

## СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ

<sup>1</sup>Нехайчик Т.А., <sup>2</sup>Сивуда Д.И., <sup>1</sup>Лагойкин Я.И., <sup>2</sup>Пупкевич В.А.,

<sup>1</sup>Военно-медицинский институт в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»,

г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Государственное учреждение «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь»,

г. Минск, Республика Беларусь

**Актуальность.** Подагра является одним из древнейших заболеваний человечества, которое не утратило своей клинической и социальной значимости и на сегодняшний день. Более того, отмечается тенденция к росту распространенности подагры у взрослого населения во всем мире от <1 до 6,8% (Dehlin M et al, 2020), а ожидаемое увеличение смертности к 2060, по данным ВОЗ, достигнет 55%.

Подагра считается потенциально хорошо контролируемым заболеванием, однако опубликованный в 2021 году метаанализ Son CN, Stewart S et al. продемонстрировал, что уратснижающую терапию получают около 50% всех пациентов с подагрой. Только половина из них принимает терапию постоянно и лишь треть из них достигают целевого уровня уратов в сыворотке крови. Таким образом, адекватно лечатся только около 8% пациентов с этой патологией.

Такие неудовлетворительные результаты лечения традиционно связывают с низкой приверженностью пациентов к постоянному приему уратснижающих препаратов, в том числе вследствие побочных эффектов. Свой вклад вносят низкая осведомленность врачей и определенные пробелы и противоречия в научных знаниях.

Развитие новых фармакологических направлений и совершенствование «старых» является потенциальным механизмом улучшения прогноза пациентов с нарушением пуринового обмена.

**Цель.** Изучить современные направления терапии подагры с позиций эволюции пуринового обмена и микрокристаллического воспаления.

**Материалы и методы.** Для поиска информации по заданной теме были использованы медицинские поисковые интернет-системы Medline, PubMed, Google Scholar, Cyberleninka за период 2013 – 2023 годы. По ключевым фразам «история подагры», «пуриновый обмен человека и животных», «инфламассомное воспаление при подагре», «перспективы лечения подагры». были отобраны и проанализированы 24 статьи.

**Результаты.** Первые документальные свидетельства о подагре восходят к временам Древнего Египта и датируются 2600 годом до н. э. Гиппократ один из первых дал клиническое описание подагры, отметив ее связь с переизбытком, наследственностью, сезонный характер обострений. В конце XVII века английский врач-клиницист Томас Сиденгам классифицировал подагру как

отдельную болезнь и описал классическую клиническую картину острого приступа подагрического артрита. Расшифровка микрокристаллической этиологии подагры растянулась почти на 4 столетия. Только в 1961 году была определена роль кристаллов урата в подагрическом воспалении (*Гуляев С.В. и др., 2022*).

Еще более древнюю историю, чем сама подагра, имеет колхицин – один из противовоспалительных препаратов, который входит в современные схемы терапии этой болезни. Колхицин впервые упоминается в египетском папирусе Ebres, датированном 1550 годом до н.э. По легенде, его противовоспалительный эффект был открыт случайно у пациентов с подагрой, которым колхицин давали как слабительное средство.

Исторические факты свидетельствуют, что подагрой болели многие выдающиеся личности, что связывают с активирующим действием мочевой кислоты (МК) на головной мозг, схожим с действием кофеина и теобромина, которые способны подавлять активность фосфодиэстеразы, вследствие чего происходит накопление циклического аденозинмонофосфата – универсального активатора множества внутриклеточных процессов (*Кляритская ИЛ и др., 2018*). С стимулирующим влиянием МК связывают и общий процесс эволюции человекообразных обезьян в человека., у которых, как и у некоторых птиц и рептилий, в процессе эволюции пуринового обмена был утрачен фермент уриказы, который катализирует превращение нерастворимой МК в водорастворимый алантоин.

Исследователи считают что данный эволюционный регресс уриказы помог нашим предкам приспособиться к изменению климата и эффективнее накапливать жиры из основного источника питания – фруктов, а также компенсировать исчезновение метболического синтеза витамина С и поддерживать АД в условиях ограничения потребления соли, что косвенно подтверждается тем, что строгая бессолевая диета сегодня считается фактором риска подагры (*Чазова И.Е. и др., 2019*).

Это определило одно из направлений терапии подагры – создание химерных форм уриказы животных – препараты пеглотиказа, расбуриказа, пекогреказа. Применение этих препаратов одобрено лишь в некоторых странах для резистентных случаев подагры, что обусловлено высокой стоимостью, рисками посттрансфузионных осложнений и их уязвимостью к нейтрализующим антителам. Перспективным является применение препаратов уриказы совместно с цитостатиками, что подтверждено в европейских исследованиях (*EULAR, 2023*).

Из препаратов первой линии урикостатической терапии к аллопуринолу и фебуксостату добавился селективный непуриновый ингибитор топироксостат, который доступен пока только в Японии (*Елисеев М.Е., 2017*). Препарат предварительно продемонстрировал преимущества при поражении почек, в т.ч. при диабетической нефропатии и у пациентов, находящихся на гемодиализе. Исследования альтернативных способов снижения синтеза пуринов, таких как

ингибирование пуриновой нуклеозидфосфорилазы улодезином, в настоящее время «заморожены» (*Sivera F, Andres M et al., 2022*).

С учетом того, что гиперурикемия при подагре связана в большей степени с недостаточной экскрецией, чем с избыточной продукцией МК, активно разрабатываются новые препараты (лезинурад, веринурад, архалофенат дотинурад), воздействующие преимущественно на различные транспортеры уратов (URAT1 и GLUT9 – реабсорбция, ABCG2 – экскреция), а также препараты с двойным действием – урикоостатическим и урикозурическим (*Sivera F, Andres M et al., 2022*).

Кроме почечной экскреции, в выведении из организма МК важную роль играет кишечник (*Елисеев МС и др., 2022*). Микробиота кишечника непосредственно участвует в метаболизме пуринов и МК. При этом механизмы, лежащие в основе связи между метаболизмом пуринов, клиническими проявлениями подагры и кишечным микробиомом, сложны и пока детально не изучены. Установлено, что для микробиоты пациентов с подагрой характерны дисбиотические изменения аутоиммунного типа. Использование пре-, пробиотиков в сочетании с противовоспалительной терапией, предупреждение развития дисбиозов могут рассматриваться как дополнительные меры по предупреждению развития и улучшению клинического течения подагры.

Основа воспаления при подагре – индукция кристаллами моноурата натрия инфламмосомного воспаления с выделением различных противовоспалительных медиаторов (*Гаранин АА и др., 2022*). Кроме того, важную роль играет активный синтез ИЛ1 бета. В купировании острого подагрического воспаления нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды сохраняют свои позиции. Однако проблемой являются побочные эффекты и осложнения такого лечения. Сегодня рекомендуется шире использовать потенциал колхицина, в том числе для длительной профилактической терапии в качестве альтернативы традиционным противовоспалительным средствам.

Мощным противовоспалительным действием обладают ингибиторы ИЛ1 бета, однако их применение ограничено высокой ценой и риском инфекционных осложнений. В качестве перспективного рассматриваются эффекты однократной инъекции канакинумаба для профилактики обострений на фоне инициации уратснижающей терапии (*Sivera F, Andres M et al., 2022*).

Дополнительный резерв успешной терапии пациентов с подагрой, особенно с коморбидной патологией, связан с четкими представлениями врача о положительном и отрицательном влиянии различных лекарственных препаратов на пуриновый обмен, список которых постоянно расширяется. Так, использование ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2 типа рассматриваются сегодня как возможная альтернатива мочегонной терапии пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью и подагрой.

**Выводы.** Таким образом, современные подходы к терапии подагры основаны на глубоком понимании всех этапов пуринового обмена, его эволюции с эпохи древности, накопленном клиническом опыте и знаниях об особенностях микрокристаллического воспаления.

Сегодня в активной разработке насчитывается около 15 препаратов с различными механизмами действия, которые в ближайшее 10-летие могут войти в широкую клиническую практику.

Использование плеiotропных эффектов отдельных препаратов, воздействие на микробиоту кишечника в сочетании с традиционной терапией, позволит улучшить результаты лечения и прогноз пациентов с подагрой.