

ПОДАГРА: ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ

А.А. Клименко^{1,2}, Н.А. Шостак¹, Д.А. Андрияшкина¹, А.А. Кондрашов¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 117049 Москва, Ленинский просп., 8

Контакты: Алеся Александровна Клименко aaklimenko@yandex.ru

Цель обзора – рассмотрение новых механизмов патогенеза подагры и возможностей влияния на патологический процесс. Подагра – хроническое заболевание суставов, которое вызвано отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесекреторными и/или генетическими факторами. За последние годы новые знания о диагностике, генетических особенностях подагры, патогенезе, сопутствующих заболеваниях и клинических данных позволили выявить новые стратегии для улучшения контроля заболевания и его обострений, а также профилактики коморбидных состояний. С открытием новых механизмов, касающихся вызванного кристаллами моноурата натрия воспаления, предложены новые способы лечения не только подагры, но и других системных заболеваний (включая почечные и сердечно-сосудистые) с применением ингибиторов ксантиноксидазы, в том числе фебуксостата. Весьма показателен случай колхицина, который недавно, с учетом значимых результатов лабораторных и клинических экспериментов, получил одобрение Федерального управления США по надзору за качеством продуктов питания и лекарственных средств для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, что открыло возможности комбинированного назначения фебуксостата и колхицина для лечения подагры, рецидивов приступов артрита и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: подагра, подагрический артрит, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, колхицин, ингибитор ксантиноксидазы, фебуксостат, аллопуринол

Для цитирования: Клименко А.А., Шостак Н.А., Андрияшкина Д.А., Кондрашов А.А. Подагра: возможности оптимизации лечения. Клиницист 2024;18(3):69–78.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-3-K723>

Gout: possibilities of treatment optimization

A.A. Klimenko^{1,2}, N.A. Shostak¹, D.A. Andriyashkina¹, A.A. Kondrashov¹

¹N.I. Pirogov National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Avenue, Moscow 117049, Russia

Contacts: Alesya Aleksandrovna Klimenko aaklimenko@yandex.ru

Aim. To consider new mechanisms of gout pathogenesis of and possibilities of influencing the pathological process. Gout is a chronic joint disease caused by the deposition of monosodium urate crystals in various tissues and subsequent inflammation in individuals with hyperuricemia, caused by exocrine and/or genetic factors.

In recent years, new knowledge about gout diagnostics, genetics, pathogenesis, comorbidities and various data indicate new strategies to improve control of the disease and its exacerbations, as well as to prevent comorbid conditions. The discovery of new mechanisms concerning sodium monourate crystal-induced inflammation, proposed new methods of treating not only gout, but also other systemic diseases, including renal and cardiovascular diseases using xanthine oxidase inhibitors, including febuxostat. The case of colchicine is very indicative, which recently, taking into account the significant results of laboratory and clinical experiments, received approval from the US Federal Food and Drug Administration for the Prevention of cardiovascular Diseases. This has provided opportunities for the combined

administration of febuxostat and colchicine to treat gout, recurrent arthritis attacks and reduce the risk of cardiovascular complications.

Keywords: gout, gouty arthritis, chronic kidney disease, diabetes mellitus, colchicine, xanthine oxidase inhibitor, febuxostat, allopurinol

For citation: Klimenko A.A., Shostak N.A., Andriyashkina D.A., Kondrashov A.A. Gout: possibilities of treatment optimization. Klinitsist = The Clinician 2024;18(3):69–78. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-3-K723>

Введение

Подагра — хроническое заболевание суставов, которое вызвано отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесекреторными и/или генетическими факторами. За последние годы новые знания о диагностике, генетических особенностях заболевания, патогенезе, сопутствующих заболеваниях и клинических данных позволили выявить новые стратегии для улучшения контроля заболевания и его обострений, а также для профилактики коморбидных состояний при подагре.

Несмотря на наличие клинических рекомендаций по ведению пациентов с подагрой, во многих странах контроль над течением данного заболевания не достигается. Как правило, не более 50 % пациентов с подагрой получают препараты, снижающие уровень МУН, и менее половины из них придерживаются лечения.

Подагра: эпидемиология, патогенез, диагностика

В настоящее время отмечается рост заболеваемости подагрой во всем мире. Показано, что распространенность подагры составляет от менее 1 % до 6,8 %, а заболеваемость — 0,58–2,89 на 1000 человеко-лет. Наибольшие показатели распространенности подагры зарегистрированы в Новой Зеландии, Австралии и США [1, 2]. Среди мужчин в возрасте 55–65 лет подагра диагностируется у 4–6 %. Соотношение мужчины/женщины составляет 7 : 1 в молодом возрасте и 3 : 1 в пожилом и старческом. Пик заболеваемости приходится у мужчин на возраст 40–50 лет, у женщин — на 60 лет и старше [3]. Рост заболеваемости подагрой наблюдается как в странах Ближнего Востока, так и в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, что стало основанием для Лиги ассоциаций ревматологов Азиатско-Тихоокеанского региона (Asia Pacific League of Associations for Rheumatology, APLAR) создать многонациональный регистр больных подагрой, проживающих в этих странах [4, 5].

Показано наличие множества факторов риска подагры, включая ожирение, диетические факторы и сопутствующие заболевания. Различают первичную подагру, которая обусловлена врожденными дефектами пуринового обмена — генетически детерминированными нарушениями в работе ферментов, и вторичную

подагру, возникающую при различных заболеваниях, связанных с повышенным распадом нуклеиновых кислот или пониженной экскрецией уратов почками (табл. 1).

К замедленному выведению мочевой кислоты (МК), ГУ и развитию острого подагрического артрита может приводить прием тиазидных и петлевых диуретиков, что наиболее часто наблюдается в клинической практике. Также развитию ГУ способствует длительный прием низких доз салицилатов (аспирин до 2 г/сут), леводопы, глюкокортикоидов. После трансплантации органов у больных в связи с применением циклосприна более чем в 80 % случаев развиваются ГУ и вторичная подагра.

Сообщается, что у подагры наряду с четко установленным повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронической болезни почек (ХБП) имеется связь и с другой сопутствующей патологией, включая эректильную дисфункцию, фибрилляцию предсердий, обструктивное апноэ сна, остеопороз и венозные тромбоэмболические осложнения.

Подагра — это заболевание, на развитие которого влияют как образ жизни, так и генетические факторы. Ранее были выявлены мутации в нескольких генах, кодирующих белки-переносчики МК в почках, в качестве основной причины этого заболевания. В последние годы описаны специфические генетические мутации в гене лактатдегидрогеназы D (гомозиготное носительство мутаций: *NM_153486.3:c.206C>T; rs1035398551; NM_153486.3:752C>T, p.(Thr251Met); NM_153486.3:c.1363dupG*), когда высокий уровень D-лактата в крови и/или моче вследствие этих мутаций повышал риск аутосомно-рецессивной ювенильной подагры, которую можно заподозрить при измерении указанного лабораторного параметра [6]. Также выявлена связь между обострениями подагры и экспрессией генов, регулирующих воспаление, — рецептора свободных жирных кислот 2 (*FFAR2*) и супрессора передачи сигналов цитокинов 3 (*SOCS3*) [7]. Показано, что повышенная экспрессия гена *FFAR2* связана с риском развития подагры и ее обострением, а *SOCS3* играет роль в уменьшении продолжительности приступа подагрического артрита.

Большой интерес представляют исследования генетических вариаций в области главного комплекса гистосовместимости 1-го класса (МНС-1) [8]. Оценка

Таблица 1. Причины развития вторичной гиперурикемии

Table 1. Causes of secondary hyperuricemia

Гиперпродукция уратов Urate overproduction	Пониженная экскреция мочевой кислоты Decreased uric acid excretion
• Лимфопролиферативные заболевания Lymphoproliferative diseases • Миелопролиферативные заболевания Myeloproliferative diseases • Злокачественные опухоли Malignant tumors • Эссенциальная полицитемия Essential polycythemia • Гемолитическая анемия Hemolytic anemia • Вторичная полицитемия у пациентов с врожденными «синими» пороками сердца и хроническими заболеваниями легких Secondary polycythemia in patients with congenital “blue” heart defects and with chronic lung diseases • Гипоксия тканей Tissue hypoxia • Тяжелое течение псориаза Severe psoriasis • Саркоидоз Sarcoidosis • Инфекционный мононуклеоз Infectious mononucleosis • Системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, системная склеродермия) Systemic connective tissue diseases (systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma) • Болезнь Педжета Paget’s disease • Рабдомиолиз Rhabdomyolysis • Тяжелая физическая нагрузка Heavy physical activity • Ожирение* • Гиперпаратиреоз* • Гиперпаратиреоз*	• Заболевания почек (хроническая болезнь почек, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, поликистоз почек, нефропатия беременных, анальгетическая нефропатия) Kidney disease (chronic kidney disease, chronic tubulointerstitial nephritis, polycystic kidney disease, nephropathy of pregnancy, analgesic nephropathy) • Прием некоторых лекарственных средств Taking certain medications • Гипотиреоз, гипертиреоз Hypothyroidism, hyperthyroidism • Гиперпаратиреоз Hyperparathyroidism • Артериальная гипертензия Arterial hypertension • Диабетический кетоацидоз Diabetic ketoacidosis • Обезвоживание Dehydration • Свинцовая нефропатия Lead nephropathy • Хроническая интоксикация бериллием Chronic beryllium intoxication • Ожирение* • Гиперпаратиреоз* • Гиперпаратиреоз*

*Заболевания с комбинированным механизмом развития гиперурикемии.

*Diseases with a combined mechanism of hyperuricemia.

ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) *rs4349859* и *rs116488202*, близких к региону MHC-1 у пациентов с подагрой, показали, что значимо больший уровень МК в сыворотке крови у больных подагрой по сравнению пациентами контрольной группы ($p < 0,01$) выявлен у носителей генотипа GA по сравнению

с генотипом GG варианта *rs4349859* и у носителей генотипа CT по сравнению с генотипом CC варианта *rs116488202*.

Некоторые генетические факторы, связанные, например, с ожирением, синдромом дефицита внимания и гиперактивности, могут совпадать с предрасположенностью к подагре, что указывает на сложную взаимосвязь между генетикой и образом жизни и подчеркивает важность комплексного подхода к лечению подагры [9].

Регуляция активации инфламмасы NLRP3 (цитозольный белок, NOD-подобный рецептор семейства NALP с пириновым доменом 3, криопирин), которая играет ключевую роль в развитии воспаления, вызванного кристаллами МУН, оставалась на протяжении последних лет предметом интереса [10–13]. Несколько факторов, таких как белок холодового шока (CIRP), аденозинтрифосфат (АТФ) и транзитный рецепторный потенциал катионного канала подсемейства V, член 4 (TRPV4), играют важную роль в активации инфламмасы NLRP3.

Необычной особенностью приступов подагры является то, что они развиваются зачастую поздно ночью и рано утром. Ночной характер приступов подагры давно известен и отражен в классическом описании подагры Т. Сиденгамом (T. Sydenham) в 1683 г.: «Жертва ложится спать и спит в добром здравии. Около 2 часов ночи... просыпается от сильной боли в большом пальце ноги; реже в пятке, лодыжке или подъеме» [14].

Современные эпидемиологические исследования также показали, что риск приступа подагры в 2,36 раза выше ранним утром (00:00–7:59), чем днем (8:00–15:59), и в 1,26 раза выше вечером (16:00–23:59), чем днем [15]. Эта временная зависимость восприимчивости к приступам подагры представляет большой интерес, так как известно, что активность инфламмасы NLRP3, синтез воспалительных цитокинов и миграция иммунных клеток находятся под контролем циркадных часов [16]. Исследования *in vitro* показали, что кристаллы МУН изменяют циркадные ритмы клеток, снижая уровень их компонентов, таких как BMAL1 (основной спирально-петлеобразный ARNT-подобный белок 1, играющий ключевую роль в генерации молекулярных циркадных ритмов, идентифицирован как ген-кандидат на предрасположенность к гипертонии, диабету и ожирению) и белка Rev-ERBa (reverse of ERBa, отвечает за включение и выключение способности клеток к синтезу жиров, аутофагию), что приводит к потере подавления активности инфламмасы NLRP3 [10].

Реакцию инфламмасы могут регулировать и эндогенные молекулы. Например, белок холодового шока (Cold-Inducible RNA-binding Protein, CIRP) может стимулировать нейтрофилы к выработке проинтерлейкина 1β, который впоследствии превращается в интерлейкин (IL) 1β посредством активации инфламмасы NLRP3 [11]. Синергетический эффект АТФ

и кристаллов МУН при активации NLRP3, опосредованный пуриновыми рецепторами P2X7, наблюдался в макрофагах пациентов с подагрой и в модели спонтанной подагры на крысах [12]. Интересно, что механически чувствительный канал TRPV4, экспрессируемый в макрофагах, активирует инфламмосомы NLRP3 в присутствии кристаллов МУН и ноцицепторов, экспрессирующих TRPV1 [13].

Активация инфламмосом — не единственный механизм, участвующий в развитии подагры. Полногеномный транскриптомический анализ с использованием неинфицированных макрофагов человека и мышей продемонстрировал, что кристаллы МУН вызывают воспалительно-метаболические изменения посредством передачи сигналов JNK (c-Jun N-terminal Kinase) независимо от инфламмосомы [17]. Макрофаги играют важную роль в разрешении воспаления, вызванного кристаллами МУН, очищая внеклеточные нейтрофильные ловушки без какого-либо значительного иммунологического ответа [18].

Моноурат натрия обладает и прямым провоспалительным эффектом, увеличивая экспрессию цитокинов и хемокинов в клетках эндотелия и гладкомышечных клетках. В реализации воспаления под действием МУН задействованы и такие сигнальные пути, как MAPK, NF-κB, TLR2 и TLR4. Кроме того, получены данные о снижении пролиферации и увеличении макрофагальной адгезии при воздействии МК на клетки эндотелия

in vitro за счет увеличения экспрессии молекул межклеточной адгезии 1-го типа и адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа.

Диагностика подагры

«Золотым стандартом» диагностики подагры являются оценка клинической картины заболевания и артроцентез с выявлением кристаллов МУН в синовиальной жидкости. Однако для подтверждения диагноза все чаще используются неинвазивные методы визуализации — ультразвукового исследования (УЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и рентгенографии, в том числе компьютерной томографии (КТ).

Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) и Европейская лига по борьбе с ревматизмом (European League Against Rheumatism, EULAR) совместно утвердили в 2015 г. классификационные критерии подагры, которые включают клинические, лабораторные и визуализирующие параметры (табл. 2) [19]. Сумма баллов (не менее 8) позволяет поставить достоверный диагноз этого заболевания.

Среди традиционных методов визуализации УЗИ принято за основное. При УЗИ костно-мышечной системы отложения кристаллов МУН проявляются в виде двойного контура кости (это выглядит как дополнительная светлая линия, идущая параллельно линии перехода субхондральной кости в хрящ), «снежной

Таблица 2. Классификационные критерии подагры (ACR/EULAR, 2015)

Table 2. Classification criteria for gout (ACR/EULAR, 2015)

Критерии Criteria	Категории Categories	Балл Score
Шаг 1. Входной Step 1: Input	По крайней мере 1 эпизод припухания, боли (или болезненности) в периферическом суставе или синовиальной сумке At least 1 episode of swelling, pain (or soreness) in a peripheral joint or synovial bag	—
Шаг 2. Достоверный (если применимо, то диагноз подагры устанавливается без применения ниже представленных критериев) Step 2: Reliable (if applicable, the diagnosis of gout is established without applying the criteria below)	Определение кристаллов моноурата натрия в пораженном суставе, синовиальной сумке (т. е. в синовиальной жидкости) или тофусе Determination of sodium monourate crystals in the affected joint, synovial pouch (i. e., synovial fluid), or tophus	—
Шаг 3. Клинические (использовать, если достоверный критерий не выявлен): Step 3: Clinical (use if no valid criterion is identified): <i>Локализация атаки</i> Attack localization	Голеностопный или средний отдел стопы (как вариант моно- или олигоартикулярного поражения без вовлечения I плюснефалангового сустава) Ankle or midfoot (as a variant of mono- or oligoarticular lesions without involvement of the I metatarsophalangeal joint) Вовлечение I плюснефалангового сустава (как вариант моно- или олигоартикулярного поражения) Involvement of the I metatarsophalangeal joint (as a variant of mono- or oligoarticular lesion)	1 2

Критерии Criteria	Категории Categories	Балл Score
Характеристика атаки: <i>Attack Characteristics:</i> эритема в области пораженного сустава; erythema in the area of the affected joint; пациент не выносит прикосновения или давления на пораженный сустав; the patient cannot tolerate touch or pressure on the affected joint; выраженное ограничение объема движений в суставе pronounced limitation of the range of motion in the joint	1 признак 1 sign 2 признака 2 signs 3 признака 3 signs	1 2 3
Временные характеристики атаки: <i>Temporal characteristics of the attack:</i> наличие не менее 2 характеристик (независимо от проводимой противовоспалительной терапии); presence of more 2 characteristics (regardless of ongoing anti-inflammatory therapy); максимальная боль менее 24 ч; maximum pain less than 24 h; обратное развитие симптомов (<14 дней); reversal of symptoms (<14 days); отсутствие симптомов между атаками absence of symptoms between attacks	Один типичный эпизод One typical episode Рецидивирующие типичные эпизоды Recurrent typical episodes	1 2
Подозрение на тофусы (подкожные узелки, расположенные в типичных местах — на ушных раковинах, в области суставов (например, локтевого), пальцев стоп, в сухожилиях) <i>Suspected tofus</i> (subcutaneous nodules located in typical places — ear lobes, joints, elbow joints, toes, tendons)	Присутствуют Present	4
Лабораторные: <i>Laboratory:</i> Уровень МК в сыворотке крови (в идеале МК должна быть определена до лечения или через 4 нед и более от начала атаки (то есть в межприступный период); если возможно, повторное определение уровня МК) <i>Serum UA levels</i> (ideally, UA should be determined before treatment or >4 weeks after the onset of the attack (i. e., interictal period); repeat UA levels if possible)	<4 мг/дл (<0,24 ммоль/л) <4 mg/dL (<0.24 mmol/L) 6–8 мг/дл (0,36–0,48 ммоль/л) 6–8 mg/dL (0.36–0.48 mmol/L) 8–10 мг/дл (0,48–0,60 ммоль/л) 8–10 mg/dL (0.48–0.60 mmol/L) ≥10 мг/дл (≥0,60 ммоль/л) ≥10 mg/dL (≥0.60 mmol/L)	—4 2 3 4
Анализ синовиальной жидкости пораженного сустава <i>Analysis of synovial fluid of the affected joint</i>	Кристаллы моноурата натрия не выявлены No sodium monourate crystals detected	—2
Визуализация: <i>Visualization:</i> выявление депозитов моноурата натрия при ультразвуковом исследовании (двойной контур) или КТ; detection of sodium monourate deposits on ultrasound (double contour) or CT scan; выявление при рентгенографии кистей и/или стоп по крайней мере 1 эрозии (симптом «пробойника») detection of at least 1 erosion on radiographs of the hands and/or feet (puncture hole symptom)	Присутствуют Present Присутствуют Present	4 4

Примечание. ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) — Американская коллегия ревматологов/Европейская лига по борьбе с ревматизмом, МК — мочевая кислота.

Note. ACR/EULAR — American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism, UA — uric acid.

бури» в околосуставных тканях, неоднородных скоплений в мягких тканях и иногда внутрисухожильных тофусов.

Визуализировать тофусы, расположенные как в мягких тканях, так и внутрикостно, позволяют такие до-

рогостоящие методы, как МРТ и КТ. Их применяют в сложных случаях, когда необходимо дифференцировать тофус от инфекционных процессов, отличить его от новообразования, а также для диагностики туннельных синдромов [19].

КТ — это неинформативный метод в диагностике острого подагрического артрита, так как не позволяет выявить синовит, теносиновит и остеоит. Но этот недостаток нивелируется ролью КТ при диагностике хронической подагры, поскольку она позволяет визуализировать эрозии лучше, чем МРТ или рентгенография. Специфичность КТ для оценки тофусов превышает таковую при УЗИ или МРТ.

Признаки подагрического артрита на МРТ представляют собой неспецифические признаки воспаления и выражаются в утолщении синовиальной оболочки, наличии синовита, эрозий и отека костного мозга. Тофусы дают однородную интенсивность сигнала в T1-взвешенном режиме (от низкого до промежуточного) и гетерогенную интенсивность сигнала в T2-взвешенном режиме (от низкого до промежуточного) в зависимости от степени его гидратации.

Роль МРТ в диагностике подагры лимитирована затратами и ограниченной доступностью. Однако проведение МРТ — это эффективный метод в диагностике тофусов со спинальной локализацией.

Лечение подагры и коморбидных состояний. Возможности оптимизации лечения

Цель лечения больного подагрой заключается в достижении клинического улучшения при остром и хроническом артрите, предотвращении рецидивов артрита и поражения внутренних органов, лечении коморбидной патологии, улучшении качества жизни пациента.

Хороший контроль подагры — это отсутствие хронического течения артрита, приступов острого артрита при интермиттирующем течении, что может быть достигнуто при доведении нормальной концентрации МК до уровня менее 360 мкмоль/л. Более низкий целевой сывороточный уровень МК (300 мкмоль/л, <5 мг/дл) рекомендован для более быстрого растворения кристаллов, вплоть до их полного растворения и излечения подагры у больных с тяжелой подагрой (при наличии тофусов, хронической артропатии, частых приступах).

Выбор медикаментозной терапии связан с конкретной ситуацией. Лечение принципиально зависит от клинической формы заболевания: условно, это пациенты с наличием ГУ, без приступов острого артрита в анамнезе, с приступами острого артрита, хроническим артритом и наличием тофусов. Необходимо помнить, что бессимптомная ГУ не приравнивается к подагре. В настоящее время ведутся споры о целесообразности снижения уровня МК при ГУ в отсутствии диагноза «подагра». По мнению экспертов Российского кардиологического общества (2019 г.), при бессимптомной ГУ (>360 мкмоль/л) и высоком сердечно-сосудистом риске показана уратснижающая терапия [20]. При лечении следует достигать целевых цифр МК менее 300 мкмоль/л. Очень важно соблюдать диету, корректировать образ жизни и лечить коморбидные заболевания.

За последние 2 года не опубликовано никаких международных рекомендаций и/или руководств по лечению подагры и/или ГУ, что, вероятно, связано с отсутствием новых одобренных препаратов по данному заболеванию. Но возрос интерес к рекомендуемым при подагре препаратам, в основном ориентированным на исследования, уточняющие их наилучшее применение при наличии сопутствующих заболеваний, в частности почечных и сердечно-сосудистых.

Среди препаратов для лечения острых приступов подагры нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в большинстве случаев противопоказаны, и их следует избегать при лечении пациентов с прогрессирующей ХБП [21]. Кроме того, НПВП следует с осторожностью назначать пожилым людям, особенно при приеме антикоагулянтов или антиагрегантов [22]. Растущее число исследований, посвященных колхицину, демонстрирует, что его переносимость выше, чем считалось ранее [23]. Несмотря на это, в клинической практике колхицин по-прежнему используется недостаточно. Основные опасения связаны с тем, что до 23 % препарата выводится почками и совместный прием с рядом лекарственных препаратов (статины, циклоспорин и макролидные антибиотики) приводит к увеличению концентрации колхицина в сыворотке крови и потенцирует его побочные эффекты. Не наблюдается никаких побочных эффектов при сочетании низких доз колхицина (0,5 мг/сут) с ГК (25 мг преднизолона в течение 4–5 дней) при остром приступе подагры, а также при применении 0,5 мг колхицина через день для профилактики приступов подагры [21]. Приверженность к приему колхицина усиливается благодаря растущей демонстрации плеiotропных эффектов этого препарата при различной патологии, о чем свидетельствует его недавнее одобрение для профилактики ССЗ Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) агентства Министерства здравоохранения и социальных служб США [24].

В соответствии с международными рекомендациями для пациентов при рецидивирующем течении подагры на фоне приема стандартной терапии показаны ингибиторы IL-1 (анакинра и канакинумаб), поскольку они доказали свою эффективность и безопасность как при обострении подагры, так и для профилактики ее приступов [3]. Типичным подтверждением целесообразности применения этих препаратов являются результаты лечения ими пациентов с трансплантированными органами, особенно почками, у которых очень высокий уровень сукцинил-КоА, несмотря на уратснижающую терапию [25].

Согласно российским клиническим рекомендациям основными показаниями для назначения уратснижающей терапии при подагре являются:

- рецидивы приступов артрита (2 и более приступов в год),

- хронический подагрический артрит,
- наличие тофусов при клиническом обследовании,
- рентгенологические признаки подагры,
- хотя бы 1 приступ подагры в сочетании с ХБП III–V стадии или мочекаменной болезнью,
- сывороточный уровень МК более 540 мкмоль/л.

В настоящее время с целью гипоурикемической (базисной) терапии подагры применяют 2 группы лекарственных препаратов: 1) ингибиторы ксантиноксидазы, снижающие синтез МК; 2) урикозурические препараты, способствующие повышению экскреции МК. Основными представителями 1-й группы являются аллопуринол и фебуксостат.

Аллопуринол – это структурный аналог гипоксантина, ингибирует фермент ксантиноксидазу, которая участвует в превращении гипоксантина в ксантин и ксантина в МК [26]. Аллопуринол может применяться как при сниженной, так и при повышенной экскреции МК с мочой, у больных с нефролитиазом, почечной недостаточностью. Нормализация уровня МК происходит не ранее, чем через 4–6 мес регулярного приема препарата. Важно, что при отмене аллопуринола уровень МК нарастает очень быстро – через 3–4 дня. В случае, если у пациента ХБП и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не менее 30 мл/мин/1,73 м², начинать прием аллопуринола следует с дозы не более 100 мг/сут, при СКФ не более 30 мл/мин/1,73 м² – с дозы 50 мг/сут. Побочные явления отмечаются примерно у 5–20 % пациентов, принимающих аллопуринол, причем отмена аллопуринола требуется почти половине из них. Необходимо помнить о лекарственном взаимодействии аллопуринола с ампициллином (часто появляется кожная сыпь), циклофосфамидом (супрессия костного мозга), азатиоприном (иммуносупрессия и цитолитический эффект, в связи с чем данная комбинация противопоказана), варфарином (усиление гипокоагуляции; требуется контроль международного нормализованного отношения крови и уровня печеночных ферментов).

Фебуксостат является селективным ингибитором ксантиноксидазы, метаболизируется в печени и почти не экскретируется почками в отличие от аллопуринола [27]. В Российской Федерации, как и в Европе, препарат зарегистрирован в дозах 80 и 120 мг. Если в течение месяца при приеме фебуксостата в дозе 80 мг/сут уровень МК в крови не снижается до целевых значений (<360 мкмоль/л), дозу увеличивают до 120 мг/сут. Показано, что прием фебуксостата чаще приводит к достижению целевого уровня МК и имеет более высокий профиль безопасности по сравнению с аллопуринолом. В исследованиях установлено, что лечение фебуксостатом не приводит к прогрессированию ХБП и он может назначаться при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м².

Ранее широко обсуждалась проблема потенциальных рисков для сердечно-сосудистой системы у больных, принимавших фебуксостат и аллопуринол, вошедших в ис-

следование CARES (Gout and Cardiovascular Morbidities) [28]. Однако более позднее мультицентровое рандомизированное исследование FAST показало, что у пациентов, принимавших фебуксостат, не было повышенного риска сердечно-сосудистой смерти и общей смертности по сравнению с пациентами, принимавшими аллопуринол [29–31].

Известно, что ГУ и подагра связаны с различными тяжелыми сопутствующими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые и почечные. Доказано, что высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) способствует воспалению, окислительному стрессу и дисфункции эндотелия, что, в свою очередь, может привести к атеросклеротическому поражению сосудов, ССЗ и ХБП [22]. Согласно недавно проведенным популяционным исследованиям в США и Швеции показано, что у пациентов с подагрой по сравнению с пациентами контрольной группы наиболее распространенной причиной смертности была не сердечно-сосудистая патология, а заболевания мочеполовой системы, в том числе нефрит (относительный риск (ОР) 1,91; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,69–2,15), ХБП (ОР 1,71; 95 % ДИ 1,65–1,76), острое почечное повреждение (ОР 1,54; 95 % ДИ 1,49–1,60) и мочекаменная болезнь (ОР 1,10; 95 % ДИ 0,79–1,53) [32]. Согласно другому масштабному исследованию, проведенному в США, у 25 % госпитализированных пациентов с подагрой диагностировались нарушения ритма сердца: фибрилляция предсердий – в 88 % случаев, другие аритмии (трепетание предсердий, нарушения проводимости, желудочковая тахикардия, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, дисфункция синоатриального узла и фибрилляция желудочков) – в 12 % [33].

В последние годы опубликовано несколько работ, посвященных связи подагры с неврологическими/нейропсихическими состояниями. Одни из них подтверждают снижение риска нейродегенеративных заболеваний (таких как деменция, болезнь Паркинсона) при подагре, однако связь между депрессией, тревожным расстройством и подагрой является предметом споров [34, 35].

Изучение коморбидности при подагре привело к необходимости изучения эффективности и безопасности уратснижающей терапии при сахарном диабете, ХБП, в том числе в терминальной стадии. Так, Н. Wen и соавт. изучили эффективность и безопасность применения фебуксостата в отношении функции почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ГУ и ХБП III стадии [36]. Всего в исследование были включены 42 пациента, которых разделили на 2 группы – основную и контрольную. Фебуксостат применялся только в основной группе. До начала лечения различий между 2 группами обнаружено не было. Через 4, 8, 12 и 24 нед после лечения уровни МК в крови, сывороточного креатинина, цистатина С, расчетной СКФ (pСКФ) в 2 группах значительно различались ($p < 0,05$). Авторы

пришли к выводу, что фебуксостат может снижать уровень МК и эффективно улучшать функцию почек у пациентов с ХБП III стадии, вызванной сахарным диабетом, при его хорошей переносимости. Дополнительным эффектом применения фебуксостата в этом исследовании было отмечено снижение уровней маркеров повреждения почечных канальцев — α 1-микроглобулина и β 2-микроглобулина в моче.

В 6-месячном открытом рандомизированном исследовании N. M. A. Mukri и соавт. оценена эффективность и безопасность фебуксостата у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ХБП III и IV стадий [37]. Авторы отметили, что в группе, получавшей фебуксостат, уровень рСКФ оставался стабильным в течение всего периода исследования по сравнению с контрольной группой, где наблюдалось значительное снижение рСКФ. Авторы пришли к выводу, что фебуксостат может сохранять СКФ у пациентов с диабетической нефропатией.

Ренопротективный эффект фебуксостата изучался К. Такака и соавт., которые провели 12-недельное проспективное, рандомизированное, открытое исследование в параллельных группах у пациентов с ГУ и ХБП III стадии [38]. Больные были рандомизированы для лечения фебуксостатом ($n = 21$) или продолжения традиционной терапии аллопурином ($n = 19$). Авторы показали, что лечение фебуксостатом приводит к значительно большему снижению уровня МК в сыворотке крови ($-2,2$ мг/дл) по сравнению с традиционной терапией ($-0,3$ мг/дл, $p < 0,001$). Уровень креатинина в сыворотке крови и рСКФ практически не менялись в период исследования в каждой группе. Однако лечение фебуксостатом в течение 12 нед привело к снижению уровня белка, связывающего жирные кислоты печеночного типа, альбумина и β 2-микроглобулина в моче, тогда как в контрольной группе уровни этих маркеров не изменились. Авторы сделали вывод, что фебуксостат снижает уровень МК в сыворотке крови более эффективно, чем традиционная терапия аллопурином, и может оказывать ренопротекторное действие у пациентов с ГУ и ХБП.

Исследование Y. Tsuruta и соавт. посвящено оценке влияния фебуксостата на эндотелиальную дисфункцию у 53 пациентов с ГУ, находящихся на гемодиализе [39]. Их случайным образом распределили на 2 группы: 1) пациентов, принимавших фебуксостат (10 мг в день) в течение 4 нед, и 2) контрольную. Результаты исследования продемонстрировали, что лечение фебуксостатом привело к значительному снижению уровня МК в сыворотке крови и значительному снижению уровня липопротеинов низкой плотности по сравнению с исходным, однако существенной разницы в уровне высокочувствительного СРБ или артериального давления не наблюдалось. Авторы заключили, что фебуксостат улучшает эндотелиальную дисфункцию и снижает уровень МК

в сыворотке крови и окислительный стресс у пациентов с ГУ, находящихся на гемодиализе.

В 2019 г. опубликован метаанализ по оценке эффективности фебуксостата при подагре, который охватил 11 исследований с участием 1317 пациентов [40]. Доза фебуксостата в исследованиях, включенных в метаанализ, варьировала от 10 до 80 мг/сут. В большинстве исследований пациентам контрольной группы назначали плацебо. Эффективность и безопасность фебуксостата с аллопурином сравнивались в 2 исследованиях, а с бензбромароном — в одном. Эффективность фебуксостата определяли путем измерения артериального давления, сывороточного креатинина, рСКФ, высокочувствительного СРБ. Безопасность терапии в основной и контрольной группах оценивалась на основе побочных эффектов, о которых сообщалось во время лечения и последующего наблюдения. S. Kim и соавт. проанализировали 4 исследования с участием 157 человек и оценили эффект фебуксостата в сравнении с аллопурином [41], отмечен возможный ренопротективный эффект фебуксостата. A. Pisano и соавт. сравнили 9 исследований с участием 695 участников с/без ХБП, оценили эффект аллопурина и фебуксостата [42]. Было показано, что ингибиторы ксантиноксидазы могут быть использованы для замедления прогрессирования ХБП, а фебуксостат кроме того обладает хорошим профилем переносимости [43]. Таким образом, метаанализ продемонстрировал превосходный эффект фебуксостата в снижении уровня МК по сравнению с пациентами контрольной группы. Не выявлено статистически значимой разницы в биомаркерах функции почек, включая СКФ и креатинин сыворотки, при сравнении пациентов, принимавших фебуксостат, с пациентами в контрольной группе. Однако после подгруппового анализа изменений СКФ в 3 исследованиях с пациентами с III и IV стадиями ХБП в группе фебуксостата наблюдался значимый ренопротекторный эффект в сравнении с контрольной группой (средневзвешенная разница 3,66; 95 % ДИ 0,76–6,55; I2: 15 %) [40].

К урикозурическим препаратам, которые препятствуют реабсорбции уратов в проксимальных канальцах и способствуют выведению уратов почками, относятся пробенецид и бензбромарон (недоступны в РФ). Доступность урикозурических препаратов в разных странах варьирует, что связано и с высокой стоимостью препаратов, и с их наличием в аптечной сети [3].

Препараты уриказы (пеглотиказа) в качестве монотерапии должны рассматриваться только у пациентов с тяжелой подагрой, у которых все другие формы терапии неэффективны или противопоказаны [3]. Уриколитики могут быть прописаны больным с лейкемией, лимфомой, солидными злокачественными образованиями, которые получают противоопухолевое лечение (химио- и лучевую терапию), приводящее к ГУ. Препараты этой группы в России не зарегистрированы.

Закключение

С открытием новых механизмов, касающихся вызванного кристаллами МУН воспаления, предложены новые способы лечения не только подагры, но и других системных заболеваний (включая почечные и сердечно-сосудистые), с применением ингибиторов ксантиноксидазы, в частности фебуксостата. Весьма показатель-

ным является случай колхицина, который с учетом значимых результатов лабораторных и клинических экспериментов получил недавно одобрение FDA для профилактики ССЗ, что открывает возможности комбинированного назначения фебуксостата и колхицина для лечения подагры, рецидивов приступов артрита и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dehlin M., Jacobsson L., Roddy E. Global epidemiology of gout: Prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16(7):380–90. DOI: 10.1038/s41584-020-0441-1
- Safiri S., Kolahi A.-A., Cross M. et al. Prevalence, incidence, and years lived with disability due to gout and its attributable risk factors for 195 countries and territories 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(11):1916–27. DOI: 10.1002/art.41404
- Подагра. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2018 г. Доступно по: <https://diseases.medelement.com/disease/подагра-рекомендации-рф/15096>
- Gout. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. 2018. (In Russ.). Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/подагра-рекомендации-рф/15096>
- Amiri F., Kolahi A.A., Nejadghaderi S.A. et al. The burden of gout and its attributable risk factors in the Middle East and North Africa Region, 1990 to 2019. *J Rheumatol* 2023;50(1):107–16. DOI: 10.3899/jrheum.220425
- Jatuworapruk K., De Vera R., Estrella A.M. et al. The APLAR Gout Registry: a multinational collaboration to better understand people with gout in the Asia-Pacific. *Int J Rheum Dis* 2023;26(8):1432–4. DOI: 10.1111/1756-185X.14765
- Bardin T., Ducrot Y.M., Nguyen Q. et al. Early-onset gout and rare deficient variants of the lactate dehydrogenase D gene. *Rheumatology (Oxford)* 2023;62(12):3978–83. DOI: 10.1093/rheumatology/kead118
- Orji O.C., López-Domínguez M.B., Sandoval-Plata G. et al. Upregulated expression of FFAR2 and SOC3 genes is associated with gout. *Rheumatology (Oxford)* 2023;62(1):977–83. DOI: 10.1093/rheumatology/keac360
- Fernández-Torres J., Zamudio-Cuevas Y., Martínez-Nava G.A. et al. Relationship between rs4349859 and rs116488202 polymorphisms close to MHC1 region and serum urate levels in patients with gout. *Mol Biol Rep* 2023;50(5):4367–74. DOI: 10.1007/s11033-023-08359-8
- Zhang L., Zhang W., Xiao C. et al. Using human genetics to understand the epidemiological association between obesity, serum urate and gout. *Rheumatology (Oxford)* 2023;62(10):3280–90. DOI: 10.1093/rheumatology/kead054
- Popov D., Jain L., Alhilali M. et al. Monosodium urate crystals alter the circadian clock in macrophages leading to loss of NLRP3 inflammasome repression: Implications for timing of the gout flare. *FASEB J* 2023;37(6):e22940. DOI: 10.1096/fj.202202035R
- Fujita Y., Yago T., Matsumoto H. et al. Cold-inducible RNA-binding protein (CIRP) potentiates uric acid-induced IL-1 β production. *Arthritis Res Ther* 2021;23(1):128. DOI: 10.1186/s13075-021-02508-9
- Li X., Wan A., Liu Y. et al. P2X7R mediates the synergistic effect of ATP and MSU crystals to induce acute gouty arthritis. *Oxid Med Cell Longev* 2023;2023:3317307. DOI: 10.1155/2023/3317307
- Lan Z., Chen L., Feng J. et al. Mechanosensitive TRPV4 is required for crystal-induced inflammation. *Ann Rheum Dis* 2021;80(12):1604–14. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220295
- Sydenham T. *Tractatus de podagra et hydrope*. Londini: Typis R.N. impensis Gualt. Kettilyb, 1683.
- Choi H.K., Niu J., Neogi T. et al. Nocturnal risk of gout attacks. *Arthritis Rheum* 2015;67(2):555–62. DOI: 10.1002/art.38917
- Wang S., Lin Y., Yuan X. et al. REV-ERB α integrates colon clock with experimental colitis through regulation of NF- κ B/NLRP3 axis. *Nat Commun* 2018;9(1):4246. DOI: 10.1038/s41467-018-06568-5
- Cobo I., Cheng A., Murillo-Saich J. et al. Monosodium urate crystals regulate a unique JNK-dependent macrophage metabolic and inflammatory response. *Cell Rep* 2022;38(10):110489. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110489
- Jeong J.H., Choi S.J., Ahn S.M. et al. Neutrophil extracellular trap clearance by synovial macrophages in gout. *Arthritis Res Ther* 2021;23(1):88. DOI: 10.1186/s13075-021-02472-4
- Neogi T., Jansen T.L., 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):1789–98. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208237
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: 2022. Системные гипертензии 2022;19(1):5–22. DOI: 10.38109/2075-082X-2022-1-5-22
- Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Kislyak O.A. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment: 2022. *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension* 2022; 19(1):5–22. (In Russ.). DOI: 10.38109/2075-082X-2022-1-5-22
- Kannuthurai V., Gaffo A. Management of patients with gout and kidney disease: a review of available therapies and common missteps. *Kidney360* 2023;4(9):e1332–40. DOI: 10.34067/kid.0000000000000221
- Punzi L., Scanu A., Galozzi P. et al. One year in review 2020: gout. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38(5):807–21. PMID: 33034561.
- Vrachatis D.A., Papathanasiou K.A., Giotaki S.G. et al. Repurposing colchicine's journey in view of drug-to-drug interactions. A review. *Toxicol Rep* 2021;8:1389–93. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.07.009
- U.S. FDA approves first anti-inflammatory drug for cardiovascular disease. Agepha Pharma US. June 20, 2023. Available at: <https://us.agephapharma.com/blog/2023/06/20/us-fda-approves-first-anti-inflammatory-drug-for-cardiovascular-disease/>
- Schlesinger N., Pillinger M.H., Simon L.S., Lipsky P.E. Interleukin-1 β inhibitors for the management of acute gout flares: a systematic literature review. *Arthritis Res Ther* 2023;25(1):128. DOI: 10.1186/s13075-023-03098-4
- Инструкция по применению препарата аллопуринол. Электр. ресурс: 2000–2024. Регистр лекарственных средств России. Доступно по: <https://www.rlsnet.ru/drugs/allopurinol-3952?ysclid=m1y4hvoo3g206410581>
- Instructions for use of the drug allopurinol. (In Russ.). Electronic resource: 2000–2024. The Register of Medicines of Russia. Available at: <https://www.rlsnet.ru/drugs/allopurinol-3952?ysclid=m1y4hvoo3g206410581>

27. Инструкция по применению препарата фебуксостат. Электр. ресурс: 2000–2024. Регистр лекарственных средств России. Доступно по: <https://www.rlsnet.ru/drugs/feboksostat-66731?ysclid=m1y4jmqyf3671691151>
Instructions for use of the drug febuxostat. (In Russ.). Electronic resource: 2000–2024. The Register of Medicines of Russia. Available at: <https://www.rlsnet.ru/drugs/feboksostat-66731?ysclid=m1y4jmqyf3671691151>
28. 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):1200–10. DOI: 10.1056/nejmoa1710895
29. Choi H.K., Neogi T., Stamp L.K. et al. Reassessing the cardiovascular safety of febuxostat: implications of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(5):721–4. DOI: 10.1002/art.41638
30. Mackenzie I.S., Ford J., Nuki G. et al. Longterm cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2020;396(10264):1745–57. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32234-0
31. Жилиев Е.В., Жилиев Е.Г., Клименко А.А. Проблема выбора уратснижающего препарата при подагре. *РМЖ* 2023;7:16–20. Доступно по: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Problema_vybora_uratsnighayuschego_preparata_pri_podagre/?ysclid=m3mv00rksu233324322
Zhilyaev E.V., Zhilyaev E.G., Klimenko A.A. The problem of choosing a urate-lowering drug for gout. *Russkij medicinskij zhurnal = Russian Medical Journal* 2023;7:16–20. (In Russ.). Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Problema_vybora_uratsnighayuschego_preparata_pri_podagre/?ysclid=m3mv00rksu233324322
32. Helget L.N., England B.R., Roul P. et al. Cause-specific mortality in patients with gout in the US Veterans Health Administration: a matched cohort study. *Arthritis Care Res* 2023;75(4):808–16. DOI: 10.1002/acr.24881
33. Mhanna M., Jabri A., Omar Y.A. et al. The burden of cardiac arrhythmias in gout: a national representative database study. *Curr Probl Cardiol* 2023;48(1):101437. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101437
34. Kim J.H., Yim D., Choi I.A. et al. Impact of clinical association between gout and dementia: a nationwide populationbased cohort study in Korea. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2023;75(5):1088–94. DOI: 10.1002/acr.24959
35. Howren A., Sayre E.C., Choi H.K. et al. Onset of depression and anxiety among patients with gout after diagnosis: a population-based incident cohort study. *BMC Rheumatol* 2022;6(1):56. DOI: 10.1186/s41927-022-00288-6
36. Wen H., Yongling Z., Shuying Z. et al. Effect of febuxostat on renal function in patients from South China with CKD3 diabetic nephropathy. *J Bras Nefrol* 2020;42(4):393–9. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0091
37. Mukri M.N.A., Kong W.Y., Mustafar R. et al. Role of febuxostat in retarding progression of diabetic kidney disease with asymptomatic hyperuricemia: a 6-months open-label, randomized controlled trial. *EXCLI J* 2018;17:563–75. DOI: 10.17179/excli2018-1256
38. Tanaka K., Nakayama M., Kanno M. et al. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial. *Clin Exp Nephrol* 2015;19(6):1044–53. DOI: 10.1007/s10157-015-1095-1
39. Tsuruta Y., Kikuchi K., Tsuruta Y. et al. Febuxostat improves endothelial function in hemodialysis patients with hyperuricemia: a randomized controlled study. *Hemodial Int* 2015;19:514–20. DOI: 10.1111/hdi.12313
40. Lin T.C., Hung L.Y., Chen Y.C. et al. Effects of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(29):e16311. DOI: 10.1097/MD.00000000000016311
41. Kim S., Kim H.J., Ahn H.S. et al. Renoprotective effects of febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Res Clin Pract* 2017;36(3):274–81. DOI: 10.23876/j.krcp.2017.36.3.274
42. Pisano A., Cernaro V., Gembillo G. et al. Xanthine oxidase inhibitors for improving renal function in chronic kidney disease patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2017;18(11):2283. DOI: 10.3390/ijms18112283
43. Garcia-Valladares I., Khan T., Espinoza L.R. Efficacy and safety of febuxostat in patients with hyperuricemia and Gout. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2011;3(5):245–53. DOI: 10.1177/1759720X11416405

Вклад авторов

А.А. Клименко: дизайн статьи, написание текста;
Н.А. Шостак: редактирование статьи, утверждение финального варианта статьи;
Д.А. Андрияшкина: анализ литературы для статьи;
А.А. Кондрашов: поиск и анализ литературы для статьи.

Authors' contributions

A.A. Klimenko: article design, text writing;
N.A. Shostak: editing of the article, approval of the final version of the article;
D.A. Andriyashkina: literature analysis for the article;
A.A. Kondrashov: literature search and analysis for the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
Н.А. Шостак / N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>
Д.А. Андрияшкина / D.A. Andriyashkina: <https://orcid.org/000-0001-8266-6022>
А.А. Кондрашов / A.A. Kondrashov: <https://orcid.org/000-0001-9152-3234>

Конфликт интересов. А.А. Клименко является заместителем главного редактора журнала «Клиницист» с 2023 г., но не имеет отношения к решению о публикации статьи. Данная статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of interest. A.A. Klimenko has been the deputy editor-in-chief of the journal “The Clinician” since 2023, but is not related to the decision to publish the article. This article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Статья поступила: 08.10.2024. **Принята к публикации:** 14.11.2024. **Опубликована онлайн:** 29.11.2024.

Article submitted: 08.10.2024. **Accepted for publication:** 14.11.2024. **Published online:** 29.11.2024.