

Связь полиморфизма Q141K гена *ABCG2* с эффективностью уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (пилотное исследование)

Елисеев М.С.¹, Чикина М.Н.¹, Гусева И.А.¹, Желябина О.В.¹, Самаркина Е.Ю.¹,
Коновалова Н.В.², Варламов Д.А.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 127550, Москва, ул. Тимирязевская, 42

Приоритетной задачей лечения подагры является достижение целевого уровня МК в сыворотке крови.

Цель исследования — изучение взаимосвязи полиморфизма (*rs2231142*) гена *ABCG2* с эффективностью аллопуринола и фебуксостата у пациентов с подагрой.

Пациенты и методы. В исследование включено 82 пациента с подагрой старше 18 лет с сывороточным уровнем МК >360 мкмоль/л, не принимавших уратснижающие препараты.

Всем пациентам назначался аллопуринол в дозе 100 мг/сут с последующим ее титрованием до достижения целевого уровня МК (<360 мкмоль/л или <300 мкмоль/л у страдающих хронической тофусной подагрой), максимально — до 900 мг/сут, при скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² — до 300 мг/сут. Пациентам, не достигшим целевого уровня МК при использовании аллопуринола, назначался фебуксостат в дозе 80 мг/сут, которая при необходимости увеличивалась до 120 мг/сут. Наблюдение за каждым пациентом продолжали до достижения целевого уровня МК сыворотки.

Всем пациентам проводилось генотипирование полиморфизма *C>A* (*rs2231142*) гена *ABCG2*. Сравнивали вероятность достижения целевого уровня МК, средние значения снижения сывороточного уровня МК, средние дозы уратснижающих препаратов у пациентов с разными генотипами (CC, CA, AA) гена *ABCG2*.

Результаты и обсуждение. Целевой уровень МК у 45 (55%) из 82 пациентов был определен как <300 мкмоль/л, у остальных 37 — как <360 мкмоль/л. У 26 больных доза аллопуринола не превышала 300 мг/сут. У 28 (34%) пациентов на фоне терапии аллопуринолом зарегистрирован целевой уровень МК, у остальных 54 (66%) пациентов аллопуринол был заменен на фебуксостат, при этом у 22 (41%) из них уровень МК снизился и не превышал целевой.

Генотип CC гена *ABCG2* выявлен у 51 (62%) пациента, генотип CA — у 30 (37%) и минорный генотип — AA у 1 (1%). Вероятность достижения целевого уровня МК на фоне терапии аллопуринолом у носителей гомозиготного генотипа CC и генотипов CA или AA не различалась: 17 (33%) и 11 (35%) случаев соответственно, но пациентам с генотипами CA и AA требовалась значимо большая доза аллопуринола (365 ± 102 мг/сут), чем пациентам с генотипом CC (290 ± 85 мг/сут), $p=0,002$. Из 54 пациентов, принимавших фебуксостат и не достигших целевого уровня МК, 30 (56%) имели генотип CC и 24 (44%) — генотип CA, вероятность достижения целевого уровня МК у них также была сопоставимой ($p=0,22$).

Заключение. Вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки крови у пациентов с подагрой, принимающих аллопуринол, не связана с полиморфизмом *C>A* гена *ABCG2*, но наличие генотипов CA и AA отождествляется с большей дозой препарата. Полиморфизм *C>A* (*rs2231142*) гена *ABCG2* не влияет на возможность достижения цели терапии при применении фебуксостата у пациентов с неэффективностью аллопуринола.

Ключевые слова: подагра; ген *ABCG2*; аллопуринол; фебуксостат; мочевиная кислота; целевой уровень.

Контакты: Мария Николаевна Чикина; Maria.sorokvasha@yandex.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Чикина МН, Гусева ИА и др. Связь полиморфизма Q141K гена *ABCG2* с эффективностью уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (пилотное исследование). Современная ревматология. 2021;15(6):55–60. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-55-60

Association of the Q141K polymorphism of the *ABCG2* gene with the effectiveness of urate-lowering therapy in patients with gout (a pilot study)

Eliseev M.S.¹, Chikina M.N.¹, Guseva I.A.¹, Zhelyabina O.V.¹, Samarkina E. Yu.¹,
Konovalova N.V.², Varlamov D.A.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²All-Russia Research Institute of Agricultural Biotechnology, Moscow

¹34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia; ²42, Timiryazevskaya street, Moscow 127550, Russia

Achieving the target serum uric acid (UA) level is a priority in the treatment of gout.

Objective: to study the relationship of the *ABCG2* gene polymorphism (*rs2231142*) with the efficacy of allopurinol and febuxostat in patients with gout.

Patients and methods. The study included 82 patients with gout over 18 years of age with serum UA level $>360 \mu\text{mol/L}$ who did not take urate-lowering therapy.

All patients were prescribed allopurinol 100 mg daily, followed by its titration until the target UA level was reached ($<360 \mu\text{mol/L}$ or $<300 \mu\text{mol/L}$ in patients with chronic tofus gout), up to a maximum of 900 mg/day, in patients with glomerular filtration rate $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ – up to 300 mg/day. Patients who did not reach the target UA level when using allopurinol were prescribed febuxostat 80 mg/day, which, if necessary, was increased to 120 mg/day. Monitoring of each patient was continued until the target serum UA level was reached. All patients underwent genotyping of the C>A polymorphism (rs2231142) of the ABCG2 gene. We compared the probability of achieving the target UA level, the mean values of a decrease in the serum UA level, and the mean doses of urate-lowering drugs in patients with different genotypes (CC, CA, AA) of the ABCG2 gene.

Results and discussion. The target UA level in 45 (55%) of 82 patients was defined as $<300 \mu\text{mol/L}$, in the remaining 37 – as $<360 \mu\text{mol/L}$. In 26 patients, the dose of allopurinol did not exceed 300 mg/day. In 28 (34%) patients treated with allopurinol, the target UA level was achieved, in the remaining 54 (66%) patients, allopurinol was substituted by febuxostat, and in 22 (41%) of them the UA level decreased and was below the target.

The CC genotype of the ABCG2 gene was detected in 51 (62%) patients, the CA genotype in 30 (37%) and the minor genotype AA in 1 (1%). The probability of achieving the target UA level during therapy with allopurinol in carriers of homozygous CC genotype and genotypes CA or AA did not differ: 17 (33%) and 11 (35%) cases, respectively, but patients with CA and AA genotypes required a significantly higher dose of allopurinol ($365 \pm 102 \text{ mg/day}$) than patients with the CC genotype ($290 \pm 85 \text{ mg/day}$), $p=0.002$. Of the 54 patients who took febuxostat and did not reach the target UA level, 30 (56%) had the CC genotype and 24 (44%) had the CA genotype, the probability of reaching the target UA level was also comparable ($p=0.22$).

Conclusion. The probability of reaching the target serum UA level in patients with gout taking allopurinol is not associated with the C>A polymorphism of the ABCG2 gene, but the presence of CA and AA genotypes is identified with a higher dose of the drug. The C>A (rs2231142) polymorphism of the ABCG2 gene does not affect the ability to achieve the goal of therapy when using febuxostat in patients with allopurinol ineffectiveness.

Key words: gout; gene ABCG2; allopurinol; febuxostat; uric acid; target level.

Contact: Maria Nikolaevna Chikina; Maria.sorokvasha@yandex.ru

For reference: Eliseev MS, Chikina MN, Guseva IA, et al. Association of the Q141K polymorphism of the ABCG2 gene with the effectiveness of urate-lowering therapy in patients with gout (a pilot study). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):55–60. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-55-60

Достижение целевого уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови – приоритетная задача лечения подагры и основное условие полного контроля над заболеванием [1, 2]. Решение этой задачи стало возможным у большинства больных подагрой после внедрения в клиническую практику ингибиторов ксантиноксидазы – аллопуринола, а в последнее десятилетие фебуксостата – препаратов, наиболее часто применяемых у пациентов с подагрой для поддержания нормоуремии. Однако ограничения, связанные с применением аллопуринола при сниженной функции почек, нежелательные лекарственные реакции, плохая переносимость препаратов и, наконец, врачебные ошибки не позволяют добиться целевого уровня МК в сыворотке крови у 100% больных подагрой [3–5]. Кроме того, у большой группы пациентов, в том числе с нормальной функцией почек, не удается достичь цели лечения даже при применении аллопуринола и фебуксостата в максимально возможных дозах [6].

Аллопуринол обоснованно является препаратом первой линии терапии подагры, его назначают большинству пациентов [7, 8]. Однако существует ряд потенциальных механизмов, обуславливающих его недостаточную эффективность: нарушение всасывания и снижение превращения аллопуринола в его активный метаболит оксипуринол, повышенная почечная экскреция оксипуринола и аномалии в структуре или функции ксантиноксидазы, в результате чего оксипуринол становится менее эффективным [9]. Также не исключена взаимосвязь генетических факторов с ответом на аллопуринол. В 2015 г. С.С. Wen и соавт. [10] опубликовали работу, в которой показали связь между аллелем А (141К) полиморфизма Q141K (C>A) rs2231142 гена ABCG2 (АТФ-

связывающего кассетного транспортера G2) и слабым ответом на аллопуринол. Ранее было установлено, что в кишечном тракте в результате снижения активности ABCG2 увеличиваются биодоступность лекарственных средств за счет уменьшения их оттока в кишечник и уровень МК сыворотки крови за счет уменьшения экскреции уратов в просвет кишечника [11]. Для фебуксостата такой связи не обнаружено, более того, есть данные, что он способен ингибировать ABCG2 в кишечнике, тем самым улучшая кишечную абсорбцию препаратов [12]. Однако данных о влиянии полиморфизма гена ABCG2 на прогнозирование эффективности ингибиторов ксантиноксидазы в клинической практике недостаточно.

Цель исследования – изучение связи полиморфизма гена ABCG2 (rs2231142) с эффективностью аллопуринола и фебуксостата при назначении их в максимально допустимых дозах и строго в соответствии с национальными рекомендациями по лечению подагры [13].

Пациенты и методы. В проспективное исследование включено 82 пациента с подагрой, обследованных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в 2020 г. и соответствовавших критериям включения.

Критерии включения: пациенты обоего пола старше 18 лет с установленным диагнозом подагры по классификационным критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2015 г., не получающие уратснижающие препараты; сывороточный уровень МК $>360 \text{ мкмоль/л}$; подписанная форма информированного согласия.

Критерии не включения: наличие противопоказаний, перечисленных в инструкциях по медицинскому применению фебуксостата [14] и аллопуринола [15]; неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) \geq III стадии по NYHA, ишемическая болезнь сердца (ИБС, стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, безболевого ишемия миокарда, ишемическая кардиомиопатия), операции на сердце (аортокоронарное шунтирование, эндоваскулярное стентирование и др.), ишемический инсульт; транзиторная ишемическая атака; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) $<$ 30 мл/мин (формула СКД-ЕП); повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) $>$ 2 норм; сахарный диабет (СД, сывороточный уровень гликированного гемоглобина $>$ 7%); наличие соматических или психических заболеваний, препятствующих выполнению процедур исследования; прием любых уратснижающих препаратов, помимо назначаемых в рамках исследования; прием мочегонных препаратов.

При инициации уратснижающей терапии использовался аллопуринол в стартовой дозе 100 мг/сут с последующим ее повышением на 100 мг/сут каждые 2–3 нед до достижения целевого уровня МК ($<$ 360 мкмоль/л или $<$ 300 мкмоль/л у пациентов с хронической тофусной подагрой), максимально – до 900 мг/сут, а при СКФ $<$ 60 мл/мин/1,73 м² – до 300 мг/сут.

Пациентам, не достигшим целевого уровня МК при приеме максимальных доз аллопуринола, и/или при наличии связанных с ним нежелательных реакций назначался фебуксостат в начальной дозе 80 мг/сут, которая при необходимости увеличивалась до 120 мг/сут.

Наблюдение за пациентами продолжалось до достижения целевого уровня МК сыворотки ($<$ 360 мкмоль/л либо $<$ 300 мкмоль/л у страдающих хронической тофусной подагрой), т. е. не менее 2 нед непрерывного применения аллопуринола или фебуксостата. После скрининга и включения в исследование пациенты наносили плановые визиты врачу каждые 2 нед вплоть до достижения целевого уровня МК сыворотки или максимальной точной дозы аллопуринола.

У всех пациентов были взяты образцы венозной крови для проведения генотипирования полиморфизма С $>$ А (rs2231142) гена *ABCG2*. Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием оригинальных сиквенс-специфических праймеров и проб, меченных различными флуоресцентными метками (НПК «Синтол»). Автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов осуществлялась на отечественном инновационном детектирующем амплификаторе ДТ-96 (ООО «ДНК-Технология»). Генотипирование проводилось согласно инструкции фирмы-изготовителя набора.

Во время визитов выполнялись обязательные лабораторные исследования, включавшие определение сывороточного уровня МК, АЛТ, АСТ, креатинина, глюкозы, а также гликированного гемоглобина (у пациентов с СД).

Сравнивали вероятность достижения целевого уровня МК, средние значения снижения сывороточного уровня МК, средние дозы уратснижающих препаратов у пациентов с разными генотипами (СС, СА, АА) гена *ABCG2*.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft/Inc., США) описательной статистики, а также статистической программы SPSS v.17.0. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений ($M \pm \sigma$) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях – как медиана и интерквартильный интервал (Me [25-й; 75-й перцентили]). Применены методы описательной статистики. Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку использовался критерий Манна–Уитни. 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 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Клиническая характеристика пациентов с подагрой, включенных в исследование, приведена в табл. 1. Как видно из представленных данных, медиана длительности заболевания составляла 10 лет, почти у половины пациентов (44%) имелись подкожные тофусы. У трети больных

Таблица 1. Характеристика пациентов с подагрой (n=82)
Table 1. Characteristics of patients with gout (n=82)

Показатель	Значение
Общая характеристика	
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	51,7 \pm 11,1
Пол (мужчины/женщины), n (%)	75(92)/7(8)
ИМТ, кг/м ² , $M \pm \sigma$	30,8 \pm 6,4
Лабораторные данные (сывороточный уровень)	
МК, мкмоль/л, $M \pm \sigma$	533,1 \pm 87,5
Креатинин, мкмоль/л, $M \pm \sigma$	96,5 \pm 20,6
АСТ, ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	22,1 [17,6; 26]
АЛТ, ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	24,4 [19; 33,2]
КФК, ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	101,2 [82; 136,4]
Глюкоза, ммоль/л, $M \pm \sigma$	5,8 \pm 1,3
СКФ, мл/мин/1,73м ² , $M \pm \sigma$	79,3 \pm 20
Клинические данные	
Длительность заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [5,5; 15,8]
Число пораженных суставов в анамнезе, Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [4; 9]
Частота приступов артрита в год, n (%), Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [6; 17]
Наличие тофусов, n (%)	36 (44)
Сопутствующие заболевания	
СД, n (%)	10 (12)
АГ, n (%)	40 (49)
Ожирение (ИМТ $>$ 30 кг/м ²), n (%)	34 (41)
ХБП \geq III стадии (СКФ $<$ 60 мл/мин/1,73м ²), n (%)	26 (32)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; КФК – креатинфосфокиназа.

Таблица 2. Влияние различных генотипов гена *ABCG2* (rs2231142) на вероятность достижения целевого уровня МК при приеме аллопуринола и фебуксостата
 Table 2. Influence of different genotypes of the *ABCG2* gene (rs2231142) on the probability of reaching the target UA level when taking allopurinol and febusostat

Показатель	Генотип СС	Генотипы СА и АА	p
Аллопуринол, n (%)	51 (62)	31 (38)	
Исходный сывороточный уровень МК, мкмоль/л, М±σ	529,8±88,6	543,3±83,5	0,50
Сывороточный уровень МК через 6 мес наблюдения, мкмоль/л, М±σ	343,8±89,6	363,2±91,9	0,35
Δ МК, мкмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	195 [103; 287]	202 [167; 317]	0,42
Пациенты, достигшие целевого уровня МК сыворотки, n (%)	17 (33)	11 (35)	0,84
Средняя доза препарата у пациентов, достигших целевого уровня МК, мг/сут, М±σ	290±85	365±102	0,002*
Фебуксостат, n (%)	30 (56)	24 (44)	0,25
Исходный сывороточный уровень МК, мкмоль/л, М±σ	537,4±92,9	542,6±86,6	0,83
Сывороточный уровень МК через 6 мес наблюдения, мкмоль/л, М±σ	324±107,7	285,6±88,4	0,17
Δ МК, мкмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	206 [121; 297]	256 [182; 327]	0,22
Пациенты, достигшие целевого уровня МК, n (%)	10 (33)	12 (50)	0,22
Пациенты, достигшие целевого уровня МК на фоне терапии фебуксостатом в максимальной дозе 120 мг/сут, n (%)	4 (40)	7 (64)	0,28

*Различия статистически значимы (p<0,05).

назначение аллопуринола в высоких дозах ограничивалось низкой СКФ. У 45 (55%) из 82 пациентов целевой уровень МК был определен как <300 мкмоль/л и у остальных 37 – как <360 мкмоль/л.

Исходно все пациенты получали аллопуринол, и у 28 (34%) из них был достигнут целевой уровень МК. У остальных 54 (66%) больных аллопуринол был заменен на фебуксостат. На фоне терапии фебуксостатом у 22 (41%) из них сывороточный уровень МК снизился – его значение было ниже целевого. Таким образом, у 50 (61%) из 82 пациентов при приеме ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол и фебуксостат) был достигнут целевой уровень МК.

В обследованной группе пациентов не выявлено различий в частоте генотипов гена *ABCG2* при анализе согласно закону Харди–Вайнберга (p>0,05). Исследование полиморфизма rs2231142 гена *ABCG2* показало, что гомозиготный генотип СС имелся у 51 (62%) пациента, гетерозиготный генотип СА – у 30 (37%) и «мутантный» минорный генотип АА – у 1 (1%)

У пациентов с разными генотипами гена *ABCG2* выявлены сопоставимые сывороточные уровни МК как исходно (p=0,50), так и через 6 мес терапии (p=0,35; табл. 2). При этом вероятность достижения целевого уровня МК у носителей гомозиготного генотипа СС и генотипов СА и АА, принимавших аллопуринол, не различалась, но пациентам с генотипами СА и АА требовалась значимо большая доза препарата (p=0,002; см. табл. 2).

Из 54 пациентов, принимавших фебуксостат, 30 (56%) имели генотип СС и 24 (44%) – генотип СА. Как и в группе аллопуринола, в группе фебуксостата у пациентов с разными генотипами гена *ABCG2* были сопоставимые сывороточные уровни МК как исходно (p=0,83), так после завершения исследования (p=0,17). Генотип гена *ABCG2* не влиял на количество пациентов, которым потребовалось назначение максимальной дозы фебуксостата (см. табл. 2).

Из 51 пациента, имевшего генотип СС, целевого уровня МК достигли 27 (52,9%), а из 31 пациента, имевшего хотя бы один аллель А (генотипы СА и АА), – 23 (74,2%; $\chi^2=3,6$, p=0,06).

Обсуждение. В обновленных рекомендациях EULAR и национальных рекомендациях по лечению подагры предлагается поддерживать сывороточный уровень МК <360 мкмоль/л

у всех пациентов, а <300 мкмоль/л – у больных с тяжелой подагрой [1, 13]. Это усложняет подбор терапии, так как индивидуальная вариабельность дозы и эффективность лечения зависят от многих факторов: исходного уровня МК сыворотки крови, функции почек, массы тела, использования диуретиков и, наконец, полиморфных вариантов гена *ABCG2* (rs2231142), кодирующих уратные транспортеры в почках, печени, кишечнике и связанных с эффективностью аллопуринола [16–18]. Тем не менее выбор нами именно такого дизайна исследования, с титрованием дозы уратснижающих препаратов исходя из реальной необходимости, а также исключение из исследования пациентов с наличием тяжелой почечной недостаточности и принимающих диуретики, позволило максимально уменьшить вероятность ошибок при оценке результатов.

Предварительные данные, основанные на результатах обследования относительно небольшой когорты пациентов, показали, что минорный аллель А гена *ABCG2* (rs2231142, Q141K, С>А) предопределяющий неэффективность аллопуринола, обнаруживается очень редко – всего в 1% случаев, что полностью совпадает с данными Н.Н. Кушнаренко [19]. Можно предположить, что частота полиморфных вариантов гена *ABCG2* rs2231142 имеет этнические и популяционные особенности. Например, в популяции одного из регионов Китая частота генотипов СС составила 44,4%, СА – 44,8%, а АА – 11,8%, т. е. генотип АА выявлялся в 10 раз чаще, чем по нашим данным [20]. В популяции Тайваня, распределение генотипов составило 46,1; 44,8 и 9,1% соответственно [21]. Однако если рассматривать пациентов, несущих хотя бы один аллель А (СА или АА), так как оба они связаны с более высоким уровнем урикемии [20, 21], то различия не будут столь существенными. Несмотря на то что лица с аллелем А имеют больший исходный уровень МК сыворотки крови, это не является причиной плохого ответа на аллопуринол, что подтверждают данные крупного исследования, которое включало в общей сложности 4446 больных, принимавших аллопуринол [22]. Оказалось, что вероятность достижения целевого уровня МК (<6 мг/дл, или 360 мкмоль/л) была минимальной у пациентов с генотипом АА, промежуточной – с генотипом СА и наибольшей – с генотипом СС гена *ABCG2*. Ассоциация аллеля А гена *ABCG2* с меньшей вероятностью ответа на аллопуринол сохранялась

и при коррекции данных по исходному уровню МК сыворотки крови, полу и дозе аллопуринола. Следует отметить, что различий между группами по средним дозам аллопуринола не отмечено, а сами дозы были низкими (около 200 мг/сут). Таким образом, необходимого титрования доз препарата не проводилось, что косвенно подтверждают авторы исследования, делая вывод о возможном решении проблемы неэффективности аллопуринола путем использования его больших доз. В нашей работе средние дозы аллопуринола в целом были выше, чем в исследовании D.J. Wrackman и соавт. [22], что отразилось на выявлении различий между больными с генотипами СА и АА, которым потребовалось назначение более высоких доз препарата, чем носителям генотипа СС. Интересно, что исходный средний сывороточный уровень МК при генотипе СА, хотя и был ожидаемо выше, чем при генотипе СС, но различия не достигли статистической значимости.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными, полученными в работе Н.Н. Кушнаренко и соавт. [19]: частота определения генотипа СС составила 62 и 73,7%, а генотипа СА – 37 и 25% соответственно. Как и мы, эти авторы анализировали вероятность достижения целевого уровня МК в зависимости от генотипов гена ABCG2, однако их исследование имело ряд отличий от нашего и ограничений: исходный сывороточный уровень МК у пациентов с генотипом СС был значимо меньшим, чем у пациентов с генотипом СА; работа была ретроспективной; титрование дозы аллопуринола проводилось не до максимально допустимой, а лишь до 300 мг/сут и лишь у части пациентов (60%), что, вероятно, и предопределило различия в результатах. Хотя средние дозы аллопуринола у пациентов с генотипом СА были в 1,5 раза выше, чем у носителей генотипа СС (178,5±69,9 и 119,9±57,4 мг/сут соответственно; $p=0,03$), как и по нашим данным (доза, необходимая для достижения целевого уровня МК была в 1,26 раза выше у пациентов с генотипом СА), зависимости достижения целевых значений сывороточного уровня МК от генотипа гена ABCG2 обнаружено не было. В то же время все пациенты с генотипом СА, принимавшие аллопуринол, отмечали его недостаточную эффективность или ее полное отсутствие [19].

Механизм, с помощью которого полиморфизм (rs2231142) гена ABCG2 может влиять на эффективность терапии аллопуринолом, остается неясным. Предполагают, что аллель А (141К) гена ABCG2 связан со сниженным превращением аллопуринола в его активный метаболит оксипуринол или повышенным уровнем элиминации оксипуринола почками. При этом отмечено, что увеличение концентрации оксипуринола при повышении дозы аллопуринола на 100 мг и снижение уровня МК в сыворотке крови у пациентов с генотипом АА были более значимыми, чем у носителей генотипа СС гена ABCG2 [23].

Важно уточнить, что в реализацию ответа на аллопуринол могут быть вовлечены и другие гены, например GREM2 и GLUT 9 [22], но их вклад в генез неэффективности аллопуринола требует более детального изучения.

По нашим данным, полиморфизм Q141K (rs2231142) гена ABCG2 не влияет на достижение цели терапии при применении фебуксостата у пациентов с неэффективностью аллопуринола. Ранее отсутствие ассоциации полиморфизма Q141K гена ABCG2 с ответом на фебуксостат, в том числе после поправки на возраст, пол, ИМТ и длительность приема препарата, было показано в исследовании L.K. Stamp и соавт. [24], которые наблюдали 226 пациентов, принимавших фебуксостат в дозе 80 мг/сут.

Заключение. Таким образом, результаты нашего исследования сопоставимы с данными других работ, свидетельствующими о влиянии полиморфизма rs2231142 гена ABCG2 на эффективность аллопуринола. Тем не менее основной вывод проведенного исследования – возможность достижения целевого уровня МК сыворотки у больных подагрой даже в случае гетерозиготного генотипа ABCG2, хотя для этого и требуется большая доза препарата. Кроме того, редкость выявления генотипа АА в нашей когорте больных подагрой позволяет предположить, что тотальное генотипирование полиморфизма rs2231142 гена ABCG2 перед началом терапии аллопуринолом нецелесообразно. Однако настоящая работа проведена на небольшой группе больных и для окончательного ответа на вопрос о взаимосвязи полиморфизма (rs2231142) гена ABCG2 с эффективностью уратснижающей терапии у пациентов с подагрой необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
2. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun; 72(6):744-60. doi: 10.1002/acr.24180. Epub 2020 May 11.
3. So AK. Why better treatment of gout is needed. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Jul-Aug; 34(4 Suppl 98):63-5. Epub 2016 Jul 20.
4. Yeap SS, Gun SC. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):e5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203161. Epub 2013 Jan 17.
5. Doherty M, Jansen TL, Nuki G, et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11): 1765-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201687. Epub 2012 Aug 3.
6. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2020; 14(2):97-103. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020; 14(2): 97-103. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103.
7. Елисеев МС. Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Уратснижающие препараты (часть 1). *Современная ревматология*. 2020;14(3): 117-24. [Eliseev MS. Commentaries on the updated American College of Rheumatology guidelines for the management of gout. Urate-lowering drugs (Part 1). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):117-24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-117-124.
8. Елисеев МС. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):600-9.

- [Eliseev MS. Updated EULAR recommendations for the treatment of gout. Comments on some positions. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(6):600-9. (In Russ.)].
9. Stamp LK, Merriman TR, Barclay ML, et al. Impaired response or insufficient dosage? Examining the potential causes of «inadequate response» to allopurinol in the treatment of gout. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct;44(2):170-4. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.007. Epub 2014 May 9.
10. Wen CC, Yee SW, Liang X, et al. Genome-wide association study identifies ABCG2 (BCRP) as an allopurinol transporter and a determinant of drug response. *Clin Pharmacol Ther*. 2015 May;97(5):518-25. doi: 10.1002/cpt.89. Epub 2015 Apr 6.
11. Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun*. 2012 Apr 3;3:764. doi: 10.1038/ncomms1756.
12. Miyata H, Takada T, Toyoda Y, et al. Identification of Febuxostat as a New Strong ABCG2 Inhibitor: Potential Applications and Risks in Clinical Situations. *Front Pharmacol*. 2016 Dec 27;7:518. doi: 10.3389/fphar.2016.00518. eCollection 2016.
13. Подагра. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Gout. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation]. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/174>.
14. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=febukostat&m=mnn>.
15. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=аллопуринол&m=mnn>.
16. Wright DFB, Dalbeth N, Phipps-Green AJ, et al. The impact of diuretic use and ABCG2 genotype on the predictive performance of a published allopurinol dosing tool. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 May;84(5):937-43. doi: 10.1111/bcp.13516.
17. Wright DF, Duffull SB, Merriman TR, et al. Predicting allopurinol response in patients with gout. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Feb;81(2):277-89. doi: 10.1111/bcp.12799.
18. Wallace MC, Roberts RL, Nanavati P, et al. Association between ABCG2 rs2231142 and poor response to allopurinol: replication and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Apr 1;57(4):656-60. doi: 10.1093/rheumatology/keh467.
19. Кушнаренко НН, Мишко МЮ, Медведева ТА, Витковский ЮА. Полиморфизм гена *abcg2* у больных подагрой в Забайкальском крае. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(2):77-86. [Kushnarenko NN, Mishko MYu, Medvedeva TA, Vitkovskii YuA. Polymorphism of the *abcb2* gene in patients with gout in the Trans-Baikal Territory. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanii*. 2019;8(2):77-86. (In Russ.)].
20. Yang X, Xiao Y, Liu K, et al. Prevalence of hyperuricemia among the Chinese population of the southeast coastal region and association with single nucleotide polymorphisms in urate anion exchanger genes: SLC22A12, ABCG2 and SLC2A9. *Mol Med Rep*. 2018 Sep;18(3):3050-8. doi: 10.3892/mmr.2018.9290.
21. Cheng ST, Wu S, Su CW, et al. Association of ABCG2 rs2231142-A allele and serum uric acid levels in male and obese individuals in a Han Taiwanese population. *J Formos Med Assoc*. 2017 Jan;116(1):18-23. doi: 10.1016/j.jfma.2015.12.002.
22. Brackman DJ, Yee SW, Enogieru OJ, et al. Genome-Wide Association and Functional Studies Reveal Novel Pharmacological Mechanisms for Allopurinol. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Sep;106(3):623-31. doi: 10.1002/cpt.1439.
23. Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, et al. Relationships between Allopurinol Dose, Oxyuric acid Concentration and Urate-Lowering Response-In Search of a Minimum Effective Oxyuric acid Concentration. *Clin Transl Sci*. 2020 Jan;13(1):110-5. doi: 10.1111/cts.12686.
24. Stamp LK, Topless R, Miner JN, et al. No association between ATP-binding cassette transporter G2 rs2231142 (Q141K) and urate-lowering response to febuxostat. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Mar 1;58(3):547-8. doi: 10.1093/rheumatology/key423.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.09.2021/21.10.2021/25.10.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках прикладного научного исследования «Оптимизация методов симптоматической противовоспалительной терапии у пациентов с микрокристаллическими артритами (подагра, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция)» (№2020-397-007).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic № 2020-397-007 «Optimization of methods of symptomatic anti-inflammatory therapy in patients with microcrystalline arthritis (gout, calcium pyrophosphate crystal deposition disease)».

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Чикина М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>,

Гусева И.А. <https://orcid.org/0000-0002-4906-7148>.

Желябина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>

Самаркина Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>

Коновалова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4316-1077>

Варламов Д.А. <https://orcid.org/000-0001-7004-981X>