

СБОРНИК ПУБЛИКАЦИЙ



От бессимптомной гиперурикемии до подагры



Академик РАН В.И. Мазуров, Р.А. Башкинов, д.м.н. И.З. Гайдукова,
А.Ю. Фонтуренко, А.Ю. Цинзерлинг, к.м.н. М.С. Петрова, к.м.н. О.В. Инамова,
к.м.н. Н.Т. Гончар, к.м.н. М.С. Елисеев, М.Н. Чикина, О.В. Желябина



Уважаемые коллеги!

В XXI веке представления о факторах риска развития заболеваний внутренних органов претерпели существенные изменения. Так, после накопления огромной доказательной базы гиперурикемию, которой в начале 2000-х годов уделялось незаслуженно мало внимания, стали рассматривать как независимый фактор риска развития и прогрессирования многих патологических состояний, среди которых особо следует отметить сердечно-сосудистые, ревматические, эндокринные заболевания и хроническую болезнь почек.

В сборнике, который вы держите в руках, мы представили выдержки из статей, демонстрирующих самые новые представления о влиянии гиперурикемии и уратснижающей терапии на течение остеоартрита и ревматоидного артрита, а также наиболее часто встречающиеся коморбидные заболевания.

**Академик РАН В.И. Мазуров,
д.м.н. И.З. Гайдукова**

ВЛИЯНИЕ БЕССИМПТОМНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ НА КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ

Академик РАН В.И. Мазуров^{1,2}, Р.А. Башкинов^{1,2}, д.м.н. И.З. Гайдуква^{1,2}, А.Ю. Фонтуренко^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
²СПб ГБУЗ «КРБ № 25», Санкт-Петербург

Мочевая кислота и нарушения ее обмена

Мочевая кислота (МК) является конечным продуктом метаболизма пуриновых оснований, и ее концентрация в крови может увеличиваться в результате произошедших в процессе эволюции генетических мутаций (1).

Повышение уровня МК в сыворотке крови выше 7 мг/дл (420 мкмоль/л) у мужчин и женщин после менопаузы и выше 6 мг/дл (360 мкмоль/л) у женщин до менопаузы определяется как гиперурикемия (ГУ) (2).

Уровень МК в крови регулируется тремя механизмами: эндогенным синтезом, экскрецией и реабсорбцией в почках и кишечнике (2).

В физиологических условиях производство и выведение МК находятся в состоянии баланса, а при его нарушении развивается ГУ. Генетически обусловленное нарушение реабсорбции (3) или экскреции МК (4) может приводить к гипо- или гиперурикемии. При повышении уровня МК и отсутствии признаков подагрического артрита ГУ считается бессимптомной.

Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России (АРР) по диагностике и лечению подагры (5) выделяют две последовательные стадии бессимптомной ГУ (БГУ): без депозитов моноурата натрия (МУН) и с на-

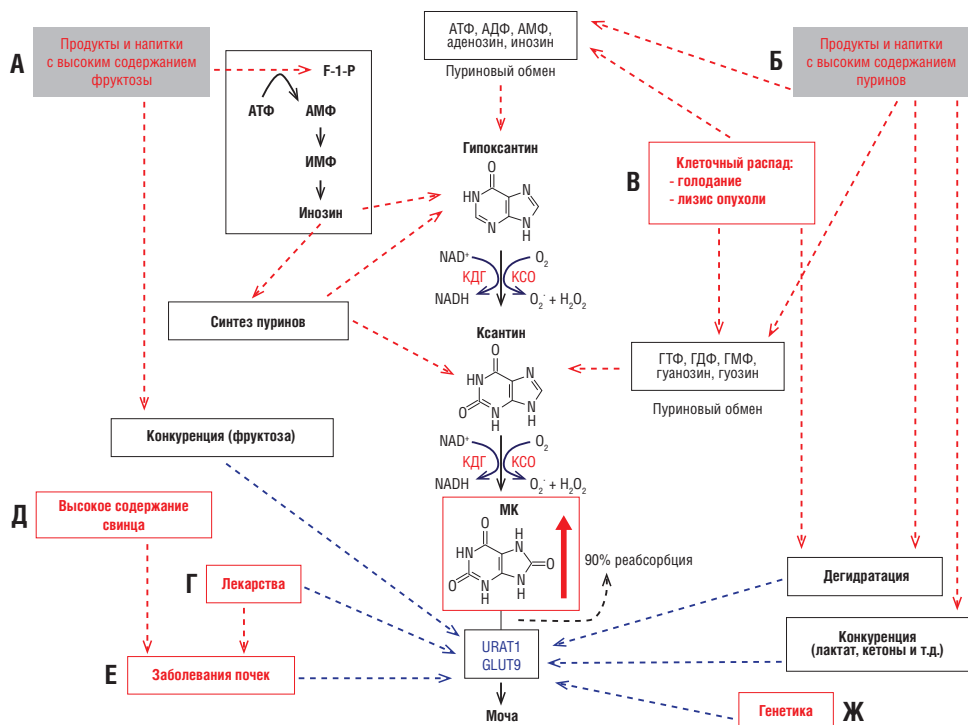
личием депозитов МУН, но без симптомов или анамнеза подагры (отсутствие приступов артрита и тофусов).

В последние десятилетия во многих странах мира наблюдается тенденция к увеличению встречаемости ГУ (6–11), что связано с различными факторами, в том числе с увеличением потребления в пищу продуктов питания, богатых пуринами (мясо и морепродукты), сладких безалкогольных напитков и алкоголя (12–15).

Увеличение сывороточного уровня МК происходит в результате взаимодействия множества факторов, таких как пол, возраст, генетические особенности, образ жизни (ОЖ) (курение, физическая активность, пищевое поведение, употребление алкоголя), окружающая среда, наличие коморбидных заболеваний и др. (рис. 1) (16).



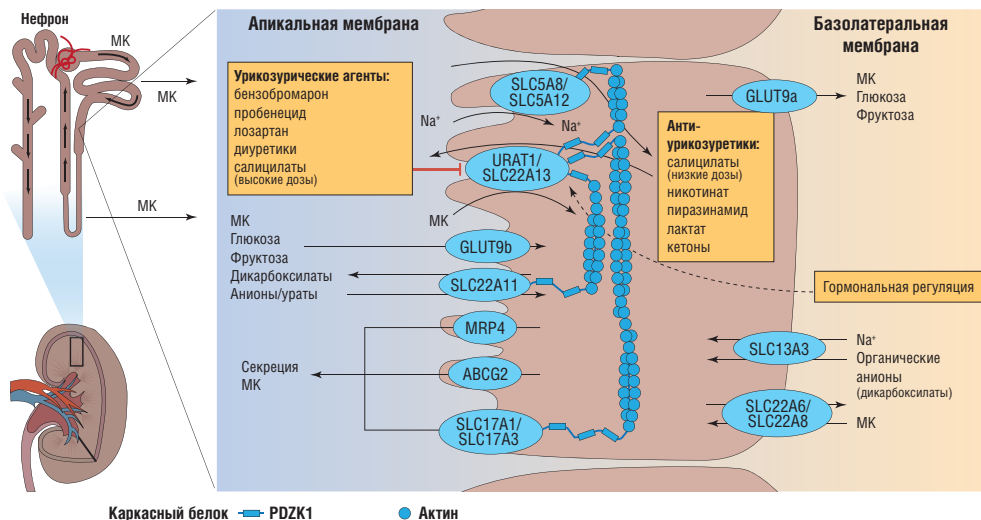
Имеется тенденция к увеличению встречаемости ГУ среди женщин после менопаузы, что связано со снижением уровня эстрогенов. Известно, что высокий уровень эстрогенов может способствовать более эффективной экскреции уратов (18). Доказательством влияния женских половых гормонов на метаболизм МК служит исследование, в котором у мужчин, получавших эстрогены, отмечалось снижение уровня уратов в крови (19). В экспериментальной модели эстрадиол играл более значимую роль в экспрессии генов — транспортеров МК (URAT1, GLUT9 и ABCG2) по сравнению с прогестероном (20). Целый ряд лекарственных средств может способствовать развитию ГУ: некоторые дезагреганты (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК), тикагрелор), β -адреноблокаторы, диуретики (тиазидные, петлевые, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон)). Напротив, прием гиполипидемических препаратов (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), фибраты), лозартана и сахароснижающих препаратов (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT-2)) способствует снижению уровня МК (21).



Повышенное употребление продуктов и напитков с высоким содержанием фруктозы увеличивает производство инозина и пуринов. Фруктоза вступает в конкуренцию с МК за экскрецию в проксимальных канальцах почек (А). Пурины включаются в метаболизм, и образуется повышенное количество МК. Употребление алкоголя (этанола) может привести к увеличению количества молочной кислоты и кетонов, тем самым вызывая обезвоживание и снижая экскрецию МК почками (Б). Голодание провоцирует распад клеток организма для получения энергии. Химиотерапия вызывает лизис опухолевых клеток, что приводит к увеличению синтеза МК — синдрому лизиса опухоли (В). Некоторые лекарственные средства могут способствовать повышенному образованию МК или снижению ее экскреции почками (Г). Повышенное содержание свинца в крови может быть причиной повреждения почек, которое сопровождается снижением экскреции МК (Д). Различные заболевания почек могут негативно сказываться на экскреции МК (Е). Полиморфизмы генов — транспортеров МК, таких как *SLC2A9*, *ABCG2*, и многих других, напрямую влияют на анионный транспорт и экскрецию МК в почках и кишечнике (Ж). АТФ — аденозинтрифосфат; АДФ — аденозиндифосфат; АМФ — аденозинмонофосфат; ИМФ — инозинмонофосфат; ГТФ — гуанозинтрифосфат; ГДФ — гуанозиндифосфат; ГМФ — гуанозинмонофосфат; КСО — ксантиноксидаза; КДГ — ксантиндегидрогеназа; NAD — никотинамидадениндинуклеотид

Рис. 1. Основные причины ГУ (адаптировано из [17])

Проводимые в последние годы полногеномные исследования продемонстрировали важную роль генетической предрасположенности к нарушению пуринового обмена. В частности, полиморфизмы генов, кодирующих уратные транспортеры в почках и кишечнике (*SLC2A9*, *SLC22A12*, *ABCG2* и др.), могут быть причиной повышения уровня МК, т. е. значимым фактором риска (ФР) возникновения подагры и ГУ (рис. 2) (22).



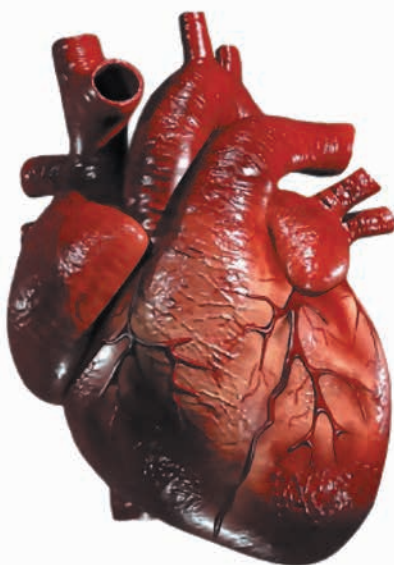
В проксимальных канальцах почек происходят процессы секреции и реабсорбции уратов, находящиеся в состоянии баланса. Секретия включает SLC22A6 и SLC22A8, которые транспортируют МК в эпителиальную клетку через базолатеральную мембрану, и URAT1, SLC22A13, SLC17A1, SLC17A3, MRP4 и ABCG2, которые транспортируют МК из эпителиальной клетки через апикальную мембрану. В реабсорбции через апикальную мембрану участвуют урат-анионные транспортеры URAT1 и SLC22A13, которые обеспечивают поступление МК в клетку в обмен на монокарбоксилаты (транспортируемые в клетку натрий-зависимыми переносчиками SCL5A8 и SCL5A12), а также SLC22A11, который принимает участие в обмене уратов и дикарбоксилатов (транспортируемые в клетку с помощью SLC13A3). Антиурикозурические препараты могут выступать как обменный анион для URAT1 и стимулировать транспорт МК. С другой стороны, URAT1 ингибируется урикозурическими препаратами и может регулироваться гормонами. Транспортер глюкозы GLUT-9 играет важную роль в реабсорбции МК: GLUT9b транспортирует ураты через апикальную мембрану, а GLUT9a переносит их из эпителиальной клетки через базолатеральную мембрану. Строительный белок PDZK1 участвует в сборке транспортного комплекса в апикальной мембране.

Рис. 2. Обмен МК в эпителии проксимальных канальцев почек (адаптировано из [22])

Несмотря на то, что наличие ГУ является необходимым условием для возникновения подагры, далеко не у всех пациентов с повышением МК дебютирует суставной синдром. Так, по данным наблюдательного исследования, 5-летняя кумулятивная заболеваемость подагрой мужчин с БГУ составила 18,83% (23). E.W. Sampson et al. (24) кумулятивную заболеваемость подагрическим артритом оценивают в 22% при уровне МК 9 мг/дл (540 мкмоль/л) или более. В другом наблюдательном исследовании (25) за 7,5 года наблюдения подагра дебютировала у 3,1% пациентов с БГУ. Несмотря на это, ГУ имеет широкий диапазон влияния на развитие и прогрессирование целого ряда патологий терапевтического профиля.

Как гиперурикемия влияет на сердечно-сосудистую систему?

Повышенный уровень МК способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), проатерогенным процессам, субклиническому воспалению, эндотелиальной дисфункции (ЭД) и окислительному стрессу (26–32). Показано, что повышение концентрации МК выступает предиктором развития артериальной гипертензии (АГ) (33–35). ГУ является значимым ФР развития ишемической болезни сердца (ИБС), острого инфаркта миокарда, острой сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой и общей смертности (36–39). Двенадцатилетнее исследование PIUMA, в котором приняло участие 1720 пациентов с АГ, также показало, что уровень МК — сильный предиктор смертности (40). В мета-анализе данных 8776 пациентов с острым коронарным синдромом и сопутствующей ГУ было выявлено повышение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, общей и сердечно-сосудистой смертности после корректировки на другие известные ФР (41). У пациентов с хронической сердечной недостаточностью была показана прямая связь между повышением уровня МК, снижением фракции выброса левого желудочка и уровнем NT-проBNP (42). Представлены доказательства взаимосвязи ГУ и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) (43), среди пациентов, перенесших ОНМК и имеющих ГУ, отмечалось увеличение смертности (44). Нарушения ритма сердца также ассоциированы с ГУ, в частности, описаны пути патологического влияния МК на формирование фибрилляции предсердий (45).



Гиперурикемия и метаболические нарушения

Доказано, что более высокая концентрация МК в сыворотке крови тесно связана с повышением уровня липидов, триглицеридов, глюкозы в крови и метаболическим синдромом (МС) (46). Инсулинорезистентность (ИР) и повышенный уровень лептина могут быть связующим звеном между ожирением, дислипидемией и ГУ (47). Установлена ассоциация подагры с ожирением и дислипидемией (48), причинами которой в большинстве случаев являются ИР и гиперинсулинемия (49). Результаты исследования С. Lie et al. (50) подтверждают предположение о том, что ИР занимает центральное место в причинно-следственной связи между МС и ГУ. ИР ассоциируется не только с патогенезом МС, но и с повышением синтеза пуринов, который является результатом энергетического обмена с участием гипертриглицеридемии, играющей важную роль в данном механизме (51). Избыточная масса тела и центральное ожирение тесно связаны с повышенным уровнем МК. Было показано, что нарастание индекса массы тела на 4 единицы увеличивает уровень МК в крови на 0,5 мг/дл (30 мкмоль/л) и риск развития ГУ на 7,5% (52).

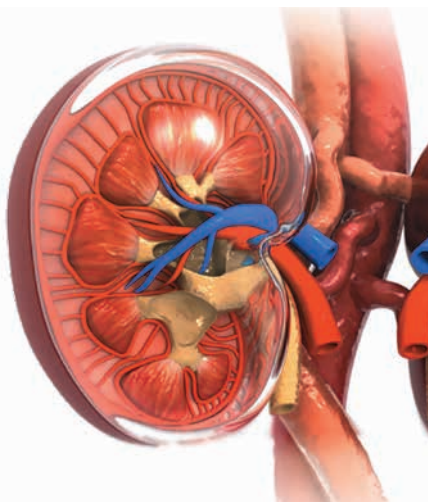
Как показал метаанализ 13 исследований (53), ГУ связана с повышенным риском развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в азиатских популяциях. По данным обзора пяти наблюдательных исследований, пациенты с ГУ и НАЖБП имели более высокий уровень индекса активности НАЖБП (≥ 5 баллов), более того, повышенный уровень МК был связан с более тяжелым поражением печени при гистологическом исследовании (54).

Как ГУ влияет на почки?

Гиперурикемия является сильным независимым ФР развития хронической болезни почек (ХБП) (55–59) и независимым предиктором ухудшения течения ХБП (56, 60). Биологические эффекты МК, вызывающие заболевание почек, могут быть в большей степени опосредованы ее внутриклеточными эффектами (61). Внутриклеточные уровни могут быть выше в условиях стимуляции

синтеза МК, что может наблюдаться при высокой активности ксантиноксидазы (КСО). В свою очередь, активность КСО в крови связана с прогрессированием ХБП и сердечно-сосудистыми исходами независимо от уровня МК (62, 63).

Считается, что ГУ вызывает повреждение почек за счет как кристаллозависимых, так и кристаллонеинзависимых механизмов (63). Кристаллозависимый путь включает отложение кристаллов МУН в канальцах или интерстиции почек, что приводит к хроническому воспалению и повреждению канальцев (63). Повышенный уровень МК в сыворотке умеренно и независимо связан с повышенным риском развития мочекаменной болезни (МКБ) (64). Интересно, что наличие микрокристаллической нефропатии не было связано с выявлением кристаллов уратов в мочевом осадке, что подтверждает независимость двух патофизиологических механизмов (65). Растворимая внутриклеточная МК может вызывать ХБП через кристаллонеинзависимый процесс (66–71).



Как уратснижающая терапия влияет на течение коморбидных заболеваний?

Ввиду значимого влияния ГУ на возникновение и течение сердечно-сосудистой, нефрологической и метаболической патологии было проведено довольно большое количество экспериментальных и рандомизированных клинических исследований влияния уратснижающей терапии (УСТ) ингибиторами КСО, а именно препаратом аллопуринол, на их течение (см. таблицу).



Таблица 1. Клинические исследования влияния УСТ препаратом аллопуринол на течение коморбидных заболеваний

Исследование	Исследуемая выборка	Результат лечения
M. Dubreuil et al., 2015 [72]	5927 пациентов с ГУ, получавших аллопуринол, и 5927 контрольных пациентов с ГУ; 4795 пациентов с подагрой, получавших аллопуринол, и 4795 контрольных пациентов с подагрой	Снижение смертности от всех причин на 11% в группе пациентов с ГУ и на 19% в группе подагры
D.I. Feig et al., 2008 [73]	Перекрестное исследование. 30 подростков с впервые выявленной АГ	Значительное снижение систолического и диастолического АД
M. Kanbay et al., 2011 [74]	30 пациентов с ГУ, получавших аллопуринол 300 мг; 37 контрольных пациентов с ГУ и 30 пациентов с нормоурикемией	Снижение систолического АД, показателя ЭД (FMD), уровня высокочувствительного С-реактивного белка и увеличение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ)
M.M. Alem et al., 2019 [75]	96 пациентов с ИБС, получавших стандартную терапию, и 96 пациентов с ИБС, дополнительно получавших аллопуринол	Ассоциация с самым низким индексом массы левого желудочка у пациентов с нормальным уровнем креатинина и лучший гликемический контроль (HbA1c)
M. Goicoechea et al., 2010 [76]	113 пациентов с расчетной СКФ < 60 мл/мин/1,73м ²	Снижение уровней С-реактивного белка, увеличение расчетной СКФ на 1,3±1,3 мл/мин/1,73м ² (против снижения на 3,3±1,2 мл/мин/1,73м ² в группе контроля), замедление прогрессирования ХБП, снижение риска сердечно-сосудистых событий на 71%
G.D. Levy et al., 2014 [77]	Ретроспективный анализ. 11 192 пациента с ГУ, не получавших терапию; 3902 пациента, получавших терапию менее 80% времени; 1092 пациента, получавших терапию не менее 80% времени	Снижение частоты неблагоприятных исходов (снижение скорости клубочковой фильтрации от исходного уровня на ≥30%; начало диализа; или снижение СКФ ниже 15 мл/мин/1,73м ² в течение периода наблюдения) на 37%
Y.P. Siu et al., 2006 [78]	54 пациента с ГУ и ХБП	Тенденция к более низкому уровню креатинина сыворотки после 12 мес. терапии (не достигла статистической значимости). Замедление снижения функции почек (16% пациентов против 46,1% пациентов в контрольной группе)
P. Liu et al., 2015 [79]	176 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и ГУ	Снижение скорости экскреции альбумина, уровня креатинина сыворотки и увеличение СКФ
P. Liu et al., 2015 [80]	176 пациентов с СД 2 типа и ГУ	Значительное снижение уровней триглицеридов и высокочувствительного С-реактивного белка, индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR), систолического и диастолического АД и толщины комплекса интима-медиа сонных артерий. Снижение частоты впервые возникшей АГ (6,8% пациентов против 13,6% пациентов в контрольной группе)
M. Takir et al., 2015 [81]	73 пациента с бессимптомной ГУ: 40 пациентов, получавших терапию; 33 пациента не получавших терапию; 48 человек с нормоурикемией	Снижение уровней глюкозы и инсулина натощак, НОМА-IR, высокочувствительного С-реактивного белка. Снижение количества пациентов с увеличением уровня глюкозы натощак через 3 мес.

Бессимптомная ГУ и депозиты МУН

Существует три основные патологии, связанные с депонированием кристаллов МУН: подагра, уратная нефропатия и МКБ. Стойкая БГУ — это ФР развития вышеперечисленных клинических событий, и эти риски связаны с выраженностью и продолжительностью ГУ. Взаимодействие кристаллов МУН с различными клетками сустава приводит к синтезу широкого спектра провоспалительных цитокинов (82–84), метаболитов арахидоновой кислоты, супероксидных кислородных радикалов, протеиназы. Имеются исследования (85), демонстрирующие, что ГУ сопровождается системным повышением продукции фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8, микро-РНК-155, локальной экспрессией моноцитарного хемотаксического белка 1 в почках и циклооксигеназы 2-го типа в кровеносных сосудах.

Современные визуализационные методы диагностики, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ) и двухэнергетическая компьютерная томография (ДЭКТ), продемонстрировали патофизиологическую связь между ГУ и отложением депозитов МУН в опорно-двигательном аппарате еще до дебюта суставного синдрома (85–95). Было показано, что данные методы обследования предоставляют возможность выявлять депозиты МУН, устанавливать их локализацию и количество, а также проводить динамическое наблюдение во время УСТ. В ряде случаев отложения МУН в виде видимых или выявленных при помощи визуализационных методов тофусов в области кожи, суставов, сухожилий при отсутствии артрита безболезненны и бессимптомны. При УЗИ кристаллы МУН, покрывающие суставной хрящ, могут быть обнаружены в виде «двойного контура», тофусов (скопление кристаллов МУН, окруженных организованным клеточным ободком и фиброваскулярной зоной) или в виде гиперэхогенных включений в полости сустава (вид «метели») (96). ДЭКТ, имеющая два источника рентгеновского излучения и два детектора, способна определять, включает ли химический состав исследуемой области кристаллы МУН, и с помощью программного обеспечения оценивает их состав.

Подходы к терапии БГУ

В рекомендациях некоторых профессиональных ревматологических сообществ по ведению пациентов с подагрой (Япония, Тайвань, Китай и Португалия) высказывается мнение, что БГУ подлежит медикаментозному лечению при неэффективности нефармакологических методов терапии, высоком уровне МК в крови и наличии сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, почек и метаболических нарушений (97). Так, согласно японским национальным рекомендациям, при уровне МК не менее 9 мг/дл (540 мкмоль/л) медикаментозную терапию следует рассматривать независимо от модификации ОЖ, кроме того, применение УСТ возможно, когда уровень МК в сыворотке достигает 8 мг/дл (480 мкмоль/л) и более, если у пациента имеются сопутствующие заболевания, в особенности патология почек (ХПБ, МКБ) (98). В Португалии у пациентов с уровнем сывороточной МК не менее 9 мг/дл (540 мкмоль/л) фармакологическое лечение рассматривают после индивидуальной оценки соотношения риска и пользы, в частности при профилактике подагры (99). A. Brucato et al. (100) рекомендуют следующие показания к применению аллопуринола: стойкие уровни МК выше 13 мг/дл (780 мкмоль/л) у мужчин или 10 мг/дл (600 мкмоль/л) у женщин (эти значения повышают риск нефротоксичности, а УСТ может замедлять прогрессирование заболеваний почек и предотвращать эти риски); экскреция МК почками, превышающая 1100 мг/сут (это связано с увеличением риска осаждения МК в виде камней на 50%, который предотвращается посредством снижения ее экскреции почками до 800 мг/сут); подготовка пациента к лучевой



или химиотерапии (профилактика нефропатии и других проявлений синдрома лизиса опухоли).

Однако имеется и противоположная точка зрения относительно необходимости проведения УСТ у пациентов с БГУ. Так, клиническими рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR) (101), Американской коллегии ревматологов (ACR) (102) и APP (5) не рекомендуется проведение медикаментозной терапии пациентам с БГУ в плане профилактики подагры, несмотря на уровень МК и наличие или отсутствие коморбидных заболеваний.

В реальной клинической практике, по данным Городского регистра Санкт-Петербурга пациентов с подагрой и БГУ, среди 400 пациентов с остеоартритом, БГУ и обширным перечнем сопутствующих заболеваний (АГ — 84%, СД — 31,8%, ХБП — 48,8%, ожирение — 45%, гиперхолестеринемия — 65,7% и т. д.) УСТ получали лишь 36,8% пациентов при ее эффективности всего в 20,4% случаев (103).

Следует отметить, что в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC, 2018) (104) и Российского кардиологического общества (РКО, 2020) (105) по ведению пациентов с АГ обозначено, что МК является значимым прогностическим фактором при данной патологии, а также отмечается наличие доказанной связи между ГУ и повышением сердечно-сосудистой смертности, в связи с чем определение ее уровня в крови является обязательным для всех пациентов, страдающих АГ (уровень убедительности рекомендаций (УУР) А; уровень достоверности доказательств (УДД) 2). Более того, экспертами в области кардиологии в Европе (С. Borghi et al.) и Российской Федерации (РМОАГ) был опубликован консенсус по ведению пациентов с ГУ и высоким сердечно-сосудистым риском (ССР), рекомендуемый проведение УСТ препаратом аллопуринол при неэффективности немедикаментозных методов лечения (27, 106, 107). Согласно данному документу рекомендуется придерживаться следующего пошагового алгоритма действий (27):

- ◆ **Шаг 1.** Оценить уровень МК в сыворотке крови, **считать высоким уровень более 360 мкмоль/л** (в пересмотре С. Borghi et al. от 2021 г. (107): у пациентов с наличием минимум двух из следующих ФР: АГ, СД, дислипидемия, поражение органов-мишеней или пережитые сердечно-сосудистые события — **более 300 мкмоль/л**).
- ◆ **Шаг 2.** Оценить наличие сопутствующих заболеваний, у пациентов с высоким считать уровень МК в сыворотке крови **ниже 300 мкмоль/л** (в пересмотре С. Borghi et al. от 2021 г. (107): у пациентов с наличием минимум двух из следующих ФР: АГ, СД, дислипидемия, поражение органов-мишеней или пережитые сердечно-сосудистые события — **менее 300 мкмоль/л**, у иных пациентов **менее 360 мкмоль/л**).
- ◆ **Шаг 3.** Информировать пациента о фармакологических и эпидемиологических факторах, влияющих на ГУ, сопутствующих заболеваниях и сердечно-сосудистых ФР. Рекомендовать изменения ОЖ, диеты (в пересмотре С. Borghi et al. от 2021 г. (107): рекомендуется: ограничение потребления пуринов, в том числе красного мяса, морепродуктов, продуктов с высоким содержанием фруктозы, сахаросодержащих безалкогольных напитков и алкоголя; регулярная физическая активность; употребление кофе, молочнокислых продуктов, вишни и АСК и снижение массы тела, а также строгая приверженность рекомендуемому лечению. Отменить по возможности препараты, влияющие на уровень МК в сыворотке крови (в пересмотре С. Borghi et al. от 2021 г. (107): рекомендуется применение лозартана; по возможности отмена/замена диуретиков, низких доз АСК (при первичной профилактике ССЗ)); в то же время не рекомендуется переход с других блокаторов рецепторов ангиотензина на лозартан; прекращение приема низких доз АСК у пациентов со вторичной профилактикой ССЗ; переход со статинов на фенофибрат.
- ◆ **Шаг 4.** Начать терапию аллопуринолом в дозировке 100 мг с последующей титрацией до 300–600 мг/сут до достижения целевого уровня МК (в пересмотре С. Borghi et al. от 2021 г. (107): максимальная доза — 900 мг/сут).
- ◆ **Шаг 5.** Контролировать уровень МК в крови не реже двух раз в год. У пациентов с АГ, ИБС, ОНМК в анамнезе, СД и ХБП, не достигших целевого уровня МК, рассмотреть возможность комбинированной терапии (аллопуринол + препарат с урикозурическим эффектом) (в пересмотре С. Borghi et al. от 2021 г. (107): при достижении целевых значений МК не прекращать лечение).

Консенсус Объединенной академии эндокринологии и диабета (IDEA) (108) рекомендует начинать УСТ при БГУ (с наличием сопутствующей ХБП стадии 3–4 и/или МКБ) до уровня МК 9 мг/дл (540 мкмоль/л), при этом терапия аллопуринолом также рекомендована при уровне МК выше 9 мг/дл (540 мкмоль/л) и нормальной функции почек (целевой уровень — менее 360 мкмоль/л).

В клинических рекомендациях Ассоциации нефрологов России (2021) по ведению пациентов с ХБП (109) всем пациентам с данной патологией рекомендовано исследование и мониторинг уровня МК в крови, которое при необходимости должно быть дополнено исследованием уровня МК в моче и расчетом ее суточной экскреции для выявления и дифференциальной диагностики ГУ, оценки ассоциированных рисков и выбора терапии (УУР — А, УДД — 1). D. Viggiano et al. (110) предлагают в качестве обследования идентифицировать пациентов с высоким риском прогрессирования ХБП уратного генеза путем исследования мочевого осадка (на предмет наличия кристаллов уратов), УЗИ опорно-двигательного аппарата (на предмет наличия депозитов кристаллов МУН) и динамического наблюдения за функцией почек. По мнению коллектива авторов, УСТ целесообразно начинать пациентам с наличием кристаллов уратов в осадке мочи и депозитов МУН в области опорно-двигательного аппарата, а также с отрицательной динамикой расчетной СКФ за 6 мес.

По данным актуальных международных клинических рекомендаций, препаратом первой линии для УСТ при подагре и БГУ является ингибитор КСО аллопуринол (Милурит®, ЭГИС). Милурит® — производящийся в Европе препарат, имеющий в качестве официального показания к применению не только подагру, но и различные виды ГУ.

Применение аллопуринола более предпочтительно для пациентов с ССР, так как, по данным исследования CARES (Gout and Cardiovascular Morbidities), вероятность смерти от всех причин и от ССЗ на фоне приема фебуксостата выше на 22% и на 34% соответственно, по сравнению с аллопуринолом [11].

Заключение

Не вызывает сомнений тот факт, что ГУ служит ключевым ФР возникновения подагры. Однако необходимость применения УСТ при БГУ, сочетающейся с коморбидными заболеваниями, до настоящего времени являлась предметом дискуссий. Вместе с тем в настоящее время доказаны прямые патогенетические взаимосвязи между ГУ, формированием и прогрессированием патологии сердечно-сосудистой системы, поражения опорно-двигательного аппарата, болезней почек и МС. Именно поэтому в рекомендациях РМОАГ, IDEA и ряда других медицинских сообществ представлены показания для инициации УСТ при БГУ, в перечень которых входят высокие риски сердечно-сосудистых событий в группе пациентов с АГ и ИБС, а также ХБП и МС. Важным шагом в совершенствовании подходов к диагностике и лечению БГУ явилась разработка междисциплинарного консенсуса по ведению пациентов с БГУ и наличием коморбидных заболеваний, который базируется на результатах клинических исследований и анализе данных отечественных и зарубежных регистров. Внедрение в клиническую практику рекомендаций междисциплинарного консенсуса является одной из важных практических мер, направленных на улучшение качества и увеличение продолжительности жизни населения нашей страны.

Литература

1. Bannasch D., Safra N., Young A. et al. Mutations in the SLC2A9 gene cause hyperuricosuria and hyperuricemia in the dog. *PLoS Genet.* 2008;4(11):e1000246. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000246.
2. Lipkowitz M.S. Regulation of uric acid excretion by the kidney. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(2):179–188. DOI: 10.1007/s11926-012-0240-z.
3. Dinour D., Gray N.K., Campbell S. et al. Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(1):64–72. DOI: 10.1681/ASN.2009040406.
4. Jutabha P., Anzai N., Kitamura K. et al. Human sodium phosphate transporter 4 (hNPT4/SLC17A3) as a common renal secretory pathway for drugs and urate. *J Biol Chem.* 2010;285(45):35123–35132. DOI: 10.1074/jbc.M110.121301.

5. Ассоциация ревматологов России. Клинические рекомендации «Подагра». 2018. [Association of rheumatologists of Russia Federation. Clinical guidelines "Gout". 2018 (in Russ.).]
6. Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K. et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):991–999. DOI: 10.1002/art.40807.
7. Trifirò G., Morabito P., Cavagna L. et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005–2009: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):694–700. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201254.
8. Hakoda M. Recent trends in hyperuricemia and gout in Japan. *Japan Med Assoc J.* 2012;55(4):319–323.
9. Kumar A.U.A., Browne L.D., Li X. et al. Temporal trends in hyperuricemia in the Irish health system from 2006–2014: A cohort study. *PLoS One.* 2018;13(5):e0198197. DOI: 10.1371/journal.pone.0198197.
10. Liu R., Han C., Wu D. et al. Prevalence of Hyperuricemia and Gout in Mainland China from 2000 to 2014: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:762820. DOI: 10.1155/2015/762820.
11. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭС-СЕ-ПФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(1):153–159. [Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V. et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(1):153–159 (in Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159.
12. Juraschek S.P., Miller E.R. 3rd, Gelber A.C. Body mass index, obesity, and prevalent gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(1):127–132. DOI: 10.1002/acr.21791.
13. Choi H.K., Liu S., Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2005;52(1):283–289. DOI: 10.1002/art.20761.
14. Jamnik J., Rehman S., Blanco Mejia S. et al. Fructose intake and risk of gout and hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open.* 2016;6(10):e013191. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013191.
15. Choi H.K., Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2004;51(6):1023–1029. DOI: 10.1002/art.20821.
16. Liu B., Wang T., Zhao H. et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. *BMC Public Health.* 2011;11:832. DOI: 10.1186/1471-2458-11-832.
17. Chen C., Lü J.M., Yao Q. Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An Overview. *Med Sci Monit.* 2016;22:2501–2512. DOI: 10.12659/msm.899852.
18. Guan S., Tang Z., Fang X. et al. Prevalence of hyperuricemia among Beijing post-menopausal women in 10 years. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;64:162–166. DOI: 10.1016/j.archger.2016.02.002.
19. Nicholls A., Snaith M.L., Scott J.T. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *Br Med J.* 1973;1(5851):449–451. DOI: 10.1136/bmj.1.5851.449.
20. Takiue Y., Hosoyamada M., Kimura M., Saito H. The effect of female hormones upon urate transport systems in the mouse kidney. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2011;30(2):113–119. DOI: 10.1080/15257770.2010.551645.
21. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019;16(4):8–21. [Chazova I.E., Zhernakova Ju.V., Kisliak O.A. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Systemic Hypertension.* 2019;16(4):8–21 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686.
22. Reginato A.M., Mount D.B., Yang I., Choi H.K. The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(10):610–621. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.144.
23. Lin K.C., Lin H.Y., Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J Rheumatol.* 2000;27(6):1501–1505.
24. Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med.* 1987;82(3):421–426. DOI: 10.1016/0002-9343(87)90441-4.
25. Duskin-Bitan H., Cohen E., Goldberg E. et al. The degree of asymptomatic hyperuricemia and the risk of gout. A retrospective analysis of a large cohort. *Clin Rheumatol.* 2014;33(4):549–553. DOI: 10.1007/s10067-014-2520-7.
26. Perez-Ruiz F., Becker M.A. Inflammation: a possible mechanism for a causative role of hyperuricemia/gout in cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(Suppl 2):9–14. DOI: 10.1185/03007995.2015.1087980.
27. Johnson R.J., Kang D.H., Feig D. et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension.* 2003;41(6):1183–1190. DOI: 10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5.
28. Sánchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C. et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;283(5):F1105–F1110. DOI: 10.1152/ajprenal.00170.2002.
29. Mazzali M., Kanellis J., Han L. et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;282(6):F991–F997. DOI: 10.1152/ajprenal.00283.2001.
30. Waring W.S., Webb D.J., Maxwell S.R.J. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49:511.
31. Baker J.F., Krishnan E., Chen L., Schumacher H.R. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med.* 2005;118(8):816–826. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.03.043.

32. Khanna P., Johnson R.J., Marder B. et al. Systemic Urate Deposition: An Unrecognized Complication of Gout? *J Clin Med.* 2020;9(10):3204. DOI: 10.3390/jcm9103204.
33. Wang J., Qin T., Chen J. et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2014;9(12):e114259. DOI: 10.1371/journal.pone.01114259.
34. Grayson P.C., Kim S.Y., LaValley M., Choi H.K. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(1):102–110. DOI: 10.1002/acr.20344.
35. Bombelli M., Ronchi I., Volpe M. et al. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens.* 2014;32(6):1237–1244. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000161.
36. Wu J., Lei G., Wang X. et al. Asymptomatic hyperuricemia and coronary artery disease in elderly patients without comorbidities. *Oncotarget.* 2017;8(46):80688–80699. DOI: 10.18632/oncotarget.21079.
37. Holme I., Aastveit A.H., Hammar N. et al. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RiSk study (AMORIS). *J Intern Med.* 2009;266(6):558–570. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x.
38. Huang H., Huang B., Li Y. et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(1):15–24. DOI: 10.1093/eurjhf/hft132.
39. Stack A.G., Hanley A., Casserly L.F. et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM.* 2013;106(7):647–658. DOI: 10.1093/qjmed/hct083.
40. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension.* 2000;36(6):1072–1078. DOI: 10.1161/01.hyp.36.6.1072.
41. He C., Lin P., Liu W., Fang K. Prognostic value of hyperuricemia in patients with acute coronary syndrome: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2019;49(4):e13074. DOI: 10.1111/eci.13074.
42. Vlad-Sabin I., Roxana B., Adina-Flavia C.M. et al. The Relationship between Serum Uric Acid and Ejection Fraction of the Left Ventricle. *J Clin Med.* 2021;10(17):4026. DOI: 10.3390/jcm10174026.
43. Ae R., Kanbay M., Kuwabara M. The causality between the serum uric acid level and stroke. *Hypertens Res.* 2020;43(4):354–356. DOI: 10.1038/s41440-019-0346-z.
44. Liu B., Pan Y., Cao L., Yang J. The Prognostic Value of Serum Uric Acid in Hospitalized Patients with Acute Cerebral Infarction. *Dis Markers.* 2021;2021:6103961. DOI: 10.1155/2021/6103961.
45. Deng Y., Liu F., Yang X., Xia Y. The Key Role of Uric Acid in Oxidative Stress, Inflammation, Fibrosis, Apoptosis, and Immunity in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:641136. DOI: 10.3389/fcvm.2021.641136.
46. Lv Q., Meng X.F., He F.F. et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2013;8(2):e56864. DOI: 10.1371/journal.pone.0056864.
47. Bedir A., Topbas M., Tanyeri F. et al. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans. *Jpn Heart J.* 2003;44(4):527–536. DOI: 10.1536/jhj.44.527.
48. Khaodhlar L., McCowen K.C., Blackburn G.L. Obesity and its comorbid conditions. *Clin Cornerstone.* 1999;2(3):17–31. DOI: 10.1016/s1098-3597(99)90002-9.
49. Emmerson B. Hyperlipidaemia in hyperuricaemia and gout. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(9):509–510. DOI: 10.1136/ard.57.9.509.
50. Li C., Hsieh M.C., Chang S.J. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(2):210–216. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32835d951e.
51. Nan H., Qiao Q., Dong Y. et al. The prevalence of hyperuricemia in a population of the coastal city of Qingdao, China. *J Rheumatol.* 2006;33(7):1346–1350.
52. Palmer T.M., Nordestgaard B.G., Benn M. et al. Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ.* 2013;347:f4262. DOI: 10.1136/bmj.f4262.
53. Gong S., Song J., Wang L. et al. Hyperuricemia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(2):132–138. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000507.
54. Jaruvongvanich V., Ahuja W., Wirunsawanya K. et al. Hyperuricemia is associated with nonalcoholic fatty liver disease activity score in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(9):1031–1035. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000931.
55. Zhou F., Yu G., Wang G. et al. Association of serum uric acid levels with the incident of kidney disease and rapid eGFR decline in Chinese individuals with eGFR > 60 mL/min/1.73 m² and negative proteinuria. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(7):871–879. DOI: 10.1007/s10157-019-01705-w.
56. Tsai C.W., Lin S.Y., Kuo C.C., Huang C.C. Serum Uric Acid and Progression of Kidney Disease: A Longitudinal Analysis and Mini-Review. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170393. DOI: 10.1371/journal.pone.0170393.
57. Ye M., Hu K., Jin J. et al. The association between time-mean serum uric acid levels and the incidence of chronic kidney disease in the general population: a retrospective study. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):190. DOI: 10.1186/s12882-018-0982-6.
58. Srivastava A., Kaze A.D., McMullan C.J. et al. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(3):362–370. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.08.017.
59. Obermayr R.P., Temml C., Gutjahr G. et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(12):2407–2413. DOI: 10.1681/ASN.2008010080.
60. Oh T.R., Choi H.S., Kim C.S. et al. Hyperuricemia has increased the risk of progression of chronic kidney disease: propensity score matching analysis from the KNOW-CKD study. *Sci Rep.* 2019;9(1):6681. DOI: 10.1038/s41598-019-43241-3.
61. Kang D.H., Nakagawa T., Feng L. et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(12):2888–2897. DOI: 10.1097/01.asn.0000034910.58454.f4.

62. Kim Y.J., Oh S.H., Ahn J.S. et al. The Crucial Role of Xanthine Oxidase in CKD Progression Associated with Hypercholesterolemia. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7444. DOI: 10.3390/ijms21207444.
63. Piani F., Johnson R.J. Does gouty nephropathy exist, and is it more common than we think? *Kidney Int.* 2021;99(1):31–33. DOI: 10.1016/j.kint.2020.10.015.
64. Kim S., Chang Y., Yun K.E. et al. Development of Nephrolithiasis in Asymptomatic Hyperuricemia: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(2):173–181. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.01.053.
65. Bardin T., Nguyen Q.D., Tran K.M. et al. A cross-sectional study of 502 patients found a diffuse hyperechoic kidney medulla pattern in patients with severe gout. *Kidney Int.* 2021;99(1):218–226. DOI: 10.1016/j.kint.2020.08.024.
66. Sánchez-Lozada L.G. The Pathophysiology of Uric Acid on Renal Diseases. *Contrib Nephrol.* 2018;192:17–24. DOI: 10.1159/000484274.
67. Sánchez-Lozada L.G., Soto V., Tapia E. et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;295(4):F1134–F1141. DOI: 10.1152/ajprenal.00104.2008.
68. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.G. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension.* 2001;38(5):1101–1106. DOI: 10.1161/hy1101.092839.
69. Ryu E.S., Kim M.J., Shin H.S. et al. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;304(5):F471–F480. DOI: 10.1152/ajprenal.00560.2012.
70. Verzola D., Ratto E., Villaggio B. et al. Uric acid promotes apoptosis in human proximal tubule cells by oxidative stress and the activation of NADPH oxidase NOX 4. *PLoS One.* 2014;9(12):e115210. DOI: 10.1371/journal.pone.0115210.
71. Sánchez-Lozada L.G., Tapia E., Santamaría J. et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int.* 2005;67(1):237–247. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00074.x.
72. Dubreuil M., Zhu Y., Zhang Y. et al. Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1368–1372. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205269.
73. Feig D.I., Soletsky B., Johnson R.J. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA.* 2008;300(8):924–932. DOI: 10.1001/jama.300.8.924.
74. Kanbay M., Huddam B., Azak A. et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function [published correction appears in *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(12):2901–2902]. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(8):1887–1894. DOI: 10.2215/CJN.11451210.
75. Alem M.M., Aldosari S.R., Alkakhmou A.A. et al. Effect of long-term allopurinol therapy on left ventricular mass index in patients with ischemic heart disease; a cross-sectional study. *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:539–550. DOI: 10.2147/VHRM.S226009.
76. Goicoechea M., de Vinuesa S.G., Verdalles U. et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(8):1388–1393. DOI: 10.2215/CJN.01580210.
77. Levy G.D., Rashid N., Niu F., Cheetham T.C. Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia. *J Rheumatol.* 2014;41(5):955–962. DOI: 10.3899/jrheum.131159.
78. Siu Y.P., Leung K.T., Tong M.K., Kwan T.H. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(1):51–59. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.10.006.
79. Liu P., Chen Y., Wang B. et al. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(4):475–482. DOI: 10.1111/cen.12673.
80. Liu P., Wang H., Zhang F. et al. The effects of allopurinol on the carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: a three-year randomized parallel-controlled study. *Intern Med.* 2015;54(17):2129–2137. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.4310.
81. Takir M., Kostek O., Ozkok A. et al. Lowering Uric Acid With Allopurinol Improves Insulin Resistance and Systemic Inflammation in Asymptomatic Hyperuricemia. *J Investig Med.* 2015;63(8):924–929. DOI: 10.1097/JIM.0000000000000242.
82. Di Giovine F.S., Malawista S.E., Nuki G., Duff G.W. Interleukin 1 (IL 1) as a mediator of crystal arthritis. Stimulation of T cell and synovial fibroblast mitogenesis by urate crystal-induced IL 1. *J Immunol.* 1987;138(10):3213–3218.
83. Di Giovine F.S., Malawista S.E., Thornton E., Duff G.W. Urate crystals stimulate production of tumor necrosis factor alpha from human blood monocytes and synovial cells. Cytokine mRNA and protein kinetics, and cellular distribution. *J Clin Invest.* 1991;87(4):1375–1381. DOI: 10.1172/JCI115142.
84. Matsukawa A., Yoshimura T., Maeda T. et al. Analysis of the cytokine network among tumor necrosis factor alpha, interleukin-1beta, interleukin-8, and interleukin-1 receptor antagonist in monosodium urate crystal-induced rabbit arthritis. *Lab Invest.* 1998;78(5):559–569.
85. Estevez-Garcia I.O., Gallegos-Nava S., Vera-Pérez E. et al. Levels of Cytokines and MicroRNAs in Individuals With Asymptomatic Hyperuricemia and Ultrasonographic Findings of Gout: A Bench-to-Bedside Approach. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(12):1814–1821. DOI: 10.1002/acr.23549.
86. Dalbeth N., House M.E., Aati O. et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):908–911. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206397.
87. Wang P., Smith S.E., Garg R. et al. Identification of monosodium urate crystal deposits in patients with asymptomatic hyperuricemia using dual-energy CT. *RMD Open.* 2018;4(1):e000593. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000593.
88. Sun Y., Ma L., Zhou Y. et al. Features of urate deposition in patients with gouty arthritis of the foot using dual-energy computed tomography. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(5):560–567. DOI: 10.1111/1756-185X.12194.

89. Pineda C., Amezcua-Guerra L.M., Solano C. et al. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: an ultrasound controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1):R4. DOI: 10.1186/ar3223.
90. De Miguel E., Puig J.G., Castillo C. et al. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricemia: a pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):157–158. DOI: 10.1136/ard.2011.154997.
91. Puig J.G., de Miguel E., Castillo M.C. et al. Asymptomatic hyperuricemia: impact of ultrasonography. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008;27(6):592–595. DOI: 10.1080/15257770802136040.
92. Andrés M., Bernal J.A., Arenas M.D., Pascual E. Synovial fluid leukocyte count in asymptomatic hyperuricemia with crystal deposition: a proof-of-concept study. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(6):1104–1105. DOI: 10.1093/rheumatology/kez023.
93. Howard R.G., Pillinger M.H., Gyftopoulos S. et al. Reproducibility of musculoskeletal ultrasound for determining monosodium urate deposition: concordance between readers. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(10):1456–1462. DOI: 10.1002/acr.20527.
94. Reuss-Borst M.A., Pape C.A., Tausche A.K. Hidden gout: Ultrasound findings in patients with musculo-skeletal problems and hyperuricemia. *Springerplus.* 2014;3:592. DOI: 10.1186/2193-1801-3-592.
95. Abhishek A., Courtney P., Jenkins W. et al. Brief Report: Monosodium Urate Monohydrate Crystal Deposits Are Common in Asymptomatic Sons of Patients With Gout: The Sons of Gout Study. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(11):1847–1852. DOI: 10.1002/art.40572.
96. Christiansen S.N., Østergaard M., Terslev L. Ultrasonography in gout: utility in diagnosis and monitoring. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36Suppl 114(5):61–67.
97. Li Q., Li X., Wang J. et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open.* 2019;9(8):e026677. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026677.
98. Hisatome I., Kimiyoshi I., Mineo I. et al. Japanese Society of Gout and Uric & Nucleic Acids 2019 Guidelines for Management of Hyperuricemia and Gout 3rd edition. *Gout and Uric & Nucleic Acids.* 2020;44:sp-1–sp-40. DOI: 10.14867/gnamtsunyo.44.Supplement_sp-1.
99. Aratijo F., Cordeiro I., Teixeira F. et al. Portuguese recommendations for the diagnosis and management of gout. *Acta Reumatol Port.* 2014;39(2):158–171.
100. Brucato A., Cianci F., Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. *Eur J Intern Med.* 2020;74:8–17. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.01.001.
101. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
102. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout [published correction appears in *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(8):1187] [published correction appears in *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(3):458]. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(6):744–760. DOI: 10.1002/acr.24180.
103. Мазуров В.И., Гайдуква И.З., Башкинов Р.А. и др. Влияние бессимптомной гиперурикемии на течение коморбидной патологии у пациентов с остеоартритом и возможности ее коррекции. *PMЖ.* 2021;6:56–62. [Mazurov V.I., Gaidukova I.Z., Bashkinov R.A. et al. Asymptomatic hyperuricemia impact on the comorbid pathology course in patients with osteoarthritis and the possibility of its correction. *RMJ.* 2021;6:56–62 (in Russ.)].
104. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [published correction appears in *Eur Heart J.* 2019 Feb 1;40(5):475]. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
105. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации, 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
106. Borghi C., Tykarski A., Widecka K. et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J.* 2018;25(5):545–563. DOI: 10.5603/CJ.2018.0116.
107. Borghi C., Domienik-Karłowicz J., Tykarski A. et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update. *Cardiol J.* 2021;28(1):1–14. DOI: 10.5603/CJ.a2021.0001.
108. Valsaraj R., Singh A.K., Gangopadhyay K.K. et al. Management of asymptomatic hyperuricemia: Integrated Diabetes & Endocrine Academy (IDEA) consensus statement. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(2):93–100. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.01.007.
109. Ассоциация нефрологов России. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек». 2021. [Association of nephrologists of Russia Federation. Clinical guidelines "Chronic kidney disease". 2021 (in Russ.)].
110. Viggiano D., Gigliotti G., Vallone G. et al. Urate-Lowering Agents in Asymptomatic Hyperuricemia: Role of Urine Sediment Analysis and Musculoskeletal Ultrasound. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(2):606–615. DOI: 10.1159/000489145.
111. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1200–1210. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.

БЕССИМПТОМНАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

А.Ю. Цинзерлинг^{1,2}, академик В.И. Мазуров^{1,2}, профессор И.З. Гайдукова^{1,2},
к.м.н. М.С. Петрова^{1,2}, к.м.н. О.В. Инамова^{1,2}, Р.А. Башкинов^{1,2},
к.м.н. Н.Т. Гончар¹

¹ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

²СПб ГБУЗ «КРБ № 25», Санкт-Петербург, Россия

Бессимптомная гиперурикемия и ревматоидный артрит

В настоящее время бессимптомная гиперурикемия (ГУ) считается общепризнанным фактором риска развития и прогрессирования заболеваний опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой патологии, метаболических нарушений и хронической болезни почек как в общей популяции, так и при ревматоидном артрите (РА) (1–5). В то же время данных относительно влияния мочевой кислоты (МК), ее метаболизма и ГУ на рентгенологическое прогрессирование (РП) у пациентов с РА немного. Имеются патогенетические предпосылки к тому, чтобы считать РА и ГУ факторами, взаимно стимулирующими суставное повреждение. Предполагается, что при РА подвижный воспаленный сустав может быть подвержен циклическому ишемическому реперфузионному повреждению. Ксантиноксидоредуктаза (КОР) представляет собой фермент, который способствует такому окислительному реперфузионному повреждению. Описана активность КОР в синовиальной оболочке человека. В ранней работе R.E. Allen et al. (6) были проанализированы биоптаты тканей, полученных от 3 здоровых людей и 5 больных РА. Применен радиоанализ угле-

рода-14, определяющего превращение (14С) ксантина в (14С) МК. Синовиальная оболочка больных РА содержала 0,67–305 мкг/г углерода-14, в то время как нормальная синовиальная оболочка — 1,2–5,0 мкг/г, что косвенно подтверждает повышение активности КОР в воспаленной ткани сустава.

В исследовании (7) были определены концентрации гипоксантина, ксантина и уратов в синовиальной оболочке и плазме крови у 13 пациентов с РА. Было обнаружено, что концентрация гипоксантина в плазме крови таких пациентов была выше, чем у контрольной группы здоровых людей, а концентрации гипоксантина, ксантина и уратов в синовиальной жидкости были выше, чем соответствующие концентрации в плазме. Были обнаружены положительные корреляции между соответствующими значениями ксантина и уратов в плазме и синовиальной жидкости. Эти данные косвенно указывают на локальное усиление метаболизма пуринов в воспаленной ткани сустава при РА и повышенную диффузию оксипуринов из полости сустава в плазму. Не было обнаружено никакой связи между измеренными метаболитами и продолжительностью заболевания, рентгенологическими изменениями суставов или клетками синовиальной жидкости. За исключением слабой корреляции между уратом плазмы и сывороточным гаптоглобином, измеренные метаболиты пурина не были связаны с лабораторными показателями системного воспаления (7).

D. Pekhivanov et al. (8) выявили, что уровни МК и кальция снижались по мере повышения активности РА и были прямо взаимосвязаны с тяжестью деструктивных изменений суставов. Данных об использованной в исследовании методике, по которой определялась тяжесть деструктивных изменений в суставах, нет.

Авторы другого исследования (9) высказывают предположение о непосредствен-



ной роли МК в хроническом воспалении при РА за счет увеличения выработки С-реактивного белка (СРБ), цитокинов и супероксида нейтрофилами. Кристаллы моноурата натрия (МУН) могут отрицательно влиять на локальное ремоделирование костей путем чрезмерного образования остеокластов и снижения дифференцировки остеобластов (9).

Все известные нам работы являются морфологическими и патогенетически обосновывают взаимосвязи между обменом МК и воспалением при РА. При этом клинико-рентгенологических исследований, изучающих взаимосвязи между обменом МК и РП у пациентов с РА, в зарубежной и отечественной литературе нам не встретилось. Поэтому с учетом возможной взаимосвязи между прогрессированием РА и ГУ представляется актуальным изучение особенностей структурных изменений суставов пациентов с РА при наличии и отсутствии ГУ. Влияние лечения бессимптомной ГУ (диета, аллопуринол) на рентгенологическое прогрессирование заболевания у пациентов с РА и ГУ изучено мало и представляет научный и практический интерес.

Каковы связи между ГУ, активностью РА, РП и возможности их коррекции?

Для ретроспективного анализа из числа 967 пациентов, включенных в Санкт-Петербургский городской регистр ГУ с января 2011 г. по октябрь 2021 г., были отобраны 232 пациента с РА и ГУ, а из числа лиц с РА без ГУ методом случайной выборки отобраны 232 пациента, составивших группу сравнения. Под ГУ понимали зафиксированное ≥ 1 раз повышение уровня МК в сыворотке крови >360 мкмоль/л.

Критерии включения в исследование: наличие информированного согласия пациента на включение в регистр; диагноз «ревматоидный артрит», верифицированный в соответствии с критериями EULAR/ACR (2010); возраст 18 и более лет на момент включения в исследование. *Критерии невключения в исследование:* данные пациентов с подагрическим артритом, вторичной ГУ, другими ревматическими заболеваниями (кроме вторичного остеоартрита), острыми или хроническими инфекциями (ВИЧ, гепатиты В и С и др.), обострением хронических заболеваний.

Оценка демографических данных, активности и РП. В исследовании представлены сведения о демографических особенностях пациентов (пол, возраст), наличии ГУ, клинических, лабораторных и рентгенологических особенностях РА. Рентгенологическое исследование выполнялось на аппарате Q-RAD-DR, определение рентгенологических стадий РА проводили по Штейнброкеру (в модификации):

- ◆ **I стадия:** околосуставной остеопороз;
- ◆ **II стадия:** + сужение суставной щели (ССЩ), могут выявляться единичные эрозии (1–4);
- ◆ **III стадия:** + множественные эрозии и подвывихи в суставах;
- ◆ **IV стадия:** + костный анкилоз.

Рентгенологическое прогрессирование оценивалось путем подсчета числа эрозий и ССЩ по методу SENS (Simple Erosion Narrowing Score — простая шкала счета эрозий и ССЩ, 1999), основанному на методе Sharp/van der Heijde (1989). В соответствии с этим методом эрозии определяются в 32 суставах кистей (2–5-е проксимальные межфаланговые, 1–5-е пястно-фаланговые, суставы 1-й запястно-пястный, 1-й межфаланговый, многоугольная (трапециевидная + кость-трапеция), ладьевидная, полулунная, лучевая и локтевая кости) и в 12 суставах стоп (1–5-е плюснефаланговые, межфаланговый сустав I пальца стопы); ССЩ подсчитываются в 30 суставах кистей (2–5-е проксимальные межфаланговые, 1–5-е пястно-фаланговые, 3–5-е запястно-пястные, ладьевидно-трапециевидный сустав, головчато-ладьевидно-полулунный сустав, лучезапястный сустав) и 12 суставах стоп (1–5-е плюснефаланговые, межфаланговый сустав

I пальца стопы). Сустав считается измененным, если в нем обнаруживается любая эрозия и/или любое (даже минимальное) ССЩ. Каждому симптому присваивается 1 балл. Общее количество баллов должно укладываться в диапазон от 0 до 86 (10). РП считали изменение счета эрозий и/или ССЩ суставов кистей и/или стоп минимум на 1 балл. Рентгенографию суставов кистей и стоп выполняли в динамике 1 раз в год (± 3 мес.).

Исходные демографические особенности пациентов и характеристики РА представлены в таблице 1.

Пациенты обеих групп были сопоставимы не только по возрасту, полу, длительности заболевания, уровню активности, но и получали сопоставимое лечение (табл. 2).

В таблице 3 для пациентов с ГУ приведены данные относительно назначения урат-снижающей терапии (УСТ). Показаниями к назначению аллопуринола (например, препарата Милурит®) служили неэффективность предшествующих мероприятий по нормализации уровня МК, очень высокий сердечно-сосудистый риск и согласие пациента (некоторые пациенты отказывались от лечения и оставались на диетотерапии либо корректировали терапию сопутствующих заболеваний).

Сведения представлены по 73 пациентам, так как по остальным получить полноценные данные не удалось из-за отказа пациентов от продолжения наблюдения, утраты связи с ними и т. д.

В таблице 4 представлены параметры РП, первично зафиксированные у каждого конкретного больного в ходе наблюдения. Средняя продолжительность наблюдения составила $8,46 \pm 4,74$ года.

В ходе статистического анализа мы установили некоторые особенности РА (вне зависимости от наличия ГУ), ассоциированные с изменением скорости РП. Так, у больных РА с системными проявлениями РП происходило медленнее ($3,5$ (1; 9) года; $p=0,02$).

Изменение числа эрозирования суставов было наибольшим у пациентов с поздней клинической стадией РА ($3,5$ (1; 12); $p=0,04$ для сравнения с другими клиническими стадиями). При этом у пациентов со II рентгенологической

стадией РА отмечено самое быстрое РП (1 (1; 6) год; $p=0,04$). У пациентов с РП были выше уровни СОЭ (28,4 (12,9) мм/ч; $p=0,01$) и суточная экскреция МК (3,7 (1,3; 6,1) ммоль/сут; $p=0,02$). У серопозитивных по ревматоидному фактору

Таблица 1. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с РА (n=464)

Исследуемый показатель	РА с ГУ (n=232)	РА без ГУ (n=232)
Женский пол, n (%)	181 (78)	203 (87,5)
Мужской пол, n (%)	51 (21,9)	29 (12,5)
Возраст на момент включения, лет, Me [Q25; Q75]	60 [53; 67]	58 [50,5; 65]
Длительность РА, мес., Me [Q25; Q75]	36 [10; 96]	18,5 [7; 60]
Позитивность по РФ, n (%)	137 (58,6)	113 (47,5)*
Позитивность по АЦЦП, n (%)	107 (46,1)	103 (44,4)
Системные проявления РА, n (%)	34 (14,7)	29 (12,5)
Клиническая стадия РА, n (%):		
очень ранняя	34 (14,7)	47 (20,3)
ранняя	36 (15,5)	42 (18,1)
развернутая	20 (8,6)	33 (14,2)
поздняя	142 (61,2)	110 (47,4)
Рентгенологическая стадия, n (%):		
I	92 (39,7)	94 (40,5)
II	58 (25)	61 (26,3)
III	74 (31,9)	64 (27,6)
IV	8 (3,4)	13 (5,6)
DAS28:		
до начала лечения, M±SD	5,5±1,1	5,48±1,2
через 1 мес. на фоне лечения, M±SD	4,45±0,9	4,13±0,9
Δ, Me [Q25; Q75]	1,1 [0,7; 1,6]	1,2 [0,8; 1,7]
СОЭ, мм/ч, M±SD	27,65±13,9	29,03±14,4
СРБ, мг/л, Me [Q25; Q75]	14,1 [9; 25,3]	14 [9; 26,8]
МК, ммоль/л, M±SD	485,2±91,7	246,1±64,5
МК мочи, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	1,7 [1,3; 2,3]	-
Клиренс МК, мл/мин, Me [Q25; Q75]	4,8 [3,5; 6,3]	-
Суточная экскреция МК, ммоль/сут, Me [Q25; Q75]	2,9 [2,3; 3,7]	-

Примечание. РФ — ревматоидный фактор, АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, «—» — не определяли, * — достоверность различий между показателями $p<0,05$.

Таблица 2. Лечение пациентов с РА

Препарат	РА с ГУ (n=232)	РА без ГУ (n=232)
Метотрексат, мг/нед., Ме [Q25; Q75]	15 [10; 15]	12,5 [10; 15]
Метотрексат, п (%)	181 (78)	194 (83,6)
Лефлюномид, мг/сут, Ме [Q25; Q75]	20 [20; 20]	20 [20; 20]
Лефлюномид, п (%)	14 (6)	14 (6)
Сульфасалазин, г/сут, Ме [Q25; Q75]	2 [2; 2]	1 [5; 2]
Сульфасалазин, п (%)	9 (3,9)	6 (2,6)
Гидрохлорохин, мг/сут, Ме [Q25; Q75]	200 [200; 200]	200 [200; 200]
Гидрохлорохин, п (%)	20 (8,6)	7 (3)*
Преднизолон, мг/сут, Ме [Q25; Q75]	10 [7,5; 10]	10 [5; 10]
Преднизолон, в/в, мг/введение, Ме [Q25; Q75]	150 [90; 180]	120 [120; 150]
Метилпреднизолон в/в, мг/введение, Ме [Q25; Q75]	250 [250; 500]	250 [250; 500]
Дексаметазон в/в, мг/введение, Ме [Q25; Q75]	8 [8; 16]	12 [8; 12]
Генно-инженерные биологические препараты, п (%)	5 (2,16)	3 (1,29)

Примечание. * — статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).

Таблица 3. Характеристика УСТ пациентов с РА и ГУ (n=73)

Исследуемый показатель	РА и ГУ	
	с РП (n=58)	без РП (n=15)
Назначение диетотерапии, п (%)	42 (72,4)	12 (80)
Достижение целевых уровней МК на фоне диетотерапии, п (%)	16 (38,1)	1 (8,33)
Отсутствие достижения целевых уровней МК на фоне диетотерапии, п (%)	11 (26,2)	2 (16,67)
Несоблюдение рекомендаций по диетотерапии, п (%)	15 (35,7)	9 (75)
Аллопуринол, п (%)	11 (18,97)	5 (33,33)
Доза аллопуринола, мг/сут, Ме [Q25; Q75]	100 [100; 150]	100 [5; 100]
Достижение целевых уровней МК при приеме аллопуринола, п (%)	3 (27,28)	4 (80)
Недостижение целевых уровней МК на фоне приема аллопуринола, п (%)	7 (63,64)	1 (20)
Несоблюдение рекомендаций по приему аллопуринола, п (%)	1 (9,08)	1 (20)

Примечание. $p \geq 0,05$ для всех.

Таблица 4. Параметры РП у пациентов с РА и наличием или отсутствием ГУ (n=110)

Параметр	РА и ГУ (n=73)	РА без ГУ (n=37)
РП, n (%)	58 (79,5)	23 (62,2)
ССЩ суставов кистей		
Число суставов, Ме [Q25; Q75]		
исходно	18 [18; 30]	18 [10; 30]
в динамике	30 [18; 30]*	30 [18; 30]
Δ	12 [12; 24]	12 [10; 20]
ССЩ суставов стоп		
Число суставов, Ме [Q25; 75]		
исходно	12 [2; 12]	12 [2; 12]
в динамике	12 [12; 12]*	12 [12; 12]
Δ	10 [10; 10]	6 [2; 10]**
Эрозирование суставных поверхностей суставов кистей		
Число суставов, Ме [Q25; Q75]		
исходно	0 [0; 2]	0 [0; 3]
в динамике	2,5 [0; 13,5]**	3 [0; 10]*
Δ	11 [7; 21]	5,5 [2; 10]
Эрозирование суставных поверхностей суставов стоп		
Число суставов, Ме [Q25; Q75]		
исходно	0 [0; 2]	0 [0; 3]
в динамике	2 [0; 6,5]**	2 [0; 3]
Δ	4 [2; 7]	2 [1; 4]
Время, за которое было зафиксировано прогрессирование рентгенологической стадии по Штейнбрюкеры (n=110), лет, Ме [Q25; Q75]	3 [1; 4]	2 [1; 4]

Примечание. Здесь и в табл. 5: РП — рентгенологическое прогрессирование, ССЩ — сужение суставной щели.

* — статистически значимые различия между исходным показателем и показателем в динамике ($p < 0,05$), ** — статистически значимые различия между группами ($p < 0,001$).

(РФ) и АЦЦП пациентов был выше счет эрозий стоп (число суставов 2 (0; 12); $p = 0,01$). При проведении корреляционного анализа были получены взаимосвязи ($p < 0,05$), представленные в таблице 5.

Учитывая представленные в таблице 5 данные, необходимо отметить, что у пациентов с ГУ было выявлено больше взаимосвязей со счетом эрозирования, чем у пациентов без ГУ, также при наличии ГУ не только МК в сыворотке крови положительно коррелирует с показателями РП, но и обмен МК в целом. Несмотря на одинаковую направленность взаимосвязей между обменом МК и РП

Таблица 5. Взаимосвязи РП и клинико-демографических характеристик пациентов с РА при наличии и отсутствии ГУ (n=110)

Параметр 1	Параметр 2	Кoeffициент корреляции Пирсона (r)	
		у пациентов с РА и ГУ	у пациентов с РА без ГУ
Демографические показатели и РП при РА			
ССЩ суставов стоп исходно	Возраст	-	0,35
ССЩ суставов стоп в динамике	Возраст	0,3	0,34
ССЩ суставов кистей исходно	Возраст	0,3	-
ССЩ суставов стоп в динамике	Длительность РА	0,28	0,42
Увеличение относительно исходного ССЩ суставов кистей	Длительность РА	0,53	-
Эрозирование суставной поверхности суставов кистей исходно	Длительность РА	0,28	-
Увеличение относительно исходного ССЩ суставов стоп	Длительность РА	0,54	-
Взаимосвязь РП различной локализации			
ССЩ суставов кистей исходно	ССЩ суставов стоп исходно	0,49	0,46
ССЩ суставов кистей в динамике	ССЩ суставов стоп в динамике	0,61	0,61
ССЩ суставов кистей исходно	ССЩ суставов стоп исходно	0,61	0,58
ССЩ суставов кистей в динамике	ССЩ суставов стоп в динамике	0,63	0,68
Лабораторные показатели активности РА и РП			
ССЩ суставов стоп в динамике	СОЭ	0,33	0,28
ССЩ суставов кистей в динамике	СРБ	0,3	0,23
ССЩ суставов стоп исходно	СРБ	0,3	0,25
ССЩ суставов стоп в динамике	СРБ	0,3	-
Эрозирование суставных поверхностей суставов стоп исходно	СРБ	0,28	-
Эрозирование суставных поверхностей суставов стоп в динамике	СРБ	0,3	-
Время РП	DAS28 исходно	-	-0,51
Время РП	DAS28 на фоне лечения	-	-0,49
Обмен МК и РП при РА			
ССЩ суставов стоп в динамике	МК	0,33	-
Увеличение относительно исходного ССЩ суставов стоп	МК	-	0,5

Окончание таблицы 5

Параметр 1	Параметр 2	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	
		у пациентов с РА и ГУ	у пациентов с РА без ГУ
Обмен МК и РП при РА			
Увеличение относительно исходного эрозирования суставных поверхностей суставов кистей	МК	-	-0,32
Увеличение относительно исходного эрозирования суставных поверхностей суставов кистей	МК мочи	0,7	-
Эрозирование суставных поверхностей суставов кистей исходно	Клиренс МК	0,43	-
Увеличение относительно исходного эрозирования суставных поверхностей суставов кистей	Суточная экскреция МК	0,81	-
Эрозирование суставных поверхностей суставов кистей исходно	Суточная экскреция МК	0,42	-
Эрозирование суставных поверхностей суставов стоп исходно	Суточная экскреция МК	0,45	-
Эрозирование суставных поверхностей суставов стоп на фоне лечения	Суточная экскреция МК	0,51	-

Примечание. Все представленные взаимосвязи статистически значимы, $p < 0,05$. Коэффициенты корреляции, значимость которых не достигла уровня $p < 0,05$, не представлены («—»).

у пациентов с РА и наличием или отсутствием ГУ, указанные связи имели разную силу — выраженность взаимосвязей между РП и обменом МК у пациентов с ГУ была умеренной и сильной, в то время как РП и показатели обмена МК у лиц без ГУ либо не были взаимосвязаны, либо отличались слабыми взаимосвязями.

Обсуждение результатов исследования

Факторы риска РП у пациентов с РА давно известны: женский пол, высокие титры РФ, позитивность по АЦЦП, раннее появление эрозий в суставах, высокая активность в начале заболевания, полиартикулярное поражение, носительство HLA-Dw4 и HLA-Dw14 (DRB1*04ген), неэффективность базисных противовоспалительных препаратов в течение 6 мес. Чувствительность определения АЦЦП в отношении прогноза прогрессии индекса Шарпа составляет

67%, а специфичность — 56%. Скорость увеличения числа эрозий в различные периоды болезни при РА переменна и наиболее высока в первые 5–6 лет. Процент эрозий возрастает с 18,3% в дебюте до 28,9% через 12 мес. и до 44,6% через 24 мес., несмотря на существенное снижение активности заболевания. Новые эрозии появляются у 33% пациентов через 2 года. Схожие данные получены и в исследовании РАДИКАЛ (11, 12). Результаты проведенного нами исследования в очередной раз подтверждают роль стандартных факторов риска в развитии РП: позитивность по РФ, АЦЦП, активность заболевания, бóльшая скорость РП при начальных стадиях, бóльшая частота РП на поздних стадиях РА.

Изменение уровня МК никогда не рассматривалось как возможный фактор риска РП у пациентов с РА. В литературе имеются данные, на основании которых можно предположить механизмы реализации негативного влияния МК на РП при РА.

Как МК принимает участие в развитии воспаления и деструкции суставов?

Мочевая кислота / кристаллы МУН в крови и тканях (в том числе в суставах) стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов (либо, выступают в качестве молекулы опасности, распознаются рецепторами распознавания образов, в частности Toll-like рецепторами, на клетках врожденного иммунитета, выступающих в роли антиген-презентирующих клеток с последующей активацией клеток приобретенного иммунитета (13), либо активируют ее через систему внутриклеточной сигнализации (14)), что поддерживает активность заболевания и вызывает деструкцию суставов.

Так, в эксперименте был продемонстрирован дозозависимый эффект повышения продукции фактора некроза опухоли (ФНО) после воздействия на моноциты крови кристаллов МУН, а ФНО, в свою очередь, как известно, является одним из основных провоспалительных цитокинов, играющих важную роль

в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний, в частности РА (15). Напротив, кристаллы пирофосфата кальция или гидроксипатита не стимулировали значительной продукции ФНО.

В другой работе (14) *in vitro* изучали влияние кристаллов МУН, отдельно или в комбинации с ФНО или интерлейкином (ИЛ) 1 β , на активацию фибробластов синовиальной оболочки (ФСО) у пациентов с РА и здоровых лиц. Кристаллы МУН были способны значительно увеличивать высвобождение воспалительного цитокина интерлейкина (ИЛ)-6, хемокина CXCL8 и матриксной металлопротеиназы-1 из ФСО в обеих группах (14). Синергический эффект наблюдался после комбинированной обработки кристаллами МУН и ФНО/ИЛ-1 β . Высвобождение данных молекул, стимулируемых кристаллами МУН, регулируется внутриклеточной активацией внеклеточных сигнально-регулируемых киназных путей, а не митоген-активируемым протеинкиназным путем p38 (14).

Мочевая кислота, индукция окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции

На конечных этапах синтеза МК у человека участвует КОР, которая имеет две формы — ксантиндегидрогеназную (КДГ, окисляет гипоксантин до ксантина) и ксантинооксидазную (КО, окисляет ксантин до МК). КДГ может переходить в КО с образованием активных форм кислорода. И при синтезе МК высвобождаются свободные радикалы (перекись водорода при двухэлектронном восстановлении кислорода или супероксид-анион (O_2^-) при одноэлектронном восстановлении) (16). Внеклеточная МК в основном играет роль антиоксиданта (однако при взаимодействии с определенными молекулами, например миелопероксидазой, образуется уратгидропероксид, проявляющий прооксидантные свойства), тогда как внутриклеточная МК проявляет исключительно прооксидантные свойства (17). Так,

O_2^- взаимодействует с оксидом азота (NO) с образованием пероксинитрита с прооксидантными свойствами, снижая доступность NO. Либо происходит блокада синтеза NO через воздействие O_2^- на систему внутриклеточной сигнализации с последующим нарушением вазодилатации и развитием эндотелиальной дисфункции и воспаления [18].

R. Wang et al. (19) показали, что воздействие кристаллами МУН на ФСО, полученные от пациентов с РА, индуцирует экспрессию молекул адгезии сосудистого

эндотелия 1-го типа, которые отвечают за адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке и последующую активацию эндотелия, сменяющуюся затем его дисфункцией.

С учетом имеющихся предпосылок представляются закономерными выявленные нами данные, подтверждающие наличие более выраженного повреждения суставной ткани у пациентов с РА и ГУ, по сравнению с пациентами с РА без ГУ. Более того, для пациентов с ГУ показаны выраженные взаимосвязи между уровнем МК и прогрессированием структурных повреждений суставов кистей стоп, в то время как у пациентов без ГУ подобные взаимосвязи либо не выражены, либо слабы. Интересно, что сила взаимосвязи ГУ с прогрессированием суставных изменений сопоставима с выраженностью аналогичных взаимосвязей между прогрессированием и уровнем воспалительных маркеров (СРБ/СОЭ), что делает жизнеспособной гипотезу о том, что повышение уровня МК, даже при повышенной ее экскреции, является самостоятельным провоспалительным маркером.

Указанные утверждения делают закономерной необходимость включения низкопуриновой диеты и УСТ, например, Милурит®, в обязательный план лече-



ния пациента с РА при условии наличия у него ГУ. Препаратом выбора для УСТ является аллопуринол (Милурит, Эгис), как первая линия терапии гиперурикемии и подагры. Вместе с тем, по данным нашей работы, только 72,41–80% пациентов с ГУ была рекомендована диета, и не более 33% пациентов получали аллопуринол. Интересно, что пациенты без РП получали УСТ вдвое чаще, чем пациенты, продемонстрировавшие подобное прогрессирование. Из тех пациентов, которые демонстрировали РП, целевых уровней МК при приеме аллопуринола достигли только 27%, тогда как из тех, у кого РП не отмечено, целевых уровней достигли 80%. Подобные результаты свидетельствуют о тесных взаимосвязях между РП и обменом МК и о необходимости титрования дозы аллопуринола до целевого уровня для достижения положительного влияния нормализации уровня МК на РП при РА, а также о необходимости повышения приверженности пациентов с ГУ как диетотерапии, так и лекарственной УСТ. Тот факт, что пациенты без РП чаще достигают целевых уровней МК, косвенно может свидетельствовать о менее выраженных нарушениях пуринового обмена у данных пациентов. К ограничениям настоящего исследования следует отнести его ретроспективный характер, небольшое количество пациентов, по которым представлены некоторые данные.

Заключение

Гиперурикемия у пациентов с РА ассоциирована с РП, что диктует необходимость проведения масштабных исследований для дальнейшего изучения механизмов повреждающего действия нарушений пуринового обмена на суставы и разработки адекватных подходов к своевременному их выявлению и коррекции.

Предварительные данные свидетельствуют о том, что достижение целевых уровней МК на фоне диетотерапии и применения аллопуринола (Милурит, Эгис) ассоциируется с отсутствием РП в подавляющем большинстве случаев, а недостижение целевого уровня МК, напротив, связано с РП при РА.

Литература

1. Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Фонтуренко А.Ю. и др. Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения ревматоидного артрита и гиперурикемии. Вестник Северо-Западного гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова. 2021;13(3):43–52. [Mazurov V.I., Gaydukova I.Z., Fonturenko A.Y. et al. Coexistent rheumatoid arthritis and hyperuricemia: clinical and immunological features. HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2021;13(3):43–52 (in Russ.). DOI: 10.17816/mechnikov80731.
2. Мазуров В.И., Башкинов Р.А., Гайдукова И.З., Фонтуренко А.Ю. Влияние бессимптомной гиперурикемии на коморбидные заболевания и возможности ее коррекции. РМЖ. 2021;7:24–30. [Mazurov V.I., Bashkinov R.A., Gaidukova I.Z., Fonturenko A.Yu. The effect of asymptomatic hyperuricemia on comorbidities and the possibility of its correction. RMJ. 2021;7:24–30 (in Russ.).]
3. Hannawi S., AlSalmi I., Moller I., Naredo E. Uric acid is independent cardiovascular risk factor, as manifested by increased carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis patients. Clin Rheumatol. 2017;36(8):1897–1902. DOI: 10.1007/s10067-017-3737-z.
4. Hannawi S., Hannawi H., Alokaily F., Al Salmi I. Variables associated with subclinical atherosclerosis among rheumatoid arthritis patients of Gulf Cooperative Council countries. Saudi Med J. 2020;41(2):128–137. DOI: 10.15537/smj.2020.2.24900.
5. Dessen P.H., Joffe B.L., Veller M.G. et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2005;32(3):435–442. PMID: 15742434.
6. Allen R.E., Outhwaite J.M., Morris C.J., Blake D.R. Xanthine oxidoreductase is present in human synovium. Ann Rheum Dis. 1987;46(11):843–845. DOI: 10.1136/ard.46.11.843.
7. Gudbjörnsson B., Zak A., Niklasson F., Hällgren R. Hypoxanthine, xanthine, and urate in synovial fluid from patients with inflammatory arthritides. Ann Rheum Dis. 1991;50(10):669–672. DOI: 10.1136/ard.50.10.669.
8. Pekhlivanov D., Khadzhiev S. Correlation between blood levels of uric acid and calcium in rheumatoid arthritis and deforming polyosteoarthritis. Revmatologiya (Mosk). 1989;(2):12–15.
9. Luczak A., Knevel R., Huizinga T.W. et al. No impact of serum uric acid on the outcome of recent-onset arthritis. Ann Rheum Dis. 2012;71(8):1424–1425. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201027.
10. Смирнов А.В. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита. М.: ИМА-ПРЕСС; 2009. [Smirnov A.V. Atlas of radiological diagnosis of rheumatoid arthritis. Moscow: IMA-PRESS; 2009 (in Russ.).]
11. Демидова Н.В. Взаимосвязь иммуногенетических и иммунологических маркеров и их влияние на активность заболевания и рентгенологическое прогрессирование у больных ранним ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2009;3:12–17. [Demidova N.V. Relationship of immunogenetic and immunologic markers and their influence on disease activity and radiological progression in patients with early rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2009;47(3):12–17 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2009-1307.
12. Вакуленко О.Ю., Кричевская О.А., Эрдес Ш.Ф. Прогрессирование деструкции суставов у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2011;3:69–74. [Vakulenko O.Yu., Krichevskaya O.A., Erdes S.F. Progression of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2011;49(3):69–74 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2011-575.
13. Ponticelli C., Podestà M.A., Moroni G. Hyperuricemia as a trigger of immune response in hypertension and chronic kidney disease. Kidney Int. 2020;98(5):1149–1159. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.056.
14. Chen D.P., Wong C.K., Tam L.S. et al. Activation of human fibroblast-like synoviocytes by uric acid crystals in rheumatoid arthritis. Cell Mol Immunol. 2011;8(6):469–478. DOI: 10.1038/cmi.2011.35.
15. Di Giovine F.S., Malawista S.E., Thornton E., Duff G.W. Urate crystals stimulate production of tumor necrosis factor alpha from human blood monocytes and synovial cells. Cytokine mRNA and protein kinetics, and cellular distribution. J Clin Invest. 1991;87(4):1375–1381. DOI: 10.1172/JCI115142.
16. Золотухин П.В., Чмыхало В.К., Макаренко М.С. и др. Положительный контур мочевой кислоты, гомоцистеина, Nox и Xor: нефрологические аспекты. Нефрология. 2014;18(5):16–22. [Zolotukhin P.V., Chmykhalo V.K., Makarenko M.S. et al. Positive loop of uric acid, homocysteine, and NOX and XOR enzymes: implications in nephrology. Nephrology. 2014;18(5):16–22 (in Russ.).]
17. Gherghina M.E., Peride I., Tiglis M. et al. Uric Acid and Oxidative Stress-Relationship with Cardiovascular, Metabolic, and Renal Impairment. Int J Mol Sci. 2022;23(6):3188. DOI: 10.3390/ijms23063188.
18. Hisatome I., Li P., Miake J. et al. Uric Acid as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease — Japanese Guideline on the Management of Asymptomatic Hyperuricemia. Circ J. 2021;85(2):130–138. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-0406.
19. Wang R., Huang W., Liang X. Involvement of mitogen-activated protein kinases and peroxisome proliferator-activated receptor γ in monosodium urate crystal-induced vascular cell adhesion molecule 1 expression in human rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. Int J Mol Med. 2012;29(5):877–882. DOI: 10.3892/ijmm.2012.925.

Медикаментозное лечение подагры — единственно возможный способ достижения стойкой ремиссии, заключающейся в полном отсутствии приступов артрита, боли, функциональных нарушений. Основным условием этого является достижение и поддержание уровня мочевой кислоты сыворотки ниже 360 мкмоль/л. Причина, по которой именно указанное значение выбрано в качестве целевого, — прекращение формирования кристаллов уратов из растворенной мочевой кислоты. Более того, при соблюдении этого условия со временем происходит полное растворение уже имеющихся депозитов уратов. Препаратом первой линии терапии в лечении подагры является аллопуринол (Милурит, Эгис), однако в клинической практике постепенное титрование дозы препарата до достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови осуществляется далеко не всегда. Основная причина этого — страх как врачей, так и пациентов перед возможным развитием нежелательных лекарственных явлений при применении высоких доз препарата. Тем не менее страхи эти надуманны и, как подтвердили результаты проведенного нами исследования, **использование даже максимальных доз препарата (600–900 мг/сут)**, при медленном титровании дозы не приводит к увеличению вероятности развития нежелательных явлений, а достижение целевого уровня мочевой кислоты сыворотки возможно в 86% случаев. **Столь же высока вероятность достижения целевого значения показателя у пациентов с умеренно сниженной функцией почек.** Результаты работы безапелляционно подтверждают как высокую эффективность, так и безопасность практического применения рекомендуемой ведущими экспертными комитетами схемы эскалации дозы аллопуринола в рамках стратегии лечения подагры «до достижения цели».

К.м.н. М.С. Елисеев

ОТКРЫТОЕ 6–МЕСЯЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТИТРОВАНИЯ ДОЗЫ АЛЛОПУРИНОЛА У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ В РАМКАХ СТРАТЕГИИ «ЛЕЧЕНИЕ ДО ЦЕЛИ»

К.м.н. М.С. Елисеев, М.Н. Чикина, О.В. Желябина

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Современные подходы к лечению подагры

Подагра — системное аутовоспалительное тофусное заболевание, которое характеризуется отложением кристаллов моноурата натрия в тканях и развитием в связи с этим воспаления у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами (1, 2). Важнейшим компонентом терапии подагры является прием уратснижающих препаратов, рациональное и длительное применение которых направлено на достижение и поддержание уровня урикемии ниже определенных значений, что является основой полного контроля над заболеванием, включающего отсутствие приступов артрита и связанной с заболеванием боли, полное рассасывание имеющихся в организме отложений кристаллов уратов и предотвращение образования новых (3, 4).

Любые действующие рекомендации по лечению подагры непременно включают положение о необходимости достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки крови. Этот уровень определен как величина <360 мкмоль/л для всех пациентов и <300 мкмоль/л для пациентов с тяжелой подагрой (наличие подкожных и/или внутрикостных тофусов, хронического артрита, подагрической артропатии) (5–9). Достижение целевых уровней МК, таким образом,

считается основной целью лечения и базовым методом оценки эффективности терапии, поскольку отражает постепенное рассасывание кристаллов уратов, включая тофусы, снижение частоты острых приступов подагрического артрита вплоть до их полного исчезновения (10–14).

Препаратом первой линии терапии подагры является ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол (5–9, 15), который, исходя из длительного, в сравнении с другими уратснижающими средствами, опыта его применения, доказанной эффективности (12, 16, 17), предполагаемого кардиопротективного действия (18, 19) и экономической целесообразности (20), рассматривают в качестве препарата первой линии терапии подагры (21).

Максимально допустимая доза аллопуринола весьма высока — 900 мг/сут, однако в клинической практике дозы выше 300 мг/сут назначаются редко, что осложняет реализацию таргетного принципа терапии подагры (22). Более того, насколько оправдан метод титрования дозы аллопуринола до максимально возможной, практически не изучено; и даже в сравнительных исследованиях применяемые дозы препарата, как правило, не превышали 300 мг/сут, предопределяя относительно редкое (36–42%) достижение целевого уровня МК при использовании низких доз препарата (23–25). При этом одной из причин плохого контроля над заболеванием считается неоптимальная лекарственная, прежде всего уратснижающая, терапия (26).

Мы изучали возможности достижения целевого уровня МК сыворотки у пациентов с подагрой при последовательном титровании дозы препарата до максимально возможной в соответствии со стратегией «лечение до цели». В исследование включали пациентов с установленным диагнозом подагры по критериям ACR/EULAR 2015 (27), у которых отсутствовали противопоказания

к приему аллопуринола, перечисленные в инструкции по медицинскому применению, включая аллергические реакции и реакции гиперчувствительности¹. Пациентам (n=78) инициировали терапию аллопуринолом в начальной дозе 100 мг 1 р/сут, каждые 2–3 нед. проводилось измерение сывороточного уровня МК крови, при сохранении уровня МК выше целевого дозу увеличивали на 100 мг/сут вплоть до достижения целевого уровня МК, при необходимости титрование дозы проводилось до максимально допустимой — 900 мг/сут. У пациентов с наличием хронической болезни почек (ХБП) 3-й степени (рСКФ в пределах 30–59 мл/мин/1,73 м²) максимальная доза аллопуринола составила 300 мг/сут. У пациентов с подагрой, характеризующейся наличием подкожных тофусов, целевой уровень МК сыворотки крови был принят за величину <300 мкмоль/л, у остальных пациентов — <360 мкмоль/л.

По достижении целевого уровня МК титрование дозы прекращали, и пациент принимал препарат в подобранной дозе вплоть до завершения исследования. Через 6 мес. от начала приема препарата вновь проводилось исследование сывороточного уровня МК с целью определения стабильности достигнутого результата (целевого уровня МК сыворотки). Период наблюдения за каждым пациентом составил 6 мес. (26 нед.) непрерывного применения аллопуринола. В качестве профилактики приступов артрита препаратом выбора был колхицин в дозе 0,5 мг/сут, при противопоказаниях и/или плохой переносимости назначались нестероидные противовоспалительные препараты в минимально эффективной противовоспалительной дозе, при их непереносимости или на-



¹ Аллопуринол. Инструкция по медицинскому применению. (Электронный ресурс.) URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=аллопуринол&t=mnn> (дата обращения: 01.09.2022)

личии противопоказаний — глюкокортикоиды (преднизолон 7,5 мг/сут). Выбор конкретного препарата проводился индивидуально, с учетом имеющихся противопоказаний к длительному применению этого препарата. Пациенты, у которых развились непереносимость или нежелательные явления при приеме одного препарата, могли перейти на прием другого лекарственного средства или полностью прекратить профилактический прием.

Первичной конечной точкой было достижение целевого уровня МК сыворотки при применении аллопуринола путем титрования до максимально возможных доз (первичную конечную точку определяли у всех пациентов, включенных в исследование). Вторичными конечными точками являлись влияние проводимой терапии аллопуринолом на показатели, отражающие функцию почек и печени, и эффективность терапии через 6 мес. от начала исследования, также определяемая при помощи вычисления доли пациентов с целевым уровнем МК (вторичные конечные точки определяли у пациентов, завершивших исследование).

Исходная клиническая характеристика включенных в исследование пациентов с подагрой представлена в таблице 1.

Уровень МК <360 мкмоль/л был определен как целевой для 45 (57,7%) пациентов, уровень <300 мкмоль/л — для 33 (42,3%) пациентов.

У 9 (11,5%) из 78 пациентов с наличием ХБП 3-й степени (рСКФ в пределах 30–60 мл/мин/1,73 м²) максимально используемая доза аллопуринола составила 300 мг/сут.

В процессе титрования дозы аллопуринола целевой уровень МК был достигнут у 67 (86%) из 78 пациентов. По мере увеличения дозы аллопуринола число пациентов, достигших искомого уровня МК сыворотки, проспективно увеличивалось (см. рисунок). В дальнейшем доза аллопуринола не менялась в течение всего оставшегося периода исследования, при этом уровень МК сыворотки от момента завершения титрования дозы препарата вплоть до завершающего визита не определялся.

Так, за время наблюдения из исследования были исключены 7 (9%) из 78 пациентов. В трех случаях пациенты были исключены по причине прекращения

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с подагрой (n=78) перед назначением аллопуринола

Оцениваемый параметр	Результат
Общая характеристика	
Возраст, лет (M ± δ)	50,7±10,5
Пол (мужчины/женщины), n (%)	71 (91) / 7 (9)
Рост, см (M±δ)	177,6±9
Масса тела, кг (M±δ)	93,3±15
ИМТ, кг/м ² (M±δ)	29,6±4,5
Лабораторные данные (сывороточные уровни)	
МК, мкмоль/л (M±δ)	527,6±101,3
Креатинин, мкмоль/л (M±δ)	89,1±18,8
АСТ, ед/л (M±δ)	20,5 [17,1; 27,7]
АЛТ, ед/л, Me [Q25; Q75]	22,4 [17,6; 34,6]
КФК, ед/л, Me [Q25; Q75]	95,6 [61; 133]
Глюкоза, ммоль/л (M±δ)	5,9±1,5
СРБ, мг/л	1,55 [0,9; 4,6]
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (M±δ)	89,1±18,8
Клинические данные	
Длительность заболевания, лет, Me [Q25; Q75]	9,9 [4,7; 14,9]
Кол-во пораженных суставов (анамнез), Me [Q25; Q75]	4 [3; 9]
Частота приступов артрита в год, Me [Q25; Q75]	5 [3; 10]
Наличие тофусов, n (%)	33 (42,3)
Сопутствующие заболевания	
Сахарный диабет, n (%)	13 (16,7)
Артериальная гипертензия, n (%)	44 (56,4)
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²), n (%)	29 (37,2)
ХБП 3-й степени (рСКФ=30–59 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	9 (11,5)

приема аллопуринола в связи с развитием нежелательных реакций: у двух пациентов — аллергической реакции по типу крапивницы при приеме аллопуринола в дозах 100 и 300 мг/сут (в обоих случаях симптомы быстро и полностью регрессировали на фоне приема антигистаминных препаратов) и у одного пациента было зафиксировано увеличение сывороточного уровня креатинина (166 мкмоль/л) и снижение рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² (доза аллопуринола на этот момент составляла 200 мг/сут). Четыре пациента не явились

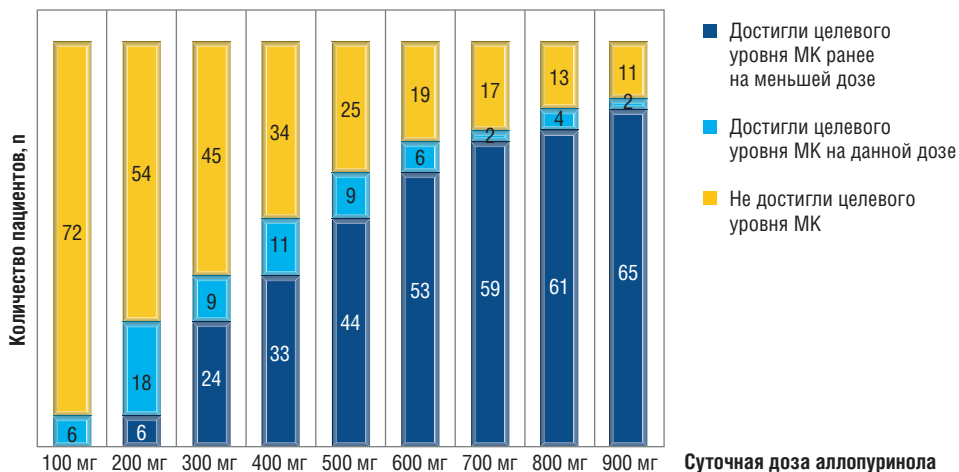


Рисунок. Вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки пациентами с подагрой (n=78) в зависимости от максимальной дозы аллопуринола при ее титровании

на запланированные визиты и также были выведены из исследования. При этом все 67 пациентов, у которых в процессе титрования дозы был достигнут целевой уровень МК сыворотки, завершили исследование.

Таким образом, исследование завершил 71 пациент, все они были обследованы через 6 мес. от начала приема аллопуринола. Из них 52 (73%) пациента достигли вторичной конечной точки (сохранение целевого уровня МК сыворотки), т. е. сывороточный уровень МК у них оставался в пределах установленных нормативных значений на момент завершающего визита (6 мес. от начала терапии). У 15 (22%) из 67 пациентов, достигших целевого уровня МК, на момент завершающего визита уровень МК превысил целевой, хотя и был ранее достигнут в процессе титрования дозы аллопуринола. Дозы аллопуринола на момент прекращения титрования (при достижении целевого уровня МК сыворотки) у этих пациентов распределились следующим образом: 100 мг/сут — 1 пациент, 200 мг/сут — 3 пациента, 300 мг/сут — 1 пациент, 400 мг/сут — 2 пациента, 500 мг/сут — 2 пациента, 600 мг/сут — 1 пациент, 700 мг/сут — 1 пациент, 800 мг/сут — 3 пациента и 900 мг/сут — 1 пациент. Пять из 15 указанных пациентов принимали на момент прекращения титрования низкие дозы

Таблица 2. Динамика уровня МК сыворотки у пациентов с подагрой и рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м², получавших терапию аллопуринолом, в начале и по завершении исследования (n=9)

Возраст, лет	Доза аллопуринола, мг/сут	Исходный уровень МК, мкмоль/л	Уровень МК спустя 6 мес. после начала терапии, мкмоль/л	Исходный уровень рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	рСКФ спустя 6 мес. после начала терапии, мл/мин/1,73 м ²	Достижение целевого уровня МК
62,2	100	414	307	59,6	84,21	Да
51,3	300	580	280	59,36	72,12	Да
62	200	432	264	56,01	82,85	Да
71,5	300	474	340	53,17	65,74	Да
59,7	300	625	406	58,86	65,39	Нет
54,3	300	423	298	57,34	67,48	Да
49,8	300	553	452	48,39	51,03	Нет
62,3	300	475	403	58,33	57,14	Нет
52,3	300	694	478	43,2	45,2	Нет

препарата (≤ 300 мг/сут), еще 5 пациентов — средние (400–600 мг/сут) и оставшиеся 5 пациентов — высокие (700–900 мг/сут). Таким образом, возможность эскалации дозы препарата оставалась у 14 из тех 15 пациентов, у которых исходно целевой уровень МК был достигнут, однако на момент окончания исследования он вновь превышал целевой.

У 5 (56%) из 9 пациентов с рСКФ в пределах 30–59 мл/мин/1,73 м² к концу исследования сывороточный уровень МК соответствовал целевому, причем в 6 из 9 случаев отмечалось значимое увеличение рСКФ до величин, превышающих 60 мл/мин/1,73 м² (табл. 2).

Также у завершивших исследование пациентов (n=71) было отмечено снижение среднего сывороточного уровня креатинина и увеличение медианы уровня АСТ, не имевшее клинического значения. Средние значения рСКФ не изменились (табл. 3).

Прием высоких доз (700–900 мг/сут) аллопуринола пациентами с подагрой (n=14) также не приводил к значимым изменениям исследуемых показателей (табл. 4).

Таблица 3. Динамика уровней креатинина, трансаминаз сыворотки и рСКФ у получавших терапию аллопуринолом в начале и по завершении исследования (n=71)

Оцениваемый параметр	До начала терапии	Спустя 6 мес. после начала терапии	p
Креатинин, мкмоль/л (M±δ)	89,1±18,8	83,4±15,5	0,023
АСТ, ед/л, Ме [Q25; Q75]	20,5 [17,1; 27,7]	22,9 [17,4; 31,5]	0,041
АЛТ, ед/л, Ме [Q25; Q75]	22,4 [17,6; 34,6]	23,3 [19,9; 38,7]	0,22
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (M±δ)	89,1±18,8	91,3±17,3	0,88

Ни у одного пациента, независимо от принимаемой дозы аллопуринола, сывороточные уровни АСТ и АЛТ не достигли двукратного превышения верхней границы нормы.

Главный результат нашей работы — подтверждение того, что таргетное лечение аллопуринолом, осуществляемое в полном соответствии с действующими федеральными рекомендациями, позволяет реализовать желаемую цель терапии у большинства пациентов с подагрой: первичная конечная точка была достигнута у 86% из включенных в исследование пациентов, причем почти у половины из них целевой уровень МК, исходя из тяжести подагры, был определен как величина <300 мкмоль/л, а не <360 мкмоль/л, что является отличительной особенностью нашего исследования.

Доступность терапии аллопуринолом в РФ максимально высока: аллопуринол независимо от фирмы-производителя входит в число жизненно важных препаратов, что предопределяет его низкую стоимость. Помимо аллопуринола, выпускаемого отечественными производителями, в РФ также зарегистрирован и доступен препарат Милурит® (Венгрия), единственный европейский аллопуринол в нашей стране, опыт применения которого исчисляется десятилетиями.

Таблица 4. Динамика уровней креатинина, трансаминаз сыворотки и рСКФ у получавших терапию аллопуринолом в дозе 700–900 мг/сут в начале и по завершении исследования (n=14)

Оцениваемый параметр	До начала терапии	Спустя 6 мес. после начала терапии	p
Креатинин, мкмоль/л (M±δ)	87,3±18	76,1±13,2	0,12
АСТ, ед/л, Ме [Q25; Q75]	19,5 [15,7; 19,5]	19 [14; 31]	0,080
АЛТ, ед/л, Ме [Q25; Q75]	18,4 [18,4; 21,7]	22,3 [15; 43,3]	0,38
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² (M ± δ)	91,4±16,4	101,4±19,3	0,20

Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют сделать очевидный вывод о высокой эффективности применения аллопуринола в качестве первой линии терапии подагры путем титрования дозы согласно стратегии «лечение до цели». Учитывая, что у части пациентов с уже подобранной дозой аллопуринола при динамическом наблюдении было зафиксировано повышение сывороточного уровня МК выше лимитированного, целесообразно оценивать уровень МК в динамике и тогда, когда целевой уровень МК достигнут. Следует констатировать также, что вероятность отмены аллопуринола из-за развития нежелательных явлений низка и не зависит от принимаемой дозы препарата.

Литература

- Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование для улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология. 2004;42(1):5–7. [Nasonova V.A., Barskova V.G. 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.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2004-1374.
- Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60–77. [Nasonova V.A., Eliseev M.S. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):60–77 (in Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-60-77>.
- Dalbeth N., Stamp L.K., Taylor W.J. What is remission in gout and how should we measure it? Rheumatology (Oxford). 2021;60(3):1007–1009. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa853.
- Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov E.L. Russian Clinical Guidelines. Rheumatology. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.)].
- Ассоциация ревматологов России. Подагра. Клинические рекомендации. 2018. (Электронный ресурс.) URL: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/251_1 (дата обращения: 01.09.2022). [Association of Rheumatologists of Russia. Gout. Clinical guidelines. 2018. (Electronic resource.) URL: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/251_1 (access date: 01.09.2022) (in Russ.)].
- Елисеев М.С. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры: простые ответы на простые вопросы. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):141–146. [Eliseev M.S. New international recommendations for the diagnosis and treatment of gout. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):141–146 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-141-146.

7. Елисеев М.С. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):600–609. [Eliseev M.S. Updated EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain items. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):600–609 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-600-609.
8. Hui M., Carr A., Cameron S. et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(7):e1–e20. DOI: 10.1093/rheumatology/kex156.
9. Pascari T., Latourte A., Flipo R.M. et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine*. 2020;87(5):395–404. DOI: 10.1016/j.jbspin.2020.05.002.
10. Li-Yu J., Clayburne G., Sieck M. et al. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? *J Rheumatol*. 2001;28(3):577–580.
11. Pascual E., Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007; 66(8):1056–1058
12. Perez-Ruiz F., Calabozo M., Pijoan J.I. et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum*. 2002;47(4):356–360. DOI: 10.1002/art.10511.
13. Shoji A., Yamanaka H., Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Care & Research*. 2004;51(3):321–325.
14. Alvarado-de la Barrera C., López-López C.O., Álvarez-Hernández E. et al. Are Target Urate and Remission Possible in Severe Gout? A Five-year Cohort Study. *J Rheumatol*. 2020;47(1):132–139. DOI: 10.3899/jrheum.181214.
15. Елисеев М.С. Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно. Научно-практическая ревматология. 2021;59(2):129–133. [Eliseev M.S. ACR management guidelines for the treatment of gout: What's new and what's controversial. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):129–133 (in Russ.)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-129-133.
16. Perez-Ruiz F., Herrero-Beites A.M., Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the «dirty dish» hypothesis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):4002–4006. DOI: 10.1002/art.30649.
17. Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59(11):1540–1548. DOI: 10.1002/art.24209.
18. Елисеев М.С. Сердечно-сосудистые заболевания при подагре и уратснижающая терапия. Терапия. 2021;7(1):108–115. [Eliseev M.S. Cardiovascular diseases in gout and urate-lowering therapy. *Therapy*. 2021;7(1):108–115 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/therapy.2021.1.108-115.
19. Kaul S., Gupta M., Bandyopadhyay D. et al. Gout Pharmacotherapy in Cardiovascular Diseases: A Review of Utility and Outcomes. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21(5):499–512. DOI: 10.1007/s40256-020-00459-1.
20. Jutkowitz E., Choi H.K., Pizzi L.T., Kuntz K.M. Cost-effectiveness of allopurinol and febuxostat for the management of gout. *Ann Intern Med*. 2014;161(9):617–626. DOI: 10.7326/M14-0227.
21. Meltzer M., Pizzi L.T., Jutkowitz E. Payer decision-making with limited comparative and cost effectiveness data: the case of new pharmacological treatments for gout. *Evid Based Med*. 2012;17(4):105–108. DOI: 10.1136/ebmed-2011-100065.
22. Evidence reviews for treat-to-target management: Gout: diagnosis and management: Evidence review J. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE);2022.
23. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63. DOI: 10.1186/ar2978.
24. Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov 15;59(11):1540–1548. DOI: 10.1002/art.24209.
25. Becker M.A., Schumacher H.R. Jr., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2450–2461. DOI: 10.1056/NEJMoa050373.
26. Doherty M., Jansen T.L., Nuki G. et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1765–1770. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201687.
27. Neogi T., Jansen T., Dalbeth N. et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1789–1798. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208237.

Выходные данные:

1. Мазуров В.И., Башкинов Р.А., Гайдукова И.З., Фонтуренко А.Ю. Влияние бессимптомной гиперурикемии на коморбидные заболевания и возможности ее коррекции. РМЖ. 2021;7:24–30.
2. Цинзерлинг А.Ю., Мазуров В.И., Гайдукова И.З. и др. Бессимптомная гиперурикемия и рентгенологическое прогрессирование ревматоидного артрита. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(8):470-479. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-470-479.
3. Елисеев М.С., Чикина М.Н., Желябина О.В. Открытое 6-месячное исследование эффективности титрования дозы аллопуринола у пациентов с подагрой в рамках стратегии «лечение до цели». РМЖ. 2022;6:17-22.

**В публикации использованы иллюстрации
из стоковых фотобанков:**
www.shutterstock.com
www.depositphotos.com
www.photogenica.ru



ЕВРОПЕЙСКИЙ АЛЛОПУРИНОЛ С ПОКАЗАНИЕМ «ВСЕ ВИДЫ ГИПЕРУРИКЕМИИ»¹

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ ГИПЕРУРИКЕМИИ²

Пациенты с АГ²

ЦУ МК:
не выше **360**
мкмоль/л

Пациенты с АГ
и высоким ССР²

ЦУ МК:
не выше **300**
мкмоль/л



С инструкцией по медицинскому применению Милурит® и дополнительной информацией о проблеме гиперурикемии можно ознакомиться по ссылке:

ЦУ – целевые уровни; АГ – артериальная гипертензия; ССР – сердечно-сосудистый риск; МК – мочевая кислота.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милурит® (таблетки). Регистрационное удостоверение ЛП-№0000823-01-Р/01 от 14.10.2020. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению.

2. Чохова И.Е. и др. Исследования по назначению пациентам с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 14. – № 4. DOI: 10.28462/2075082X.2019.4.196686.

ООО «ЭГИС-РУС»

Россия, 121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д. 19, блок В, этаж 13

Телефон: +7 (495) 363-39-66; Факс: +7 (495) 789-66-31

E-mail: moscow@egis.ru, www: ru.egis.health

