

На правах рукописи

Чикина Мария Николаевна

**РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ АЛГОРИТМА УРАТСНИЖАЮЩЕЙ
И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ**

3.1.27. Ревматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой».

Научный руководитель:

Елисеев Максим Сергеевич, кандидат медицинских наук

Официальные оппоненты:

Цурко Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава РФ.

Кушнарченко Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 23 июня 2023 года в 12 часов на заседании диссертационного совета 24.1.182.01, созданного на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» и на сайте www.rheumatolog.ru.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Дыдыкина Ирина Степановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Подагра является наиболее часто встречающимся воспалительным артритом у взрослых (Kuo C. F., 2015), распространенность которого продолжает увеличиваться в течение последних десятилетий (Pisaniello H. L., 2018; Richette P., 2020).

Основной целью лечения подагры является достижение и длительное удержание целевого уровня мочевой кислоты (МК) путем назначения уратснижающих препаратов. Уратснижающая терапия в Российской Федерации (РФ) должна проводиться в соответствии с национальными рекомендациями (Насонов Е. Л., 2017), разработанными Ассоциацией ревматологов России (АРР), согласно которым препаратом первой линии терапии является аллопуринол, а в случае его неэффективности и/или развития неблагоприятных реакций (НР), используется фебуксостат.

Оба препарата обладают хорошим доказанным уратснижающим эффектом, превышающим по эффективности плацебо, но сведений о возможности практической реализации алгоритма последовательного назначения максимально допустимых доз двух уратснижающих средств строго в соответствии с существующими федеральными и международными рекомендациями по ведению пациентов с подагрой, отсутствуют. Доступные данные об эффективности и безопасности уратснижающих препаратов ограничиваются либо результатами сравнительных, либо ретроспективных исследований. Недостаточно хорошо изучены возможности предикторной оценки ответа на отдельные уратснижающие препараты, исходя из потенциальных возможностей персонализированного подхода к подбору терапии, в том числе, генетического, учитывая, что большинство работ, где анализировалось влияние различных аллелей гена ABCG2 на эффективность аллопуринола, были ретроспективными и дозы препарата не титровались до максимальных.

Известно, также, что приём любых, снижающих сывороточный уровень МК средств, независимо от их механизма действия (аллопуринол, фебуксостат, пегуриказ, бензобромарон), отождествляется с нарастанием частоты приступов артрита в первые месяцы такой терапии (Sarawate C. A., 2006; Borstad G. C., 2004). Наиболее перспективным методом снижения риска обострения артрита у больных с подагрой является назначение совместно с уратснижающими средствами длительного курса профилактической противовоспалительной терапии. С этой целью используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин или глюкокортикоиды (ГК).

Наиболее полно исследованным препаратом в отношении способности уменьшать вероятность приступов артрита при инициации уратснижающей терапии является колхицин, есть немногочисленные данные об эффективности, сопоставимой с колхицином, для НПВП и применении с этой целью ГК. В рамках исследования III фазы и последующих постмаркетинговых работах было показано, что вероятность приступа артрита при длительном наблюдении сокращается и при назначении подкожных инъекций ингибитора интерлейкина-1 (ИЛ-1) канакинумаба (Schlesinger N., 2012). Все перечисленные группы препаратов приводят к достоверному снижению частоты приступов артрита, однако выбор конкретного лекарственного средства и возможность длительного применения в клинической практике при строгом соблюдении ограничений к их назначению (наличии сердечно-сосудистых заболеваний, почечной недостаточности, нарушений углеводного обмена, неконтролируемой артериальной гипертензии [АГ] и т. д.) предполагает необходимость использования простых алгоритмов, по аналогии с назначением уратснижающих препаратов.

В имеющихся единичных проспективных работах, в которых сравнивали эффективность отдельных препаратов, назначаемых для профилактики приступов, выбор конкретного осуществлялся врачом на своё усмотрение, без каких-либо конкретных критериев выбора и лимитаций, и исследовались, максимум, два препарата (Wortmann R. L., 2010). В нескольких работах анализ эффективности такой терапии был оценен ретроспективно, а строгое титрование доз уратснижающих препаратов не проводилось, что также снижает достоверность полученных результатов (Yu J., 2018).

Таким образом, аспекты практической реализации конкретных схем уратснижающей и профилактической терапии не изучены, мнение о жизнеспособности как национальных, так и международных рекомендаций основано либо на работах, проводивших ретроспективный анализ, либо на данных клинических исследований, недостатками которых являлась высокая частота самостоятельной отмены пациентами уратснижающих препаратов, отсутствие строго контроля за назначением профилактической противовоспалительной терапии, нередко чрезмерно строгие критерии включения, отдаляющие полученные результаты от реальности, игнорирование назначения высоких, а порой даже средних доз аллопуринола.

Цель исследования – разработать и апробировать алгоритм уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии в рамках проспективного одноцентрового исследования.

Задачи исследования

1. Оценить частоту достижения и удержания на протяжении 3–6 месяцев целевого сывороточного уровня МК при последовательном назначении ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол и фебуксостат) в максимально допустимых дозах.

2. Изучить взаимосвязь полиморфизма 421C>A гена ABCG2 (rs2231142) с вероятностью достижения целевого уровня МК при приеме различных доз аллопуринола.

3. Оценить возможность назначения профилактической противовоспалительной терапии пациентам с подагрой при инициации уратснижающей терапии.

4. Сравнить эффективность и безопасность профилактического применения различных лекарственных препаратов (НПВП, колхицин, ГК) при инициации уратснижающей терапии через 3 и 6 месяцев их применения.

5. Оценить влияние уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии на качество жизни пациентов с подагрой (SF-36) по результатам 6-месячного проспективного наблюдения.

Научная новизна исследования

Впервые разработан, апробирован и внедрен алгоритм комбинированного применения (уратснижающей и профилактической противовоспалительной) терапии у пациентов с подагрой.

Впервые в мире выполнено сравнение эффективности и безопасности трёх групп различных противовоспалительных препаратов (НПВП, колхицин, ГК), назначаемых для профилактики приступов артрита у пациентов с подагрой при инициации уратснижающей терапии.

Впервые в Российской Федерации изучена роль полиморфизма 421C>A гена ABCG2 (rs2231142) в прогнозировании эффективности аллопуринола.

Теоретическая и практическая значимость работы. Предложены рекомендации для внедрения в реальную клиническую практику алгоритма уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии для лечения больных с подагрой в Российской Федерации, основанном на комбинированном назначении ингибиторов ксантиноксидазы в дозах, необходимых для достижения целевого уровня МК сыворотки, и различных противовоспалительных препаратов.

Положения, выносимые на защиту

1. Последовательное применение ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринола и фебуксостата) приводит к стойкому снижению МК сыворотки, достаточному для поддержания целевого уровня МК у большинства пациентов с подагрой.

2. Полиморфизм 421C>A гена ABCG2 (rs2231142) не оказывает существенного влияния на вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки при терапии аллопуринолом и его определение в рутинной клинической практике нецелесообразно.

3. Назначение профилактической противовоспалительной терапии при инициации уратснижающей терапии приводит к достоверному снижению частоты приступов артрита, их длительности и интенсивности боли в случае возникновения.

4. Длительное использование НПВП и колхицина более эффективно в отношении снижения частоты приступов артрита, чем ГК. Колхицин, НПВП и ГК одинаково снижают интенсивность боли в случае развития приступов артрита, однако НПВП более действенные для уменьшения их длительности.

5. Использование комбинированной уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии приводит к достоверному улучшению показателей качества жизни, особенно при достижении целевого уровня МК сыворотки.

Степень достоверности и апробация работы. Основные материалы представленной диссертации были представлены: на Всероссийском ревматологическом форуме молодых ученых «Междисциплинарный подход к аутоиммунным заболеваниям» (Московская область, 2019 г.), на XVII Всероссийской школе ревматологов им. В. А. Насоновой «Секреты ревматологии в практике терапевта» (Москва, 2019 г.), на Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с международным участием «Современная ревматология – эволюция взглядов: pro et contra» (Москва, 2019 г.), на XIX Всероссийской Школе ревматологов им. академика В. А. Насоновой с международным участием «Ревматология – характер системный» (Москва, 2020 г.), на Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2020 г.). Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой 29 июня 2021 г.

Внедрение результатов исследования. Основные полученные результаты работы внедрены и используются в клинике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт

ревматологии имени В. А. Насоновой». Также, материалы диссертации используются при чтении лекций и при проведении практических занятий для врачей и ординаторов.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 7 оригинальных статей, один литературный обзор в изданиях, рекомендованных для опубликования результатов диссертационного исследования ВАК при Минобрнауки России, одна глава в иностранном издании, 8 тезисов в сборниках конференций.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 108 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением клинической характеристики пациентов, используемых методов исследования, собственных результатов исследования, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 15 отечественных и 117 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 22 таблицами, 13 рисунками, 1 клиническим примером и 2 приложениями.

Конкретное участие автора в получении научных результатов. Автором проведен анализ литературных данных, как отечественных, так и зарубежных, посвященных исследуемой проблеме. Диссертант принимал участие в разработке тематических карт. В соответствии с поставленными задачами автором была создана электронная база данных, в которую были внесены данные всех пациентов. Автор выполнял проспективное наблюдение и обследование пациентов. Автору принадлежит приоритетное право разработки и апробации алгоритма комбинированного применения (уратснижающей и профилактической) терапии у пациентов с подагрой. На основе проведенного анализа сформулированы научные положения и выводы, которые были сопоставлены с данными других исследований, доложены и опубликованы в виде статей в научных журналах и обсуждены в соответствующем разделе диссертации. Предложены рекомендации для практического применения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Данная диссертационная работа выполнена в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой по специальности – ревматология.

В исследование было включено 155 больных подагрой. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями заболевания ACR/EULAR (2015).

Критерии включения:

- установленный диагноз подагры (критерии ACR/EULAR 2015);
- возраст старше 18 лет;
- сывороточный уровень мочевой кислоты > 360 мкмоль/л;
- неиспользование уратснижающей терапии ранее;

- наличие не менее одного приступа подагрического артрита за последний год;
- подписанная форма информированного согласия.

Критерии невключения:

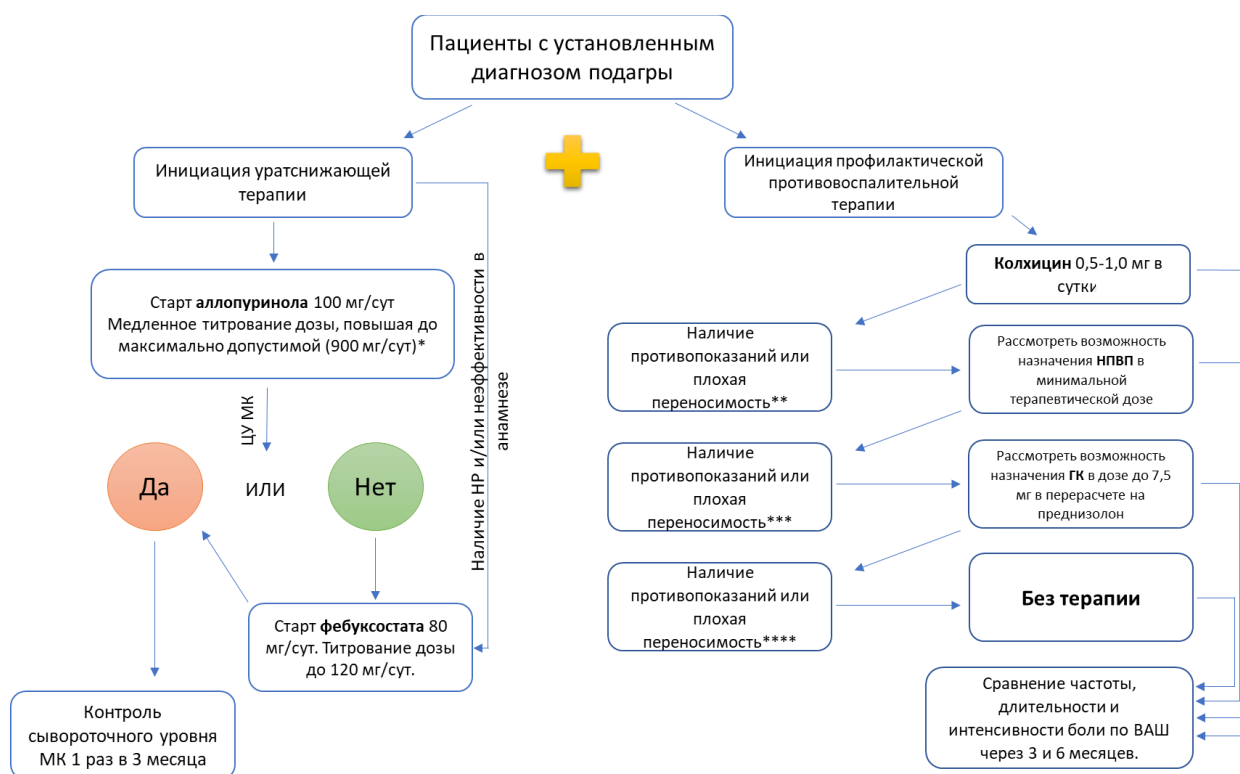
- наличие любых других ревматических заболеваний, характеризующихся воспалительным артритом, включая системные заболевания соединительной ткани, спондилоартриты, другие микрокристаллические артриты;
- наличие соматических или психических заболеваний, препятствующих выполнению процедур исследования;
- расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) < 30 мл/мин/1,73м²;
- наличие противопоказаний к приему аллопуринола, перечисленных в инструкции по медицинскому применению, включая аллергические реакции и реакции гиперчувствительности, а также анамнестические данные о наличии нежелательных явлениях и/или неэффективности предшествующего приёма аллопуринола по мнению врача и/или пациента;
- 2-кратное превышение верхней границы нормативного показателя уровней трансаминаз (АЛТ и АСТ) крови, печёночная недостаточность;
- злокачественные новообразования в анамнезе в течение предшествующих 5 лет;
- прием аллопуринола на момент включения в исследование;
- потребность в назначении терапии любым другим препаратом, снижающим уровень МК, помимо аллопуринола или фебуксостата;
- отказ от приема уратснижающей терапии.

Период наблюдения за каждым пациентом составлял не менее 6 месяцев (26 недель) непрерывного применения комбинированной уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии.

Аллопуринол назначался при инициации терапии в дозе 100 мг/сут, каждые 2–3 недели доза увеличивалась на 100 мг/сут до достижения целевого уровня МК (максимально – до 900 мг/сут), а у пациентов с pСКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73м² – до 300 мг/сут. При недостаточной эффективности аллопуринола, развитии НР препарат был заменен на фебуксостат в начальной дозе 80 мг/сут, с увеличением через 2–3 недели до 120 мг/сут при необходимости (недостижении целевого уровня МК). Целевой уровень МК составлял менее 360 мкмоль/л, у пациентов с тяжелой подагрой – менее 300 мкмоль/л.

В качестве профилактики приступов артрита препаратом выбора являлся колхицин 0,5 мг/сут, в случае наличия противопоказаний и/или плохой переноси-

мости – НПВП (выбор конкретного препарата осуществлялся непосредственно лечащим врачом) в минимальной эффективной противовоспалительной дозе, при непереносимости или наличии противопоказаний к НПВП – ГК (преднизолон 7,5 мг/сут). Пациенты, имеющие противопоказания к назначению всех противовоспалительных препаратов вошли в группу контроля (Рисунок 1).



Примечание – * – при СКФ < 60 мл/мин/1,73м² максимальная доза аллопуринола 300 мг/сут.; ** – гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность, выраженное угнетение костномозгового кроветворения, прием следующих препаратов: верапамил, амиодарон, кетоконазол; *** – язвенный анамнез, прием препаратов, влияющих на свертываемость крови (например, аспирин), некорригированная артериальная гипертензия, ХСН ≥ III ст. по NYHA, ИБС (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, безболевая ишемия миокарда, ишемическая кардиомиопатия), операции на сердце (АКШ, эндоваскулярное стентирование [и др.]), ишемический инсульт; транзиторная ишемическая атака; скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73м²; **** – некорригированная артериальная гипертензия, ХСН ≥ III ст. по NYHA, ИБС (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, безболевая ишемия миокарда, ишемическая кардиомиопатия), операции на сердце (АКШ, эндоваскулярное стентирование [и др.]), ишемический инсульт; транзиторная ишемическая атака, болезнь Иценко–Кушинга, сахарный диабет, остеопороз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сифилис, туберкулез

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Противопоказаниями к назначению колхицина являлись: гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность (рСКФ < 50 мл/мин/1,73м²), выраженное угнетение костномозгового кроветворения, прием следующих препаратов: верапамил, амиодарон, кетоконазол.

НПВП назначались строго в соответствии с рекомендациями АРР по применению нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях. Противопоказаниями к назначению НПВП являлись: язвенный анамнез, прием препаратов, влияющих на свертываемость крови (например, аспирин, любых других антиагрегантов и/или антикоагулянтов), некорригированная АГ, ХСН \geq III ст. по NYHA, ИБС (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, безболевая ишемия миокарда, ишемическая кардиомиопатия), операции на сердце (АКШ, эндоваскулярное стентирование и др.), ишемический инсульт; транзиторная ишемическая атака; рСКФ $<$ 60 мл/мин/1,73м². За минимальную (пороговую) дозу препарата принималась доза препарата, при которой начинает проявляться терапевтический (лечебный) эффект.

Противопоказаниями к назначению ГК являлись: некорригированная АГ, ХСН \geq III ст. по NYHA, ИБС (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, безболевая ишемия миокарда, ишемическая кардиомиопатия), операции на сердце (АКШ, эндоваскулярное стентирование и др.), ишемический инсульт; транзиторная ишемическая атака, болезнь Иценко – Кушинга, сахарный диабет, остеопороз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сифилис, туберкулез. Схематически дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

Общая характеристика больных. Большинство пациентов мужского пола (91,6%), возраст – от 25 до 73 лет ($51,2 \pm 10,8$ г), общая длительность заболевания – от 1 месяцев до 35 лет ($10,6 [5,5; 15,9]$ г), количество вовлеченных в заболевание суставов за все время заболевания – от 1 до 36 суставов ($7 [4; 10]$), частота приступов артрита в год составила от 1 до 24 ($6 [4; 12]$). Подкожные тофусы были зарегистрированы почти у половины пациентов, включенных в исследование (45,8%).

Средние сывороточные уровни: МК – $532,3 \pm 102,6$ мкмоль/л, креатинин – $98,2 \pm 22,4$ мкмоль/л.

АГ присутствовала более чем у половины пациентов, более чем у 40% пациентов ИМТ соответствовал ожирению, у 22,6% рСКФ соответствовала ХБП \geq III ст., у 16,1% на момент включения в исследование был диагностирован СД2.

Методы исследования. Период наблюдения за каждым пациентом составлял не менее 6 месяцев (26 недель) непрерывного применения комбинированной уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии.

Собирались и вносились данные на каждого пациента в индивидуальную регистрационную карту при первичном визите, а также на 14-й день, 90-й день и

180-й день от начала приёма препаратов. Для пациентов, получающих аллопуринол, были выполнены дополнительные визиты (каждые 2–3 недели до достижения целевого уровня МК) при титровании дозы препарата.

В индивидуальной регистрационной карте указывались данные анамнеза (дата развития первого артрита (дебюта подагры), дата установки диагноза, количество обострений за прошедший год, количество пораженных суставов за все время болезни, наличие тофусов), сопутствующих заболеваний (сахарный диабет 2-го типа [СД 2], АГ, ожирение, ХБП), антрометрические параметры (рост, вес, индекс массы тела [ИМТ] по формуле Кеттле [$\text{кг}/\text{м}^2$]), частота развития приступов артрита, показатели интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (Visual Analogue Scale [VAS], ВАШ) (Huskisson E. C., 1974), в том числе при развитии приступа артрита, длительность приступов при их развитии, показатели качества жизни (КЖ) (опросник SF-36v1 [заполнялся пациентом на первом и последнем визите]). Также фиксировались данные по принимаемым препаратам (препарат, доза, кратность приема) и вносились показатели лабораторных исследований.

Всем больным определялся уровень артериального давления (АД) по методу Н. С. Короткова.

Наличие артрита регистрировалось либо врачом на визите, либо пациентом с помощью валидированного опросника определения обострения у пациентов с установленной подагрой, включающего 4 критерия (наличие артрита по мнению пациента; боль в покое более 3 баллов по шкале числовой оценки 0–10 баллов; наличие 1 припухшего сустава; наличие 1 теплого сустава). Приступ артрита регистрировался в случае наличия 3 или 4 из перечисленных критериев.

Длительность заболевания рассчитывалась от момента первого в жизни острого приступа артрита.

В качестве показателя эффективности уратснижающих препаратов (аллопуринол, фебуксостат) рассматривали достижение целевого уровня МК.

При сравнении эффективности противовоспалительных препаратов оценивались показатели: средняя частота развития приступов артрита, их длительность и максимальная интенсивность боли по ВАШ.

Использовались следующие лабораторные методы исследования:

– определение биохимических показателей на каждом визите крови, выполненные унифицированными методами: общий анализ крови, общий анализ мочи, мочевая кислота, глюкоза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), креатинин, креатининфосфокиназа (КФК);

- определение с помощью электрофореза гликированного гемоглобина (HbA1c) на первом визите и на 180-й день приема препаратов;
- определение количественными методами уровня СРБ на первом визите и на 180-й день приема препаратов;
- с целью выявления возможных предикторов неэффективности уратснижающей терапии было проведено исследование полиморфизма гена ABCG2 (rs2231142) у 61 пациентов до начала приема аллопуринола. Выборку составили пациенты, которым планировалось инициация терапии аллопуринолом и которые дали согласие на генетическое исследование.

Статистическая обработка. Анализ проведён с использованием программы Statistica 10. Используются методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы, интерквартильного размаха (25–75-й процентиля), а также с определением статистической значимости различий между средними значениями переменных с помощью t-теста Стьюдента для нормального распределения значений и U-теста по методу Манна – Уитни для распределения, отличающегося от нормального. Для выявления взаимной зависимости между переменными использовался корреляционный анализ по Спирмену. При сравнении частот между группами использован критерий Хи-квадрат, критерий Фишера. Для анализа отношений вероятности в группах рассчитывали отношение шансов (ОШ), относительный риск (ОР) и его доверительный интервал (ДИ).

Соответствие наблюдаемых распределений частот генотипов теоретически ожидаемым по уравнению Харди – Вайнберга в группе пациентов оценивали с использованием критерия независимости χ^2 Пирсона. Различия в распределении генотипов между группами оценивали по величине критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Возможность достижения целевого уровня МК при применении аллопуринола. Из 155 пациентов, включённых в исследование и имевших достоверный диагноз подагры согласно классификационным критериям ACR/EULAR (2015 г.), аллопуринол был назначен 78 пациентам (50%). Пациенты, получавшие терапию аллопуринолом, были в основном мужчинами – 71 (91%), средний возраст составил $50,7 \pm 10,5$ лет (от 25 до 73 лет), общая длительность заболевания – $9,9 [4,7; 14,9]$ лет (от 1 месяца до 30 лет), количество вовлечённых в заболевание суставов за все время заболевания – $4 [3; 9]$ суставов (от 1 до 34), частота приступов артрита в год составила $5 [3; 10]$ приступов (от 1 до 30). Подкожные тофусы были зарегистрированы у 42,3% пациентов. СД2 был выявлен у 16,7% пациентов, АГ регистрировалась более чем у половины пациентов (56,4%), 37,2% имели ИМТ > 30 кг/м².

Спустя 6 месяцев наблюдения из 71 пациента, закончившего исследование, стандартные дозы аллопуринола (100–500 мг/сут) получали 57 (80,3%), а высокие дозы (600–900 мг/сут) – 14 (19,7%) пациентов, которые оставались неизменными до завершения исследования.

За время наблюдения из исследования были исключены 7 (9%) из 78 пациентов. У 3 пациентов было выявлено развитие НР: у двоих при приеме аллопуринола в дозе 100 мг/сут и 300 мг/сут в виде развития крапивницы, симптомы которой полностью регрессировали на фоне терапии антигистаминными препаратами спустя сутки; в 1 случае было выявлено увеличение сывороточного уровня креатинина до 166 мкмоль/л при приеме аллопуринола 200 мг/сут и снижением рСКФ < 30 мл/мин/1,73м². Также был зафиксирован отказ от дальнейшего участия в исследовании у 4 (5%) из 78 пациентов.

Таким образом, исследование завершил 71 пациент, из них 67 (94,4%) пациентам удалось достичь целевого уровня МК в процессе титрования дозы препарата. Однако, на момент завершения исследования (через 6 месяцев) только у 52 (73%) пациентов сывороточный уровень МК оставался в пределах установленных нормативных значений.

У 15 (22%) из 67 пациентов уровень МК на момент завершающего визита превысил целевой, хотя и был ранее достигнут в процессе титрования дозы аллопуринола.

Возможность достижения целевого уровня МК при применении фебуксостата. Фебуксостат был назначен 80 из 155 (51,6%) пациентам. Назначение фебуксостата было выполнено 56 пациентам по причине неэффективности аллопуринола согласно анамнестическим данным, 21 пациенту из-за наличия НР при приеме аллопуринола по данным анамнеза, а также 3 пациентам, развившим НР при приеме аллопуринола в настоящем исследовании. Пациенты в группе, получавших терапию фебуксостатом, были в основном мужчинами – 75 (94%), общая длительность заболевания 12,5 [6,7;17,1] лет (от 3 месяцев до 35 лет), количество вовлеченных в заболевание суставов за все время заболевания – 7 [5; 10] (от 1 до 31 суставов), частота приступов артрита в год составила 10 [6; 18] (от 1 до 36). Подкожные тофусы были зарегистрированы у 50% пациентов. СД2 был выявлен у 15% пациентов. АГ регистрировалась более чем у половины пациентов (57,5%). 43,7% имели ИМТ > 30 кг/м².

Всем 80 пациентам на первичном визите был назначен фебуксостат в дозе 80 мг/сут. Спустя 14 дней (контрольный визит) 41 (51%) пациенту доза препарата была увеличена до максимальной (120 мг/сут), которым не удалось достичь целевого уровня МК при приеме меньшей дозы, 34 (43%) пациента продолжили

прием фебуксостата в дозе 80 мг/сут. 4 пациента (5%) были выведены из исследования из-за развития НР, еще 1 (1%) был выведен по причине диагностирования COVID-19.

Спустя 6 месяцев наблюдения, из 75 пациентов, закончивших исследование при приеме фебуксостата, 54 (72%) достигли и удержали целевой уровня МК (28 [52%] из них получали препарат в дозе 80 мг/сут и 26 [48%] – 120 мг/сут).

Исследование уровня МК на завершающем визите, однако, продемонстрировало, что у 6 пациентов, получавших фебуксостат в дозе 80 мг/сут, из имевших показатели уровня МК ниже целевых он превысил означенные нормативные рамки.

У 15 из 75 пациентов (20%), не достигших целевых значений МК была зарегистрирована неэффективность терапии в максимально допустимой дозе фебуксостата (120 мг/сут).

Эффективность последовательного назначения аллопуринола и фебуксостата. При последовательном назначении различных ингибиторов ксантиноксидазы целевого уровня МК через 6 месяцев терапии удалось достичь всего у 106 (68,4%) пациентов из 155, включенных в исследование: при приеме аллопуринола – 52 из 71 пациента (73,2%), фебуксостата – 54 из 75 пациентов (72%).

У 7 (5%) было зафиксировано развитие НР за время наблюдения (у 3 при приеме аллопуринола (эти пациенты были переведены на терапию фебуксостатом), у 4 – фебуксостата), у 5 (3%) самостоятельный отказ от дальнейшего участия в исследовании (у 4 при приеме аллопуринола, у 1 – фебуксостата).

У 19 пациентов из 155 (12,3%) была зарегистрирована неэффективность применения предложенной схемы назначения уратснижающей терапии в максимально допустимых дозах. Ещё у 21 (13,5%) пациента с достигнутым в процессе подбора уратснижающей терапии целевого уровня МК к концу исследования он превышал установленный норматив.

Взаимосвязь полиморфизма 421С>А гена ABCG2 (rs2231142) с вероятностью достижения целевого уровня мочевой кислоты при приеме различных доз аллопуринола. 61 пациенту до начала приема аллопуринола было выполнено исследование полиморфизма 421С>А гена ABCG2 (rs2231142).

Пациенты были в основном мужчинами – 56 (92%), женщины – 5 (8%), средний возраст $50,1 \pm 11$ лет, общая длительность заболевания 9,8 [4,7;15] лет, среднее количество вовлеченных в заболевание суставов за все время заболевания – 6 [3;8] суставов, частота приступов артрита в год составила 10 [4; 16] приступов. Подкожные тофусы были зарегистрированы у 41% пациентов. У 33 из 61

пациентов (54%) целевой уровень МК был определен как < 300 мкмоль/л, у 28 пациентов (46%) – < 360 мкмоль/л.

Достоверно чаще выявлялся гомозиготный (СС) генотип – у 42 (69%) пациентов, реже – гетерозиготный (СА) генотип – у 18 (30%) пациентов ($p = 0,01$), в одном случае (1%) был выявлен АА генотип. Из 61 пациента целевого уровня МК сыворотки достигли 32 пациента (52,5%). Из 42 пациентов, имевших гомозиготный (СС) генотип, достигли целевого уровня МК сыворотки 19 (45,2%) пациентов. Из 18 пациентов, имевших гетерозиготный (СА/АА) генотип, достигли цели терапии 12 (66,7%) пациентов. Единственный пациент, имевший «мутантный» минорный генотип АА, не достиг целевого уровня МК сыворотки при приеме аллопуринола. Таким образом, возможность достижения целевого уровня МК сыворотки при носительстве СС генотипа и СА/АА генотипа была сопоставима ($p = 0,13$).

У пациентов в группе с СС генотипом и в группе с СА/АА генотипом были схожие сывороточные уровни МК исходно ($p = 0,5$) и через 6 месяцев терапии ($p = 0,3$). Однако, средняя доза аллопуринола, необходимая для достижения целевого уровня МК была достоверно больше в группе с гетерозиготным генотипом ($333 \pm 57,7$ мг в сутки vs $228,6 \pm 75,6$ мг в сутки, соответственно) ($p = 0,01$).

Применение противовоспалительных препаратов для профилактики приступов артрита при инициации уратснижающих препаратов. 134 (86,5%) пациента из 155 получали противовоспалительную терапию (89 [71,2%] пациентов получали колхицин, 20 [16%] – НПВП, 16 [12,8%] – ГК) с целью профилактики приступов артрита при инициации уратснижающих препаратов, остальные 21 (13,5%) имели противопоказания к назначению всех перечисленных препаратов и вошли в группу контроля. Выбор препарата осуществлялся в соответствии с представленной ниже схемой (Рисунок 2).

За 6 месяцев приема противовоспалительных препаратов всего у 4 (3%) из 134 пациентов было зарегистрировано развитие НР: у 3 при приеме колхицина – диарея, у 1 при приеме НПВП более чем 2-кратное повышение трансаминаз (АЛТ и АСТ).

Самостоятельный отказ от терапии был зарегистрирован у 5 (3,7%) пациентов: 3 из них получали колхицин, 1 – НПВП, 1 – ГК.

Таким образом, в дальнейший анализ вошло 146 пациентов, из них противовоспалительную терапию в течение 6 месяцев получало 125 пациентов.

Пациенты, получавшие противовоспалительную терапию и пациенты без таковой терапии, были сопоставимы по большинству сравниваемых параметров.

Пациенты, которым были противопоказаны любые противовоспалительные препараты, имели большую длительность заболевания ($p = 0,0026$).



Рисунок 2 – Назначение профилактической противовоспалительной терапии согласно предложенному алгоритму ($n = 155$)

В первые 3 месяца и в период с 3-го по 6-й месяцы наблюдения медиана частоты приступов артрита при приеме противовоспалительных препаратов составила 0 [0; 1] приступов и 0 [0; 0] приступов соответственно, а при отсутствии данной терапии – 4 [2; 6] и 3 [1; 5] приступа соответственно ($p < 0,01$ между группами в обоих случаях).

Из 125 пациентов, принимавших противовоспалительную терапию в течение 6 месяцев, у 67 (53,6%) не было ни одного приступа артрита за все время наблюдения, тогда как среди пациентов, не принимавших противовоспалительные препараты, приступов не было только у 4 (19%) из 21 ($p = 0,008$) (Рисунок 3).

В первые 3 месяца наблюдения не было ни одного приступа артрита у 71 (56,8%) пациента из 125, получавших противовоспалительную терапию, что достоверно реже чем у пациентов без такой терапии – у 4 из 21 (19%) пациентов ($p = 0,0014$). Также в период с 3-го по 6-й месяцы наблюдения отсутствие приступов регистрировалось у 108 (86,4%) пациентов, получавших противовоспалительную терапию, у 5 (23,8%) пациентов без такой терапии ($p < 0,001$).

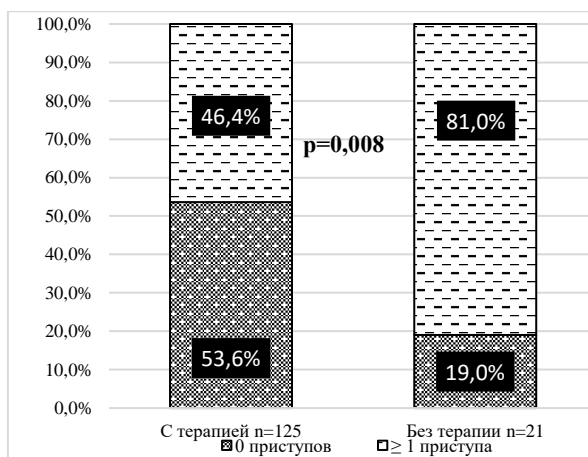


Рисунок 3 – Процент пациентов, развивших/не развивших приступов артрита среди получавших (n = 125) и не получавших (n = 21) противовоспалительные препараты за 6-месячный период наблюдения.

В первые 3 месяца и в период с 3-го по 6-й месяц наблюдения средняя оценка пациентом интенсивности боли по ВАШ при возникновении приступа артрита была статистически значимо ниже у больных, получавших профилактическое лечение ($52,5 \pm 12,2$ и $39,8 \pm 12,6$ мм соответственно), по сравнению с пациентами, имевшими противопоказания для такой терапии ($71,8 \pm 8,4$ и $65,7 \pm 10,9$ мм); $p < 0,05$ между группами в обоих случаях. Аналогичный результат был получен и в отношении средних значений интенсивности боли по ВАШ у пациентов, принимавших противовоспалительные препараты ($49,2 \pm 14,2$), чем у пациентов без терапии ($69,7 \pm 10,1$) при оценке данного показателя за все 6 месяцев наблюдения ($p < 0,01$).

Подобные различия были получены и при анализе длительности приступов подагры в первые 3 месяца и в период с 3-го по 6-й месяцы наблюдения: у пациентов, получавших противовоспалительное лечение, медиана продолжительности артрита составила 4 [3; 6] дня и 3 [2; 4] дня, соответственно, а при отсутствии данной терапии – 7 [6; 9] дней и 8 [7; 9] дней, соответственно ($p < 0,05$ между группами в обоих случаях). За 6 месяцев наблюдения длительность приступов была также достоверно меньшей у пациентов, получавших противовоспалительные препараты, чем в группе без такой терапии (4 [3; 5] дня vs 7 [6; 9] дней, соответственно, $p < 0,01$).

Сравнение эффективности различных противовоспалительных препаратов (колхицин, НПВП, ГК). Пациенты, получавшие различные противовоспалительные препараты артрита были сопоставимы по большинству параметров ($p > 0,05$), однако у пациентов, получавших колхицин в качестве профилак-

тики приступов артрита, выявлено достоверно меньшее количество суставов вовлеченных в заболевание чем у пациентов, получавших НПВП и ГК ($p < 0,05$ в обоих случаях).

На протяжении первых 3 месяцев наблюдения отсутствие развития приступов артрита регистрировалось при приеме НПВП у 14 (70%), колхицина – у 51 (57,3%), ГК – 6 (37,5%) пациентов. Таким образом, при приеме НПВП в первые 3 месяца профилактической противовоспалительной терапии отсутствие приступов артрита регистрировалось достоверно чаще чем при приеме ГК ($p < 0,05$), но не при приеме колхицина ($p = 0,3$); при сравнении колхицина и ГК достоверных различий также получено не было ($p = 0,1$).

На протяжении с 3-го по 6-й месяц наблюдения не было приступов артрита при приеме НПВП у 19 (95%), колхицина – 79 (88,8%), ГК – 10 (62,5%) пациентов. Таким образом, в период с 3-го по 6-й месяцы достоверно реже развивались приступы артрита у пациентов, принимавших НПВП и колхицин, чем у принимавших ГК ($p = 0,02$ и $p = 0,008$, соответственно), различий между НПВП и колхицином не было ($p = 0,6$). На протяжении всех 6 месяцев не было приступов артрита у 48 (53,9%) пациентов, получавших колхицин, у 14 (70%) – НПВП, у 5 (31,3%) – ГК. Достоверные различия были получены только между группой НПВП и ГК ($p = 0,02$), различий между группой НПВП и колхицином и между ГК и колхицином не получено ($p = 0,19$ и $p = 0,095$, соответственно) (Рисунок 4).

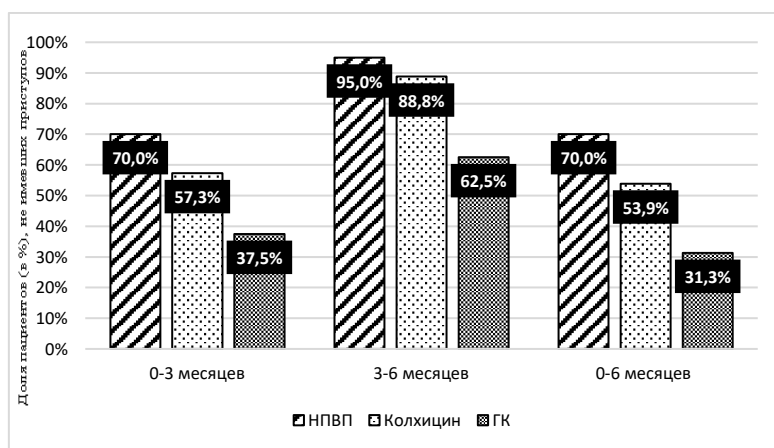


Рисунок 4. – Доля пациентов (в %) пациентов, не имевших приступов артрита при приеме различных противовоспалительных препаратов (НПВП $n = 20$, колхицин $n = 89$, ГК $n = 16$) совместно с уратснижающими средствами на протяжении 6 месяцев

В первые 3 месяца наблюдения интенсивность боли по ВАШ боли при развитии приступа подагры при лечении НПВП составила $56,3 \pm 12,5$ мм, при приеме

колхицина – $50,4 \pm 12,8$ мм, ГК – $58,8 \pm 6,4$ мм, различия в группах не были достоверны ($p > 0,05$ во всех случаях). В период с 3-го по 6-й месяцы наблюдения ВАШ боли при лечении НПВП составила 40 мм, при приеме колхицина – $39,7 \pm 12,6$ мм, ГК – $52,1 \pm 22,6$ мм, различия в группах также не были достоверны, $p > 0,05$ во всех случаях. За все время 6-месячного наблюдения интенсивность боли по ВАШ при развитии артрита при приеме НПВП составила $49,1 \pm 13$ мм, колхицина – $46,7 \pm 6,2$ мм, ГК – $54,2 \pm 17,1$ мм, достоверные различия были получены только между группами колхицина и ГК ($p = 0,023$), во всех остальных случаях различия были не достоверны ($p > 0,05$).

В первые 3 месяца статистически значимых различий в продолжительности приступов артрита на фоне терапии противовоспалительными препаратами не обнаружено: при применении НПВП – 3 [1,5; 4] дня, колхицина – 5 [3; 7] дней и ГК – 5 [4; 6] дней ($p > 0,05$ во всех случаях). Однако в период с 3 по 6 месяц их длительность была меньше при приеме НПВП (1 [1; 2,5] день) при сопоставлении с использованием колхицина (4 [2; 5] дня) ($p < 0,05$) и ГК (3 [2; 3] дня) $p < 0,05$ по сравнению с НПВП. На протяжении всех 6 месяцев длительность приступов артрита была достоверно меньшей у пациентов, получавших НПВП (2 [2; 4] дня) по сравнению с пациентами, получавшими колхицин (4 [3; 6] дней) и ГК (4 [3; 5] дня) ($p < 0,05$, в обоих случаях), различий между пациентами получавшими колхицин и ГК обнаружены не были ($p > 0,05$).

Влияние уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии на качество жизни пациентов с подагрой. Спустя 6 месяцев терапии у всех 146 пациентов достоверно улучшились все параметры КЖ согласно опроснику SF-36, данные представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Динамика показателей КЖ до и спустя 6 месяцев терапии ($n = 146$)

Параметр	До терапии	Спустя 6 месяцев терапии	p
Физическое функционирование ($M \pm \delta$)	63,8±25	77,8±23,9	<0,001*
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием Me [25-й; 75-й перцентили]	25 [0; 75]	100 [25;100]	<0,001*
Интенсивность боли Me [25-й; 75-й перцентили]	41 [31; 62]	74 [52; 100]	<0,001*
Общее состояние здоровья ($M \pm \delta$)	50,5±15,4	56,5±15,8	<0,001*
Жизненная активность ($M \pm \delta$)	54,1±17,6	63,8±17,2	<0,001*
Социальное функционирование Me [25-й; 75-й перцентили]	62,5 [50; 81,3]	87,5 [62,5;100]	<0,001*
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием Me [25-й; 75-й перцентили]	50 [0; 100]	100 [66,7; 100]	<0,001*
Психическое здоровье ($M \pm \delta$)	61,4±18,4	70,5±16,9	0,03*
Общее физическое благополучие ($M \pm \delta$)	38,6±9,6	46,2±9,8	<0,001*
Общее душевное благополучие ($M \pm \delta$)	44,6±11,3	49,4±9,1	0,026*

*Различия достоверны

Отдельно была рассмотрена динамика показателей КЖ у пациентов, достигших и не достигших целевого уровня МК сыворотки. Динамика показателей КЖ у пациентов, достигших целевого уровня МК представлена в Таблице 2. Спустя 6 месяцев терапии у пациентов, достигших целевого уровня МК, достоверно улучшились все показатели КЖ, согласно опроснику SF-36.

Таблица 2 – Динамика показателей КЖ до и спустя 6 месяцев терапии у пациентов, достигших целевого уровня МК при приеме различных ингибиторов ксантиноксидазы (n = 106)

Параметр	До терапии	Спустя 6 месяцев терапии	p
Физическое функционирование (M ± δ)	61,7±24,7	77,4±24,1	<0,001*
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием Me [25-й; 75-й перцентили]	25 [0; 75]	100 [50;100]	<0,001*
Интенсивность боли Me [25-й; 75-й перцентили]	41 [22; 57]	74 [52; 94]	<0,001*
Общее состояние здоровья (M ± δ)	51±13,7	58,7±15,4	<0,001*
Жизненная активность (M ± δ)	54,2±15,8	65,4±14,5	<0,001*
Социальное функционирование Me [25-й; 75-й перцентили]	62,5 [50; 75]	87,5 [62,5;100]	<0,001*
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием Me [25-й; 75-й перцентили]	66,7 [0; 100]	100 [66,7; 100]	<0,001*
Психическое здоровье (M ± δ)	61,9±16,8	69,9±14,6	0,01*
Общее физическое благополучие (M ± δ)	38±9,4	46,5±10,4	<0,001*
Общее душевное благополучие (M ± δ)	44,4±9,8	49,8±8,2	0,023*

*Различия достоверны

Динамика показателей КЖ спустя 6 месяцев терапии у пациентов, которые не достигли целевого уровня МК представлена в Таблице 3.

Спустя 6 месяцев терапии у пациентов, не достигших целевого уровня МК, достоверно улучшились следующие показатели КЖ: физическое функционирование, рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием и интенсивность боли ($p < 0,05$ во всех случаях).

Таблица 3 – Динамика показателей качества жизни до и спустя 6 месяцев терапии у пациентов, не достигших целевого уровня МК при приеме различных ингибиторов ксантиноксидазы (n = 40)

Параметр	До терапии	Спустя 6 месяцев терапии	p
Физическое функционирование Me [25-й; 75-й перцентили]	75 [45; 90]	90 [75; 90]	0,020*
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием Me [25-й; 75-й перцентили]	12,5 [0; 75]	100 [25;100]	0,022*
Интенсивность боли Me [25-й; 75-й перцентили]	41 [31,5; 78]	94 [52; 100]	0,019*
Общее состояние здоровья (M ± δ)	49,6±18,1	51,4±15,9	0,92
Жизненная активность (M ± δ)	54,2±15,8	65,4±14,5	0,11
Социальное функционирование (M ± δ)	65±25	82,8±24,4	0,055
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием Me [25-й; 75-й перцентили]	33,3 [0; 100]	100 [33,3; 100]	0,061
Психическое здоровье (M ± δ)	60,6±21	71,9±21,6	0,19
Общее физическое благополучие (M ± δ)	39,9±9,9	45,6±8,4	0,27
Общее душевное благополучие (M ± δ)	44,8±13,8	48,5±11,1	0,063

*Различия достоверны

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. Титрование аллопуринола до максимально допустимых доз (900 мг в сутки) позволяет достичь целевого уровня МК у 94,4% пациентов и поддерживать его на протяжении 6 месяцев наблюдения в большинстве случаев (73,2% пациентов).

2. Последовательное назначение аллопуринола и фебуксостата (при наличии неэффективности и/или НР при приеме аллопуринола) приводит к возможности стойкого поддержания целевого уровня МК сыворотки в большинстве случаев (68,4%).

3. Наличие гетерозиготного (CA/AA) генотипа гена ABCG2 не влияет на вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки при приеме аллопуринола, но связано с необходимостью использования больших суточных доз.

4. Проведение профилактической противовоспалительной терапии путем назначения низких доз колхицина или НПВП или ГК возможно у 86,5% пациентов с подагрой.

5. Применение низких доз колхицина или НПВП, или ГК на протяжении первых 6 месяцев приёма уратснижающих препаратов характеризуется низкой

частотой развития НР, ассоциируется с достоверным снижением частоты и длительности приступов артрита, интенсивности боли в случае их развития и позволяет избежать приступов у 57,3% пациентов.

6. Вероятность развития острых приступов у пациентов, получающих профилактическую противовоспалительную терапию, меньше при применении колхицина и НПВП, больше – при ГК. При этом интенсивность боли при развитии приступов артрита сопоставима для всех исследуемых препаратов и достоверно меньше, чем у пациентов, имеющих противопоказания к назначению профилактической противовоспалительной терапии.

7. Применение комбинированной уратснижающей и профилактической противовоспалительной терапии приводит к достоверному улучшению как физического, так и психического компонентов КЖ (согласно опроснику SF-36), при этом достижение целевого уровня МК сыворотки связано с достоверно лучшей динамикой показателей КЖ по всем исследуемым параметрам.

Практические рекомендации

1. Всем пациентам с подагрой следует назначать уратснижающую терапию аллопуринолом, начиная с низких доз (100 мг/сут) с последующим её титрованием до максимально допустимой (900 мг/сут, при рСКФ 30–60 мл/мин/1,73м² – до 300 мг/сут) до достижения целевого уровня МК сыворотки. В случае неэффективности аллопуринола и/или наличия противопоказаний к его назначению должен быть назначен фебуксостат 80 мг/сут с последующим титрованием дозы до 120 мг/сут при необходимости.

2. При достижении целевого уровня МК сыворотки рекомендовано контролировать данный показатель не реже чем каждые 6 месяцев с целью динамической оценки эффективности принимаемой дозы уратснижающего препарата.

3. Рутинное исследование полиморфизма 421С>А гена ABCG2 (rs2231142) нецелесообразно, учитывая редкость выявления минорного АА генотипа и отсутствие влияния наличия СА/АА генотипа на вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки.

4. Всем пациентам с подагрой должна быть рассмотрена возможность назначения профилактической противовоспалительной терапии при инициации уратснижающих препаратов, путем назначения колхицина или НПВП или ГК.

5. При выборе препарата для профилактики приступов артрита рекомендовано рассматривать в качестве препарата первой линии терапии колхицин 0,5 мг/сут, при наличии противопоказаний к его применению – НПВП в минимальных терапевтических дозах, наличии противопоказаний к применению НПВП – ГК (преднизолон 7,5 мг/сут).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России

1. Чикина, М. Н. Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой / М. Н. Чикина. – DOI 10.14412/1995-4484-2018-760-766 // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 6. – С. 760–766.
2. Елисеев, М. С. Одноцентровое открытое проспективное исследование влияния комбинированной уратснижающей и противовоспалительной терапии на течение подагры / М. С. Елисеев, М. Н. Чикина // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3, № 11-2. – С. 90–95.
3. Чикина, М. Н. Влияние уратснижающей терапии на показатели качества жизни у пациентов с подагрой / М. Н. Чикина, О. В. Желябина, М. С. Елисеев. – DOI 10.14412/1996-7012-2021-3-62-68 // Современная ревматология. – 2021. – Т. 15, – № 3. – С. 62–68.
4. Чикина, М. Н. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные) / М. Н. Чикина, М. С. Елисеев, О. В. Желябина. – DOI 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103 // Современная ревматология. – 2020. – Т. 14, № 2. – С. 97–103.
5. Елисеев, М. С. Связь полиморфизма Q141K гена ABCG2 с эффективностью уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (пилотное исследование) / М. С. Елисеев, М. Н. Чикина, И. А. Гусева [и др.]. – DOI 10.14412/1996-7012-2021-6-55-60 // Современная ревматология. – 2021. – Т. 15, № 6. – С. 55–60.
6. Елисеев, М. С. Применение колхицина для профилактики острых приступов артрита у пациентов с подагрой при проведении уратснижающей терапии (результаты пилотного исследования) / М. С. Елисеев, М. Н. Чикина, О. В. Желябина. – DOI 10.14412/1996-7012-2021-4-50-55. // Современная ревматология. – 2021. – Т. 15, № 4. – С. 50–55.
7. Елисеев, М. С. Открытое 6-месячное исследование эффективности титрования дозы аллопуринола у пациентов с подагрой в рамках стратегии «лечение до цели» / М. С. Елисеев, М. Н. Чикина, О. В. Желябина // РМЖ. – 2022. – № 6. – С. 17–22.
8. Чикина М. Н. Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные) / М. Н. Чикина, М. С. Елисеев, О. В. Желябина. – DOI 10.14412/1996-7012-2021-2-50-56 // Современная ревматология. – 2021. – № 2 (15). – С. 50–56.

Другие публикации

9. Eliseev, M. Prophylaxis of Acute Arthritis at Initiation of Urate-Lowering Therapy in Gout Patients [Online First] / M. Eliseev, M. Chikina, E. Nasonov. – DOI 10.5772/intechopen.84456 // IntechOpen – 2019. – URL: <https://www.intechopen.com/online-first/prophylaxis-of-acute-arthritis-at-initiation-of-urate-lowering-therapy-in-gout-patients>.
10. Chikina, M. Quality of life in patients with gout taking urate-lowering drugs, depending on the achievement of the target level of serum uric acid / M. Chikina, O. Sheliabina, M. Eliseev // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2022. – Vol. 81, Suppl. 1. – P. 1645.
11. Eliseev, M. Association of q141k polymorphism of *abcg2* gene with the effectiveness of urate-lowering therapy in patients with gout (pilot study) / M. Eliseev, M. Chikina, O. Sheliabina, E. Cheremushkina // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2022. – Vol. 81, Suppl. 1. – P. 1643.
12. Chikina, M. Comparison of efficacy and safety of different anti-inflammatory drugs at initiation of urate-lowering therapy in patients with gout (preliminary data) / M. Chikina, M. Eliseev // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2020. – Vol. 79, Suppl. 1. – P. 1757.
13. Chikina, M. Application of the eular 2016 guidelines for urate-lowering therapy in clinical practice (data of a six-month prospective study) / M. Chikina, M. Eliseev, O. Sheliabina // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020. – Vol. 79, Suppl. 1. – P. 1757.
14. Chikina, M. Prevention of arthritis attacks in the use of urate-lowering therapy in patients with gout / M. Chikina. – DOI 10.14412/1995-4484-2018-760-766 // *Rheumatology Science and Practice*. – 2018. – Vol. 56, № 6. – P. 760–766.
15. Елисеев, М. С. Эффективность различных групп противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у больных с подагрой (предварительные данные) / М. С. Елисеев, М. Н. Чикина, О. В. Желябина // *Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2018: сборник тезисов всероссийского конгресса с международным участием (Санкт-Петербург, 01–03 ноября 2018 года)* / под редакцией В. И. Мазурова, Е. А. Трофимовой. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2018. – С. 74–76.
16. Применение различных противовоспалительных препаратов в качестве профилактики приступов артрита при инициации урат-снижающей терапии у пациентов с подагрой / М. Н. Чикина, О. В. Желябина, Е. В. Ильиных [и др.] // *Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2018: сборник тезисов всероссийского конгресса с международным участием (Санкт-Петербург, 01–03 ноября 2018 года)* /

под редакцией В. И. Мазурова, Е. А. Трофимовой. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2018. – С. 215–216.

17. Применение колхицина в качестве профилактики приступов артрита при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой / М. Н. Чикина, Е. В. Ильиных, О. В. Желябина [и др.] // Тезисы V Евразийского Конгресса ревматологов (Москва, 24–26 сентября 2020 г.) // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58, № 5. – С. 577–626.

ЧИКИНА

Мария Николаевна

**РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ АЛГОРИТМА УРАТСНИЖАЮЩЕЙ И
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У
ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать __. __.2023.

Формат 60x90/16. Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз.