8].

Есть сведения, что гиперурикемия индуцирует резистентность к инсулину и глюконеогенез посредством ингибирования печеночной аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы [9]. При высоком содержании жиров в рационе экспериментальных животных с инсулинорезистентностью наблюдалось повышение экспрессии белка URAT1 (Urate transporter 1), приводящее к увеличению реабсорбции мочевой кислоты и снижению ее выведения у крыс [10].

В серии экспериментальных работ было показано, что гиперурикемия может привести к развитию жировой инфильтрации печени за счет стимуляции липогенеза и ингибирования окисления жирных кислот, вызванного индукцией митохондриального окислительного стресса, зависящего от уровня мочевой кислоты [11].

Отложение кристаллов моновалентных уратов в просвете артерий может способствовать атерогенезу за счет провоспалительного эффекта – производные мочевой кислоты могут вызывать локальную воспалительную реакцию в кальцифицированных бляшках, потенциально делая их более восприимчивыми к повреждению [12].

В целом гиперурикемия рассматривается как прогностически неблагоприятный фактор риска развития основных неинфекционных заболеваний (*рисунк*).

Устойчивая связь между подагрой, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, СД2, поражением почек, дислипидемией и избыточной массой тела предполагает патогенетическое значение гиперурикемии в формировании основных компонентов метаболического синдрома, общепринятые критерии которого представлены в *табл. 1* [13–16].

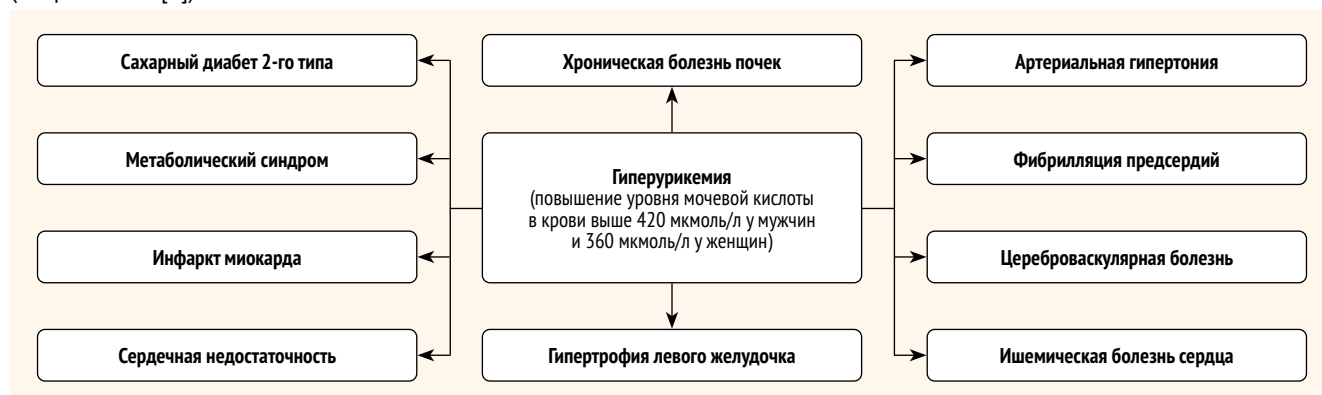
С учетом вышеизложенного не лишено оснований предположение, что снижение уровня мочевой кислоты у пациентов с подагрой способно не только оказать положительное влияние на течение самого заболевания, но и обеспечить позитивную динамику других клинических и метаболических проявлений, ассоциированных с гиперурикемией. Косвенным подтверждением тому может служить пример из нашей клинической практики.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Д., 41 год, впервые был направлен на консультацию к врачу-ревматологу 3 года назад травматологом по поводу рецидивирующего моноартрита. На протяжении 2 лет до обращения к врачу пациент отмечал эпизоды интенсивных болей и выраженной припухлости в области первого плюснефалангового сустава левой стопы, сопровождающихся распространением отека на тыл стопы

● **Рисунок.** Гиперурикемия как прогностически неблагоприятный фактор риска развития основных неинфекционных заболеваний (адапт. из [7])

● **Figure.** Hyperuricemia as a prognostically unfavorable risk factor for the development of major non-communicable diseases (adapted from [7])



● **Таблица 1.** Критерии метаболического синдрома

● **Table 1.** Criteria for metabolic syndrome

Ранг критерия	Критерий	Гендерные различия	
		У мужчин	У женщин
Основной	Центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии	Более 94 см	Более 80 см
Дополнительный	Артериальная гипертония – повышение артериального давления	140/90 мм рт. ст. и выше	
	Повышение уровня триглицеридов	1,7 ммоль/л и более	
	Снижение уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)	Менее 1,0 ммоль/л	Менее 1,2 ммоль/л
	Повышение уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)	Более 3,0 ммоль/л	
	Гипергликемия натощак (уровень глюкозы в плазме натощак)	6,1 ммоль/л и более	
	Нарушение толерантности к глюкозе	Глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах 7,8–11,1 ммоль/л	

Примечание. Наличие у пациента основного критерия и двух из дополнительных признаков позволяет диагностировать метаболический синдром.

и явлениями локальной гиперемии и гипертермии кожи над пораженным суставом. Эпизоды суставного болевого синдрома сохранялись в течение нескольких дней и купировались на фоне перорального приема диклофенака. Рецидивы асимметричного моноартрита одноименной локализации повторялись каждые 6–7 мес. При очередном приступе артрита больному было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей, которое позволило исключить явления острого флеботромбоза, но выявило отек параартикулярных мягких тканей стопы и синовит первого плюснефалангового сустава с гиперэхогенными включениями в суставной полости.

Из анамнеза известно, что в возрасте 34 лет у пациента впервые развился приступ почечной колики – была диагностирована мочекаменная болезнь (МКБ). Рекомендации, данные врачом-урологом по профилактике рецидивов МКБ, пациент не соблюдал. Спустя 2 года больной стал обращать внимание на повышение артериального давления до цифр 160/100 мм рт. ст., которое сопровождалось появлением головных болей в затылочной области. Для исключения вторичного характера артериальной

гипертонии пациент был госпитализирован в кардиологический стационар, где была диагностирована гипертоническая болезнь II стадии, рекомендованы к приему лизиноприл в дозе 10 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут и индапамид 2,5 мг/сут. Во время обследования у пациента впервые был зафиксирован повышенный уровень в крови мочевой кислоты (664 мкмоль/л), глюкозы (6,1 ммоль/л) и общего холестерина (7,6 ммоль/л). На протяжении последующих 2 лет пациент нерегулярно принимал рекомендованную врачом антигипертензивную, уратснижающую и гиполипидемическую терапию.

На момент обращения к врачу-ревматологу выявлено ожирение 1-й степени (индекс массы тела составил 33,1 кг/м²) с избыточным распределением жировой клетчатки в области передней брюшной стенки (окружность талии 118 см, отношение окружности талии к росту 0,66). Множественные липомы в области разгибательных поверхностей предплечий. Болезненность при пальпации, невозможность выполнения активных движений в первом плюснефаланговом суставе первого пальца левой стопы, явления невыраженной локальной гиперемии

и гипертермии кожных покровов над пораженным суставом. Отечность мягких тканей в области тыла левой стопы. Продольное плоскостопие. Болезненность при пальпации, ограничение объема активных и пассивных движений в области других периферических суставов не выявлены. Симптом поперечного бокового сжатия кистей был отрицательным с обеих сторон. В легких выслушивалось везикулярное дыхание, хрипов не было. Артериальное давление – 145/95 мм рт. ст. Перкуторно левая граница относительной тупости сердца определялась на 1,0 см снаружи от срединно-ключичной линии, правая – по правому краю грудины, верхняя – в третьем межреберье. Тоны сердца были ритмичными, приглушенными, выслушивался акцент II тона над аортой. Живот был увеличен в объеме за счет избыточного развития подкожно-жировой клетчатки, при пальпации – безболезненным, нижний край печени на 1 см выступал из-под реберной дуги. Симптом поколачивания был отрицательным с обеих сторон.

Общеклинический анализ крови: эритроциты $4,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 142 г/л, тромбоциты $215 \times 10^9/л$, лейкоциты $6,3 \times 10^9/л$, лейкоформула без особенностей, скорость оседания эритроцитов по методу Вестергрена 27 мм/ч.

Общеклинический анализ мочи: удельный вес 1018, рН 5, цвет насыщенно желтый, белок 0,2 г/л, глюкозы нет. При микроскопии мочевого осадка обнаружены лейкоциты 2–3, эритроциты 5–6 в поле зрения, соли ураты – в большом количестве.

Биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ) 68 Ед/л (при верхней границе нормы (ВГН) до 41 Ед/л), аспартатаминотрансфераза (АСТ) 53 Ед/л (при ВГН до 31 Ед/л), щелочная фосфатаза 128 Ед/л (при ВГН до 105 Ед/л), общий белок 79 г/л, альбумин 47,4 г/л, мочевины 6,4 ммоль/л, креатинин 89 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) 92 мл/мин/1,73 м², СРБ 29 мг/л.

Показатели углеводного обмена: гликемия натощак 6,7 ммоль/л, через 2 ч после стандартной (75 г) глюкозной нагрузки 8,1 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин 6,4% (диагностический критерий сахарного диабета – 6,5% и более), индекс HOMA (Homeostatis Model Assessment) 4,2 (диагностический критерий инсулинорезистентности – 2,7 и более).

Липидограмма крови: ХС общий 7,61 ммоль/л, ХС ЛПВП 0,98 ммоль/л, ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) 0,61 ммоль/л, ХС ЛПНП 6,02 ммоль/л, триглицериды 3,07 ммоль/л, индекс атерогенности 6,77.

Маркеры вирусных гепатитов: антиген вируса гепатита В (HBsAg) и антитела к вирусу гепатита С отрицательные.

Исследование пунктата синовиальной жидкости (полученной из 1-го плюснефалангового сустава левой стопы) методом поляризационной микроскопии: обнаружены кристаллы монокристаллических уратов.

Рентгенограмма дистального отдела стоп: сужение суставной щели плюснефалангового сустава 1-го пальца левой стопы, единичные кистовидные просветления небольших размеров, локализованные в головке 1-й плюсневой кости слева.

Электрокардиограмма (ЭКГ): ритм синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) 88 в минуту, нормальное положение электрической оси сердца.

Суточное мониторирование ЭКГ: субмаксимальная частота сердечных сокращений в течение суток не достигнута, зарегистрированы одиночные наджелудочковые экстрасистолы. Ишемические изменения сегмента ST не обнаружены. Дыхательные нарушения, характерные для эпизодов апноэ/гипопноэ сна, не зарегистрированы.

Эхокардиография: митральная, трикуспидальная, легочная регургитация I степени, дополнительная хорда левого желудочка.

Ультразвуковое доплеровское исследование брахиоцефальных артерий (БЦА): атеросклероз БЦА, стеноз общей сонной артерии слева до 20–35%, справа – до 15–20%, непрямолинейный ход правой внутренней сонной артерии, признаки нарушения венозного оттока справа.

Ультразвуковое доплеровское исследование артерий нижних конечностей: нестенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей.

УЗИ органов брюшной полости: признаки увеличения размеров правой доли печени, диффузные изменения паренхимы печени по типу жирового гепатоза, диффузные изменения поджелудочной железы.

УЗИ почек: диффузные изменения почечных синусов по типу хронического пиелонефрита, конкременты в чашечно-лоханочной системе обеих почек.

Эластография печени со сдвиговой волной по 10 точкам: контуры печени ровные, четкие; угол левой доли закруглен; структура повышенной эхогенности, зернистая, сосудистый рисунок смазан; размеры по среднеключичной линии правой доли – 154 мм, левой доли – 101 мм; холедох – 5 мм; воротная вена – 10 мм. Средняя жесткость печени составила 7,6 кПа, погрешность 5%, что соответствует стадии фиброза FII по шкале METAVIR (Meta-analysis of histological data in viral hepatitis). Гепатомегалия. Стеатогепатоз.

На основании клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных был выставлен диагноз «Первичная метаболическая подагра, кристалл-верифицированная, интермиттирующее течение, острый артрит, бестофусная форма. МКБ. Хроническая болезнь почек (ХБП) 1-й стадии. Экзогенно-конституциональное ожирение I степени с абдоминальным перераспределением жира. Артериальная гипертензия, II стадия, контролируемая. Атеросклероз артерий нижних конечностей и брахиоцефальных артерий со стенозами общих сонных артерий до 35%. Риск 3 (высокий). Дислипидемия. Предиабет: сочетание нарушения гликемии натощак с нарушенной толерантностью к глюкозе. Неалкогольная (метаболически ассоциированная) жировая болезнь печени».

С учетом высокого кардиоваскулярного риска для купирования приступа подагрического артрита из нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) было отдано предпочтение напроксену натрия в дозе 1100 мг/сут в два приема, назначенному на 7–10 дней. Спустя 3 нед. был выполнен биохимический анализ крови, вновь выявивший высокий уровень мочевой кислоты

(813 мкмоль/л). По мере стихания артрита в качестве уратснижающего средства пациенту был назначен аллопуринол в стартовой дозе 100 мг/сут в комбинации с колхицином в дозе 0,5 мг/сут (профилактическая противовоспалительная терапия). Титрование дозы аллопуринола предполагалось проводить до достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови – менее 360 мкмоль/л. В качестве антигипертензивной терапии рекомендована комбинация лозартана и амлодипина, для коррекции дислипидемии – розувастатин в дозе 20 мг/сут под «прикрытием» препарата урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) из расчета 15 мг/кг/сут.

В связи с избыточным, по мнению больного, количеством наименований лекарственных средств, принимаемых в течение дня, он самостоятельно через 2 мес. отменил все препараты, кроме антигипертензивных. Как следствие, через 1,5 мес. возобновились приступы подагрического артрита. Больной вновь стал прибегать к периодическому приему НПВП, причем часто в суточных дозах, превышающих максимальные среднетерапевтические.

Учитывая сокращение «светлых промежутков» между рецидивами артрита, вовлечение в патологический процесс других суставов (левый голеностопный и правый коленный суставы), непродолжительную эффективность НПВП, пациент повторно обратился на консультацию к врачу-ревматологу. Как и полтора года назад, у больного определялись выраженная гиперурикемия (мочевая кислота 713 мкмоль/л), нарушения углеводного обмена, изменения в липидограмме атерогенной направленности. Впервые было отмечено повышение уровня креатинина до 137 мкмоль/л и снижение расчетной СКФ (по CKD-EPI) до 56 мл/мин/1,73 м². С учетом диагностированных лабораторных нарушений, выявленной ХБП 3а стадии и необходимости возобновления уратснижающей терапии в качестве препарата выбора был рассмотрен оригинальный фебуксостат. Препарат был назначен в инициальной дозе 80 мг/сут в сочетании с приемом колхицина 0,5 мг/сут. Мониторинг уровня мочевой кислоты, проведенный спустя 4 нед. от начала приема фебуксостата, продемонстрировал снижение ее содержания в крови до 464 мкмоль/л. В связи с отсутствием достижения целевого уровня урикемии (менее 360 мкмоль/л) доза препарата была увеличена до 120 мг/сут. Целевой уровень мочевой кислоты был достигнут через 4 нед. Также была проведена коррекция антигипертензивной терапии – к фиксированной комбинации амлодипина в сочетании с лозартаном 10/50 мг добавлен бисопролол в дозе 5 мг/сут (под контролем пульса), рекомендован прием гиполипидемических средств, в частности розувастатина в дозе 20 мг/сут.

При динамическом наблюдении в течение года повторных подагрических атак не отмечалось. Исчезла потребность в приеме НПВП. Была зафиксирована позитивная динамика показателей углеводного и липидного обменов, а также параметров, характеризующих функциональное состояние печени и почек (табл. 2).

С учетом позитивного влияния оригинального фебуксостата на клиническое течение подагры, достигнутого на дозе 120 мг/сут, продолжена терапия данным препаратом.

● **Таблица 2.** Динамика метаболических показателей у пациента Д. на фоне терапии фебуксостатом

● **Table 2.** The dynamics of metabolic parameters in patient D. on the background of febuxostat therapy

Показатель, единица измерения	До начала терапии фебуксостатом	На фоне терапии фебуксостатом
Мочевая кислота, мкмоль/л	664	328
Глюкоза в плазме натощак, ммоль/л	6,7	5,9
Гликозилированный гемоглобин, %	6,4	5,7
Индекс НОМА	4,2	2,8
ХС общий, ммоль/л	7,61	3,67
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,98	1,22
ХС ЛПНП, ммоль/л	6,02	2,03
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,61	0,42
Триглицериды, ммоль/л	3,07	0,93
АЛТ, Ед/л	68	38
АСТ, Ед/л	53	29
Щелочная фосфатаза, Ед/л	128	56
Креатинин, мкмоль/л	137	98
Расчетная СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	56	82
Средняя жесткость печени (по данным ультразвуковой эластометрии печени), кПА	7,6	7,4

ОБСУЖДЕНИЕ

В описанном клиническом наблюдении представлен случай развития подагры у мужчины с дебютом в молодом возрасте (36 лет). По всей видимости, природа гиперурикемии носила смешанный характер – фиксировалось сочетание гиперпродукции мочевой кислоты с нарушением ее элиминации. У пациента отмечалась высокая коморбидность: наряду с подагрой, имели место артериальная гипертензия, атеросклероз артерий нижних конечностей и брахиоцефальных артерий, предиабет, ожирение, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени, что согласуется с многочисленными наблюдениями других авторов, указывающих на подобную ассоциацию коморбидных состояний при подагре [17–19].

В последние годы накапливаются данные, свидетельствующие о том, что уратснижающая терапия способна оказывать благоприятное влияние на компоненты метаболического синдрома, ассоциированные с гиперурикемией.

Инсулинорезистентность – патогенетическая основа метаболического синдрома. J. Meng et al. показали, что фебуксостат повышает чувствительность к инсулину у пациентов с подагрой. Авторы проанализировали динамику уровней мочевой кислоты, СРБ, инсулина и индекса НОМА у 42 пациентов с подагрой (исходно тестируемые

параметры были существенно выше ($p < 0,05$), чем в группе контроля, сопоставимой по полу и возрасту). По истечении 24 нед. терапии фебуксостатом наблюдалось выраженное снижение не только содержания мочевой кислоты и СРБ в сыворотке крови, но и уровня инсулина и значения индекса НОМА [20].

У нашего пациента снижение уровня мочевой кислоты в крови под влиянием терапии фебуксостатом сопровождалось уменьшением индекса НОМА с 4,2 до 2,8, что позитивным образом сказалось на состоянии углеводного обмена в целом – уровень гликозилированного гемоглобина снизился с 6,4 до 5,7%.

В этой связи заметим, что положительное влияние фебуксостата на углеводный обмен было отмечено и другими исследователями. В частности, в работе В.В. Салухина и соавт. было продемонстрировано, что 12-недельная «монотерапия» фебуксостатом в дозе 80 мг/сут у пациентов с подагрой и СД2 привела к статистически значимому снижению сывороточного уровня глюкозы натощак (с 7,2 [5,5; 7,8] ммоль/л до 6,1 [5,4; 7,7] ммоль/л, $p = 0,01$) и индекса НОМА (с 5,1 [3,9; 6,7] до 5,0 [4,1; 6,6] ммоль/л, $p = 0,01$) [21].

Наряду с гиперурикемией, инсулинорезистентностью и нарушением толерантности к углеводам, в описываемом клиническом случае у пациента была диагностирована дислипидемия, которая, вероятно, обусловила развитие атеросклероза брахиоцефальных артерий (стеноз обеих общих сонных артерий до 35%). Прием фебуксостата в комбинации с розувастатином обеспечил значительное улучшение показателей липидограммы. Согласно литературным данным, есть основание считать, что фебуксостат потенцирует гиполлипидемический эффект статинов [22].

В частности, Y. Saito et al. провели субанализ проспективного открытого слепого клинического исследования PRIZE, в котором изучалось влияние фебуксостата на атеросклероз сонных артерий у 456 пациентов с гиперурикемией. Участники были рандомизированы в группу фебуксостата (229 человек) или контрольную группу (227 человек). Первичной конечной точкой этого субанализа были изменения у пациентов уровней ХС не-ЛПВП, произошедшие за 6 мес. наблюдения. Спустя 6 мес. уровни ХС не-ЛПВП оказались существенно снижены в группе фебуксостата ($-5,9$ мг/дл, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) от $-9,1$ до $-2,8$ мг/дл, $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой ($-1,3$ мг/дл, 95% ДИ от $-4,4$ до $1,8$, $p = 0,348$) [22]. Снижение уровней ХС не-ЛПВП было более выражено у женщин и коррелировало с изменениями уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и расчетной скоростью клубочковой фильтрации, но только в группе фебуксостата.

Показательными можно считать результаты нескольких исследований, продемонстрировавших значительное снижение уровня ХС и триглицеридов у пациентов с подагрой на фоне терапии фебуксостатом (даже в отсутствие гиполлипидемической терапии) [23–26]. Примечательным является тот факт, что лечение фебуксостатом сопровождалось значимым повышением уровня ХС-ЛПВП [23].

Из показателей липидограммы в нашем случае наиболее выразительной позитивной динамике подвергся

уровень триглицеридов, что также согласуется с исследованиями других авторов. Гипертриглицеридемия рассматривается как один из основных компонентов метаболического синдрома. Повышение сывороточного уровня триглицеридов на 1,0 ммоль/л увеличивает риск развития ишемической болезни сердца как у мужчин (на 32%), так и у женщин (на 76%). В частности, X. Chen et al. показали, что 6-месячная терапия фебуксостатом у пациентов с подагрой привела к выраженному снижению уровня триглицеридов в крови ($1,76 \pm 0,32$ ммоль/л против $2,28 \pm 0,41$ ммоль/л, $p < 0,001$) [26].

Механизмы, с помощью которых фебуксостат регулирует уровень липидов в крови, не раскрыты. На основании экспериментальных исследований высказано предположение, что позитивное влияние фебуксостата на уровень липидов в крови может быть связан с его противовоспалительной и антиоксидантной активностью, реализуемой посредством снижения интенсивности перекисного окисления липидов, уменьшения выработки провоспалительных цитокинов и повышения активности антиоксидантных ферментов [27, 28]. Не исключено, что позитивное действие фебуксостата на липидный обмен опосредуется через влияние препарата на уровни циркулирующих адипокинов. В частности, M. Dong et al. в рамках одноцентрового рандомизированного контролируемого клинического исследования, включившего 130 пациентов с асимптоматической гиперурикемией и ожирением, показали, что через 3 или 6 мес. у больных основной группы, получавших фебуксостат, по сравнению с контрольной группой наблюдалось повышение уровня высокомолекулярного адипонектина и оментина, снижающих инсулинорезистентность и обладающих противовоспалительным и антиатерогенным эффектами. Наряду с этим отмечалось снижение уровня хемерина, способствующего отложению липидов в эндотелии сосудов и прогрессированию атеросклероза, а также аспросина, регулирующего высвобождение глюкозы из печени и повышающего аппетит [29].

Ключевая роль в развитии нарушений углеводного и липидного обменов при метаболическом синдроме отводится печени. Накапливаются экспериментальные и клинические данные, демонстрирующие позитивное влияние фебуксостата на функциональное состояние печени [30–32].

Приводимый нами клинический случай сочетания подагры с неалкогольной (метаболически ассоциированной) жировой болезнью печени не противоречит указанным данным: за период наблюдения на фоне уратснижающей терапии у нашего пациента наметилась тенденция к регрессу синдрома цитолиза, холестаза, что, по всей видимости, положительно образом сказалось на параметрах эластограммы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о высокой коморбидности подагры, которая, в частности, выражается в ее тесной ассоциации с метаболическим синдромом. Есть основания считать, что свойственная подагре гиперурикемия задействована

в патогенетических механизмах формирования отдельных компонентов этого синдрома. В этой связи эффективность уратснижающей терапии при подагре должна определяться не только ее влиянием на течение основного заболевания (профилактика, снижение частоты приступов, осложнений), но и степенью ее позитивного воздействия на ассоциированные метаболические нарушения (углеводные, липидные и др.). Данные литературы последних лет и представленные клиническое наблюдение указывают на

то, что оригинальный препарат фебуксостат в этом плане имеет отчетливые достоинства. Препарат, наряду с тем, что обладает выраженным уратснижающим потенциалом при благоприятном профиле безопасности, способен, судя по всему, оказывать плейотропное позитивное влияние на метаболические нарушения, присущие подагре.



Поступила / Received 05.11.2024

Поступила после рецензирования / Revised 22.11.2024

Принята в печать / Accepted 27.11.2024

Список литературы / References

- Danve A, Neogi T. Rising global burden of gout: time to act. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(11):1786–1788. <https://doi.org/10.1002/art.41453>.
- GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1859–1922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32335-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32335-5).
- Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(7):380–390. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0441-1>.
- Richette P, Clerson P, Perissin L, Flipo RM, Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):142–147. <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203779>.
- Шостак НА, Правдюк НГ, Логинова ТК, Лазаренко ГН. Гиперурикемия, подагра и коморбидность. *Клиницист*. 2022;16(3):58–64. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-3-4-K648>.
- Мадьянов ИВ. Мочевая кислота и сахарный диабет. Промежуточные итоги многолетних исследований. *Здравоохранение Чувашии*. 2017;(2):59–64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29801607>.
- Madjanov IV. Uric acid and diabetes mellitus. Interim results of many years of research. *Healthcare of Chuvashia*. 2017;(2):59–64. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29801607>.
- Borghesi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, Kielstein JT, Lurbe E, Mancia G et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med*. 2020;80:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.07.006>.
- Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol*. 2005;25(1):39–42. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2004.09.007>.
- Cicerchi C, Li N, Kratzer J, Garcia G, Roncal-Jimenez CA, Tanabe K et al. Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids. *FASEB J*. 2014;28(8):3339–3350. <https://doi.org/10.1096/fj.13-243634>.
- Doshi M, Takiue Y, Saito H, Hosoyamada M. The increased protein level of URAT1 was observed in obesity/metabolic syndrome model mice. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2011;30(12):1290–1294. <https://doi.org/10.1080/15257770.2011.603711>.
- Lanaspa MA, Sanchez-Lozada LG, Choi YJ, Cicerchi C, Kanbay M, Roncal-Jimenez CA et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J Biol Chem*. 2012;287(48):40732–40744. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.399899>.
- Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric acid in inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12394. <https://doi.org/10.3390/ijms222212394>.
- Thottam GE, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Gout and metabolic syndrome: a tangled web. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(10):60. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0688-y>.
- Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, Nakagawa T, Roncal-Jimenez CA, Andres-Hernando A et al. Asymptomatic hyperuricemia without comorbidities predicts cardiometabolic diseases: five-year Japanese cohort study. *Hypertension*. 2017;69(6):1036–1044. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08998>.
- Yang Y, Xian W, Wu D, Huo Z, Hong S, Li Y et al. The role of obesity, type 2 diabetes, and metabolic factors in gout: A Mendelian randomization study. *Front Endocrinol*. 2022;13:917056. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.917056>.
- Беленков ЮН, Привалова ЕВ, Каплунова ВЮ, Зекцер ВЮ, Виноградова НН, Ильгисонис ИС и др. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(5):757–764. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764>.
- Belenkov YN, Privanova EV, Kaplunova VY, Zektser VY, Vinogradova NN, Ilgisonis IS et al. Metabolic syndrome: development of the issue, main diagnostic criteria. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):757–764. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764>.
- Yoo HG, Lee SI, Chae HJ, Park SJ, Lee YC, Yoo WH. Prevalence of insulin resistance and metabolic syndrome in patients with gouty arthritis. *Rheumatol Int*. 2011;31(4):485–491. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1304-x>.
- Kuwabara M. Hyperuricemia, cardiovascular disease and hypertension. *Pulse*. 2016;3(3-4):242–252. <https://doi.org/10.1159/000443769>.
- Borghesi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015;33(9):1729–1741. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000701>.
- Meng J, Li Y, Yuan X, Lu Y. Effects of febuxostat on insulin resistance and expression of high-sensitivity C-reactive protein in patients with primary gout. *Rheumatol Int*. 2017;37(2):299–303. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3612-2>.
- 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>.
- 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>.
- Saito Y, Tanaka A, Yoshida H, Nakashima H, Ban N, Matsuhisa M et al. Effects of xanthine oxidase inhibition by febuxostat on lipid profiles of patients with hyperuricemia: insights from randomized PRIZE study. *Nutrients*. 2024;16(14):2324. <https://doi.org/10.3390/nu16142324>.
- Zhang J, Liu T, Jiang Z, Yan H, Zhang Y. Relationship between serum uric acid and lipid values in patients with gout and effect of febuxostat on reducing serum lipid values. *J Jilin Univ Med Ed*. 2015;41(5):1018–1022. <https://doi.org/10.13481/j.1671-587x.20150528>.
- Wu J, Zhang YP, Qu Y, Jie LG, Deng JX, Yu QH. Efficacy of uric acid-lowering therapy on hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia in gouty patients. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(8):1445–1451. <https://doi.org/doi:10.1111/1756-185X.13652>.
- Ziga-Smajic N, Skrbo S, Muratovic S, Pehlivanovic B, Lagumdžija D, Omerovic N. Comparison of the effects of allopurinol and febuxostat on the values of triglycerides in hyperuricemic patients. *Med Arch*. 2020;74(3):172–176. <https://doi.org/10.5455/medarch.2020.74.172-176>.
- Chen X, Ye T, Dai Y, Li P, Zhao X, Yu Y et al. Comparison of the therapeutic effects of febuxostat combined with a low-purine diet and allopurinol combined with a low-purine diet on the improvement of gout patients. *Int J Rheum Dis*. 2024;27(5):e15165. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.15165>.
- Heikal MM, Shaaban AA, Elkashef WF, Ibrahim TM. Effect of febuxostat on biochemical parameters of hyperlipidemia induced by a high-fat diet in rabbits. *Can J Physiol Pharmacol*. 2019;97(7):611–622. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0731>.
- Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista-García P, Soto V, Avila-Casado C, Vega-Campos IP et al. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;294(4):F710–F718. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00454.2007>.
- Dong M, Cui Z, Liu Y, Bu Y, An K, Mao L. Effects of febuxostat therapy on circulating adipokine profiles in patients with overweight or obesity and asymptomatic hyperuricemia: a randomized controlled study. *Obes Facts*. 2024;17(5):524–534. <https://doi.org/10.1159/000540701>.

30. Nishikawa T, Nagata N, Shimakami T, Shirakura T, Matsui C, Ni Y et al. Xanthine oxidase inhibition attenuates insulin resistance and diet-induced steatohepatitis in mice. *Sci Rep*. 2020;10(1):815. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57784-3>.
31. Nakatsu Y, Seno Y, Kushiya A, Sakoda H, Fujishiro M, Katasako A et al. The xanthine oxidase inhibitor febuxostat suppresses development of nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;309(1):G42–G51. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00443.2014>.
32. Nadwa EH, Morcos GNB, Salama NM, Shafik AN. Comparing the effects of febuxostat and allopurinol in an animal model of metabolic syndrome. *Pharmacology*. 2021;106(9–10):564–572. <https://doi.org/10.1159/000516495>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **И.Б. Башкова, И.В. Мадьянов**
 Концепция и дизайн исследования – **И.Б. Башкова**
 Написание текста – **И.Б. Башкова, И.В. Мадьянов**
 Сбор и обработка материала – **И.Б. Башкова**
 Обзор литературы – **И.Б. Башкова, И.В. Мадьянов**
 Анализ материала – **И.Б. Башкова, И.В. Мадьянов**
 Статистическая обработка – **И.Б. Башкова**
 Редактирование – **И.В. Мадьянов**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **И.Б. Башкова, И.В. Мадьянов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Inna B. Bashkova, Igor V. Madyanov**
 Study concept and design – **Inna B. Bashkova**
 Text development – **Inna B. Bashkova, Igor V. Madyanov**
 Collection and processing of material – **Inna B. Bashkova**
 Literature review – **Inna B. Bashkova, Igor V. Madyanov**
 Material analysis – **Inna B. Bashkova, Igor V. Madyanov**
 Statistical processing – **Inna B. Bashkova**
 Editing – **Igor V. Madyanov**
 Approval of the final version of the article – **Inna B. Bashkova, Igor V. Madyanov**

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Башкова Инна Борисовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15; врач-ревматолог, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (г. Чебоксары); 428020, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 33; innabashkova@yandex.ru
Мадьянов Игорь Вячеславович, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15; профессор кафедры терапии и семейной медицины, Институт усовершенствования врачей; 428018, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, д. 27; igo-madyanov@yandex.ru

Information about the authors:

Inna B. Bashkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia; Rheumatologist, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty (Cheboksary); 33, Fedor Gladkov St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428020, Russia; innabashkova@yandex.ru
Igor V. Madyanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia; Professor of the Department of Therapy and Family Medicine, Institute of Advanced Training of Doctors; 27, Mikhail Sespel St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428018, Russia; igo-madyanov@yandex.ru