

## ПОДАГРА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

МАКАРЕНКО Е.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №6. – С. 7-22.

## GOUT: MODERN PRINCIPLES OF DIAGNOSING AND TREATMENT

MAKARENKO E.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(6):7-22.

### Резюме.

Подагра является системным заболеванием, которое возникает в результате отложения кристаллов моноурата натрия в тканях. К факторам риска относится гиперурикемия, генетическая предрасположенность, возраст, мужской пол, избыточная масса тела, диетические особенности, употребление алкоголя и другие факторы.

Клиническая картина подагры включает бессимптомную гиперурикемию, острый подагрический артрит, межприступный период и хроническую тофусную подагру. «Золотым стандартом» диагностики является идентификация кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или аспирате тофуса с помощью поляризационной микроскопии. Кроме того, используются методы визуализации, такие как рентгенография, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография. Основные принципы ведения пациентов с подагрой включают в себя купирование острых приступов подагры, лечение хронической подагры и сопутствующих заболеваний, а также профилактика обострений. Лечебные мероприятия включают соблюдение диеты, изменение образа жизни и применение лекарственных средств для снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови до целевых значений. Это приводит к растворению кристаллов моноурата натрия и предотвращает обострения заболевания.

*Ключевые слова: подагра, распространенность, факторы риска, диагностика, классификационные критерии, рекомендации по лечению.*

### Abstract.

Gout is a systemic disease that occurs as a result of the deposition of sodium monourate crystals in tissues. The risk factors include hyperuricemia, genetic predisposition, age, male sex, overweight, dietary characteristics, alcohol consumption and other factors.

The clinical picture of gout includes asymptomatic hyperuricemia, acute gouty arthritis, intercritical period, and chronic tophaceous gout. The "gold standard" for the diagnosis is the identification of sodium monourate crystals in the synovial fluid or tophus aspirate using polarization microscopy. In addition, such imaging techniques as X-ray, ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging and positron emission tomography are used.

The basic principles of managing patients with gout comprise arresting acute gout attacks, treatment of chronic gout and comorbidities, as well as the prevention of exacerbations. Treatment measures include adherence to diet, life style changes and the use of medicines to reduce serum uric acid levels to target values. This leads to the dissolution of sodium monourate crystals and prevents the exacerbation of the disease.

*Key words: gout, prevalence, risk factors, diagnosis, classification criteria, treatment recommendations.*

Подагра является наиболее часто встречающейся формой воспалительного артрита, который характеризуется осаждением кристаллов моноурата натрия (МУН) в синовиальной жидкости

и других тканях, в результате чего возникает воспаление в вовлеченных органах и тканях [1-3].

Подагра характеризуется эпизодами острого интермиттирующего синовита, прояв-

ляющегося болью и припухлостью сустава. Это состояние называется острым подагрическим артритом, или «атакой». Заболевание может прогрессировать, при этом развивается хронический персистирующий процесс. Хроническая подагра проявляется хроническим синовитом, костными эрозиями, повреждением хряща и образованием тофусов (твердых отложений кристаллов МУН в суставах, хрящах, сухожилиях, синовиальных сумках, костях и мягких тканях) [2, 3].

### Распространенность подагры

Заболеваемость подагрой выросла за последние 50 лет во многих странах мира [4] и ассоциируется с увеличением частоты сопутствующих состояний, связанных с гиперурикемией, таких как ожирение, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, хроническое заболевание почек и почечная недостаточность. К дополнительным причинам относится использование лекарственных средств (ЛС), повышающих риск развития гиперурикемии (например, тиазидные диуретики, ацетилсалициловая кислота в низкой дозе или их комбинация).

Частота встречаемости подагры в мире колеблется от 0,1% до 10%, а заболеваемость составляет от 0,3 до 6 случаев на 1000 человеко-лет. Из-за различий в методологиях, используемых для оценки распространенности этого заболевания, точное сравнение между странами затруднено, тем не менее, результаты исследований, полученные в последние десятилетия, свидетельствуют о том, что заболеваемость подагрой в развитых странах увеличилась [2]. Наибольшая частота встречаемости заболевания, > 10% [5, 6], была отмечена в странах Океании, особенно в таких этнических группах, как тайваньские аборигены и маори [4]. В большинстве стран Северной Америки и Западной Европы распространенность подагры составляет 1-4% [7]. В Великобритании она равняется 2,49 % [4], аналогичные результаты получены в Испании [8] и Нидерландах [4]. В Германии подагрой болеет 1,4 % населения в целом [9]. Во Франции и Италии заболеваемость подагрой существенно ниже и равняется примерно 0,9%. Самая низкая зарегистрированная распространенность подагры в Европе приходится на Португалию и Чешскую Республику и составляет только 0,3% среди взрослых. Заболе-

вание существенно реже встречается в регионах бывшего Советского Союза, Гватемале, Иране, Малайзии, Филиппинах, Саудовской Аравии, Японии, Южной Корее, сельских районах Турции и Африканских странах [2]. В США распространенность подагры среди взрослых составляет 3,9% (8,3 млн. человек), от 2,0% у женщин до 5,9% у мужчин [10], количество амбулаторных посещений достигает 7 миллионов, а в связи с острыми атаками подагры медицинские учреждения ежегодно посещает 2 миллиона человек. Общие ежегодные расходы на амбулаторную помощь, связанную с подагрой, оцениваются в 933 миллиона долларов, при этом расходы на лечение составляют 61% от общих затрат [11].

### Факторы риска подагры

#### Гиперурикемия

Устойчивая гиперурикемия является физиологической предпосылкой развития подагры и основным ее фактором риска [1]. Клиника подагры определяется наличием кристаллов МУН. Двумя основными факторами, которые предрасполагают к образованию кристаллов МУН, являются хроническая гиперурикемия и локальные характеристики ткани, которые способствуют их появлению и росту [4]. Когда уровень сывороточной мочевой кислоты (МК) превышает предел растворимости, соответствующий нормальным физиологическим условиям (приблизительно 0,375 ммоль/л или 6,6 мг/дл при 37°C), начинают формироваться кристаллы МУН [1, 3, 4]. Ряд факторов может влиять на растворимость МК в суставе. К ним относятся pH синовиальной жидкости, концентрация воды, уровень электролитов и других компонентов, таких как протеогликаны и коллаген [3].

Исследование, проведенное у 223 пациентов с бессимптомной гиперурикемией в Тайване, показало высокую 5-летнюю заболеваемость подагрой, которая составила 18,8%. Другое исследование, проведенное в Германии, также показало увеличение риска подагры в 32 раза у пациентов с гиперурикемией в сравнении с теми, кто имел нормальный уровень МК в сыворотке крови [4, 12]. В проспективном исследовании, выполненном в Бостоне с участием 2280 здоровых мужчин, установлено, что за пятилетний период наблюдения у 22% участников с уровнем МК в сыворотке крови > 0,54 ммоль/л (9 мг/дл) возникла подагра [13].

Высокий уровень сывороточных уратов является, кроме того, предиктором подагрических атак. Наблюдение за 2237 пожилыми пациентами показало, что при содержании МК в сыворотке крови от 0,36 до 0,54 ммоль/л (6-9 мг/дл) частота обострений подагры в течение 12 месяцев была в два раза выше, чем у тех, кто имел уровень уратов < 0,36 ммоль/л (6 мг/дл), а при увеличении количества МК в сыворотке крови > 0,54 ммоль/л (9 мг/дл) вспышки подагры возникали в 3 раза чаще [14].

#### **Генетические факторы риска**

Тот факт, что генетические особенности человека способствуют развитию подагры, подтверждается клиническими и эпидемиологическими данными, а также последними достижениями в области генетических исследований. Различия в распространенности подагры предполагают этническую и генетическую предрасположенность. Имеются убедительные доказательства, подтверждающие существование семейной формы подагры [4]. Выявлена ассоциация генов SLC2A9, ABCG2, SLC22A12, GCKR и PDZK1 с сывороточным уровнем уратов и/или подагрой [15]. Определенные локусы кодируют почечный транспорт уратов, в то время как другие отвечают за пути метаболизма МК [1].

#### **Возраст, пол и социальноэкономические факторы**

Частота и распространенность подагры увеличивается с возрастом во всех странах, достигая плато после 70 лет. Мужчины болеют чаще, чем женщины, при этом соотношение мужчин и женщин составляет 3-4:1 [4]. Гендерное неравенство уменьшается с возрастом вследствие постменопаузального снижения урикозурического эффекта эстрогенов [1]. Использование заместительной гормональной терапии уменьшает риск возникновения подагры у женщин [4, 16].

В нескольких европейских исследованиях сообщалось, что сельские жители имеют более низкий риск подагры, чем у проживающих в городах. Частота заболевания выше у тех, кто имеет менее квалифицированную работу [4].

#### **Масса тела**

Ожирение является важным фактором риска подагры. По результатам проспективного исследования с участием > 47 000 человек, скорректированное отношение риска (ОР) возникновения подагры в течение 12 лет увеличивалось с 1,95 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,44-2,65) для пациентов с индексом массы тела

(ИМТ) от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> до 2,97 (95% ДИ 1,73-5,10) при ИМТ ≥ 35 кг/м<sup>2</sup> в сравнении с теми, у кого ИМТ составлял от 21 до 22,9 кг/м<sup>2</sup> (P < 0,001) [17]. В то же время снижение массы тела было связано с уменьшением вероятности возникновения подагры и достижением целевой концентрации уратов в сыворотке крови ≤ 0,36 ммоль/л (6 мг/дл) [1, 18].

#### **Диета**

МК образуется в результате метаболизма экзогенных пуринов, источником которых является пища, а также эндогенных продуктов клеточного метаболизма. Диета с высоким содержанием пуринов животного происхождения (например, употребление красного мяса или ракообразных) ассоциируется с гиперурикемией. Кроме того, продукты и напитки с высоким содержанием фруктозы являются признанными факторами риска развития подагры в связи с тем, что фруктоза является единственным углеводом, который увеличивает уровень уратов в сыворотке крови. Исключение пищевых продуктов, содержащих большое количество пуринов и фруктозы, или ограничение их использования предотвращает появление гиперурикемии и подагры. Вероятность возникновения подагры увеличивается на 21% при употреблении каждой дополнительной порции мяса в день и на 7% на каждую дополнительную порцию морепродуктов в неделю. В то же время, пища, содержащая богатые пурином овощи (такие как фасоль, чечевица, грибы, горох, бобы), не ассоциируется с повышением риска возникновения этого заболевания [1, 3, 19]. Употребление кофе, но не чая, связано с низким риском возникновения подагры [1, 20].

#### **Алкоголь**

Алкоголь способствует увеличению уровня сывороточных уратов и образованию предшественников МК. Кроме того, он может препятствовать выделению уратов почками. Пиво и крепкий алкоголь имеют более значимый потенциальный риск подагры, чем вино, хотя все виды алкогольных напитков могут провоцировать обострения заболевания [1].

#### **Лекарственные средства**

Диуретики способствуют возникновению гиперурикемии путем увеличения резорбции в почках и снижения почечной секреции уратов, а также вследствие уменьшения объема циркулирующей крови. В отличие от калийсберегающих диуретиков, использование петлевых, тиазидных и тиазидоподобных диуретиков связано

с повышенным риском возникновения подагры [21]. Применение лозартана и блокаторов кальциевых каналов ассоциируются с более низким риском возникновения подагры, в то время как использование  $\beta$ -блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецептора к ангиотензину II было связано с его увеличением [22]. Прием низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) нежелателен для пациентов с подагрой в связи с их способностью задерживать выделение уратов почками. В отличие от этого высокие дозы АСК оказывают урикозурический эффект. Кроме того, препаратами, которые уменьшают клиренс уратов в почках, являются циклоспорин, пиразинамид и этамбутол [1, 4].

### **Трансплантация органов**

Пациенты, перенесшие трансплантацию почки, имеют повышенный риск развития подагры из-за имеющейся у них почечной недостаточности и применения циклоспорина для предотвращения отторжения трансплантата. Аналогичная ситуация складывается при трансплантации сердца, в то же время, не отмечено увеличения риска подагры при трансплантации печени [1]. Гиперурикемия была обнаружена у 50-80% пациентов, получавших циклоспорин после трансплантации, а у 28% из них развилась подагра [4, 23], в то время как использование такролимуса предположительно в меньшей степени ассоциировано с гиперурикемией. Не отмечено негативного влияния микофенолата мофетила на содержание в крови МК [1].

### **Значение коморбидной патологии**

При почечной недостаточности возрастает риск развития подагры в связи с тем, что при снижении функции почек уменьшается клиренс МК. С другой стороны, выделение уратов с мочой, вероятно, может приводить к формированию почечной недостаточности [24]. Кроме того, применение ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринола и фебуксостата) у пациентов с хроническим заболеванием почек способствует снижению почечной функции [1, 25, 26]. При псориазе может повышаться уровень МК в сыворотке крови, предположительно вследствие увеличения скорости обновления клеток в бляшках. Артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия и метаболический синдром в значительной степени ассоциируются с подагрой [1, 27]. В свою

очередь гиперурикемия, а также прием ЛС, которые используются для купирования приступов подагры, в частности нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), могут повысить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [1].

По данным исследования ARIC при анемии риск возникновения подагры увеличивается на 73% [28]. Полициитемия, вторичная по отношению к хроническим заболеваниям легких, может сопровождаться нарушением обмена уратов [4]. Возможным объяснением ассоциации между подагрой и гипотиреозом является способность гормонов щитовидной железы влиять на уровень МК в сыворотке крови посредством регуляции скорости клубочковой фильтрации [29].

### **Факторы, способствующие образованию кристаллов моноурата натрия**

Было высказано предположение, что ряд факторов может способствовать формированию кристаллов МУН или провоцировать развитие обострений. Лабораторные исследования позволяют предположить, что такие факторы, как изменение температуры, механическое воздействие, прием хондроитинсульфата, повышение уровня кальция и свинца, а также снижение pH ускоряют кристаллизацию МУН в хрящах и других тканях [30, 31]. В свою очередь кристаллы МУН инициируют воспалительный процесс, поглощаются синовиальными фагоцитарными клетками, что приводит к высвобождению лизосомальных ферментов и повышению уровня воспалительных хемокинов [3].

Остеоартроз может быть предрасполагающим фактором возникновения подагры, так как изменение свойств хряща при остеоартрозе облегчает образование и рост кристаллов МУН, так же, как и кристаллов кальция (пирофосфата кальция и основных фосфатов кальция) [4, 31].

### **Клинические проявления подагры**

Подагра чаще всего поражает мужчин среднего возраста, преимущественно в 40-50 лет, но заболевание может развиваться у женщин и молодых мужчин. В клинической картине подагры выделяют острый подагрический артрит, межприступный период, интермиттирующий подагрический артрит и хроническую тофусную подагру [3, 32]. Острый приступ подагры харак-

теризуется внезапным началом, сопровождается резкой болью, которая достигает максимума обычно в течение 24 ч. Приступы часто начинаются ночью [33]. Классической локализацией острого подагрического артрита является поражение плюснефалангового сустава первого пальца стопы, возможно поражение голеностопных и коленных суставов. Редко поражаются тазобедренные и плечевые суставы, крайне редко – позвоночник [3]. Вовлеченный сустав обычно припухший, гиперемизированный, горячий на ощупь и резко болезненный, так что даже прикосновение легкой одежды или простыни сопровождается усилением боли. Возможно появление лихорадки, головной боли, недомогания. Параллельно может увеличиться скорость оседания эритроцитов и появиться лейкоцитоз. Острый приступ подагры заканчивается в течение 7-14 дней без лечения, с постепенным уменьшением боли и признаков воспаления в пораженном суставе. В патологический процесс могут также вовлекаться периапарткулярные структуры, в том числе суставная сумка и сухожилие [1, 32]. В межприступные периоды клинические признаки артрита отсутствуют и пациент не чувствует себя больным. Даже после устранения симптомов заболевания кристаллы МУН сохраняются в суставе, что может явиться причиной повторных атак. При сохраняющейся гиперурикемии последующие обострения могут длиться дольше и вовлекается большее количество суставов, т.е. развивается подагрический полиартрит. Длительное течение заболевания и сохраняющаяся гиперурикемия приводят к формированию стойкого воспалительного процесса, клинически напоминающего ревматоидный артрит [1]. Диагноз хронического подагрического артрита правомочен в том случае, если признаки воспаления в суставах сохраняются более 3 мес. При хроническом артрите в патологический процесс вовлекаются суставы не только нижних, но и верхних конечностей [32]. Стойкая гиперурикемия способствует постоянному отложению уратов, некоторые из которых клинически проявляется как подкожные узелки (тофусы). Несмотря на то, что тофусы обычно являются признаком хронической подагры, у некоторых пациентов они могут присутствовать изначально. Возможно образование тофусов практически во всех органах и тканях. Типичная их локализация – область коленных и локтевых суставов, пальцы кистей и стоп, ушные раковины и сухожилия (например, ахиллово сухожилие) [34]. Поражаются структу-

ры сустава, прежде всего хрящ и субхондральная кость [32]. Тофусы – не просто инертное скопление уратов, они являются биологически активной, сложной, хронической гранулематозной воспалительной реакцией ткани на кристаллы МУН [1, 35].

### Диагностика подагры

Для подтверждения диагноза достоверной подагры необходимо идентифицировать кристаллы МУН в синовиальной жидкости или аспирате тофуса с помощью поляризационной микроскопии. Во время обострения подагры кристаллы МУН могут присутствовать внутри полиморфноядерных клеток или экстрацеллюлярно. Поляризационная микроскопия позволяет различить кристаллы пирофосфата кальция и МУН. Несмотря на то, что наличие кристаллов МУН в синовиальной жидкости или аспирате тофуса является абсолютно специфичным для подагры тестом, могут возникать технические сложности при получении синовиальной жидкости, особенно из небольших суставов, а также возможна неадекватная оценка при выполнении поляризационного микроскопического исследования. Следует учесть, что кристаллы уратов могут присутствовать в синовиальной жидкости при инфекционных и других острых артритах, поэтому необходима интерпретация результатов исследования врачом для подтверждения диагноза [1].

Другим важным диагностическим тестом является определение уровня МК в сыворотке крови пациента с предполагаемым диагнозом подагры. Содержание уратов в сыворотке крови обычно повышено, однако во время обострения заболевания оно может уменьшаться до нормального уровня,  $\leq 0,36$  ммоль/л (6 мг/дл) при отсутствии приема препаратов, снижающих уровень МК [36]. Гиперурикемия наблюдается примерно в 5 раз чаще, чем подагра [10], поэтому большое число пациентов имеет бессимптомную гиперурикемию [1].

Существенное значение в диагностике подагрического артрита и оценке результатов лечения имеют методы визуализации. Чаще всего в клинической практике используется рентгенография, однако следует учесть, что рентгенографические изменения могут не выявляться в течение как минимум 10 лет после первой подагрической атаки [3, 37]. При хронической тофусной подагре рентгенография позволяет выявлять костные эро-

зии, асимметричные, часто с нависающими краями, отложения МУН в хрящевой части, наличие тофусов. Рентгенография имеет низкую чувствительность (31%), однако ее специфичность высока (93%) [1, 3, 38].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет идентифицировать отложения уратов в суставе и признаки воспаления (синовит и теносиновит). Такие ультразвуковые признаки, как «двухконтурный сигнал» и гиперэхогенное усиление над поверхностью гиалинового суставного хряща, имеют хорошую чувствительность (83%) и специфичность (76%) [1]. Агрегаты микрокристаллов МУН могут быть обнаружены как гиперэхогенные пятна или ярко очерченные очаги. Исследование в доплеровском режиме позволяет установить наличие активного воспаления в синовиальных оболочках по оценке состояния сосудистого рисунка. Это важно для диагностики и мониторинга болезни, а также для оценки реакции пациента на проводимую терапию. Эрозии костей определяются при подагре как «внутри- и/или внесуставной разрыв поверхности кости, видимый в двух перпендикулярных плоскостях» [1, 3].

Компьютерная томография (КТ) характеризуется отличным разрешением и высокой контрастностью, поэтому считается лучшим методом оценки кристаллических артропатий [39]. Однако КТ уступает другим методам визуализации в диагностике острой подагры, поскольку не позволяет выявить воспаление, синовит, теносиновит и остит. В то же время этот метод имеет преимущества в диагностике хронической подагры. Он способен обнаруживать эрозии лучше, чем магнитно-резонансная томография [3]. Чувствительность КТ составляет 87%, а специфичность – 84% [1].

Кроме того, в диагностике подагры могут быть использованы магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография, преимущественно в ситуациях, требующих проведения дифференциальной диагностики, а также в случае нетипичных проявлений заболевания. Высокая стоимость этих исследований ограничивает их применение в рутинной клинической практике [3].

### **Классификационные критерии подагры**

В 2015 г. эксперты Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology,

ACR) и Европейской противоревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) разработали новые классификационные критерии подагры. Экспертная комиссия состояла из 19 врачей, имеющих клинический и/или исследовательский интерес в отношении подагры (17 ревматологов и 2 врача первичной медико-санитарной помощи) и эпидемиолог/специалист по медико-биологической статистике. Из США было 9 членов группы, 8 – из Европы, 2 – из Новой Зеландии и 1 – из Мексики. Экспертная комиссия определила соответствующие клинические, лабораторные и визуальные параметры для подагры. Первоначально врачи, имеющие опыт в диагностике подагры, и пациенты с подагрой выявили факторы, которые, по их мнению, отличают подагру от других ревматических заболеваний. После чего было протестировано 983 пациента из ревматологических клиник в 16 странах. Всем включенным в исследование пациентам была выполнена аспирация синовиальной жидкости из пораженного сустава или тофуса сертифицированным специалистом и один из методов визуализации (УЗИ или рентгенография). Пациенты делились в две группы по наличию или отсутствию кристаллов МУН в синовиальной жидкости. Контрольную группу составляли те, у кого кристаллы в синовиальной жидкости отсутствовали. В последующем сравнивались новые критерии с существовавшими ранее. На основании проведенной экспертами работы были сформулированы критерии включения и исключения, а также пошаговый алгоритм диагностики подагры [34].

Новый вариант классификационных критериев представлен в таблице 1.

Каждый критерий оценивается в баллах, общее значение может составить до 23 баллов. Оценка 8 баллов или более считается диагностически значимой для подагры [2].

Классификационные критерии подагры ACR/EULAR 2015 г. имеют преимущества по сравнению с предыдущими вариантами в связи с тем, что были усовершенствованы клинические и лабораторные характеристики, а также включены новые методы визуализации. Предполагается, что эти критерии будут применяться для включения пациентов с подагрой в будущие клинические исследования [34]. Как правило, классификационные критерии используются для идентификации пациентов в научном исследовании и не предназначены для применения в

Таблица 1 – Классификационные критерии ACR/EULAR 2015 г.

Критерии	Категории	Оценка в баллах
<b>Шаг 1:</b> Критерии включения (критерии, приведенные ниже, применяются к тем пациентам, кто имеет эти критерии включения)	По крайней мере 1 эпизод припухлости, боли или повышенной чувствительности в периферическом суставе или синовиальной сумке	
<b>Шаг 2:</b> Достаточный критерий (если он присутствует, можно классифицировать подагру без применения критериев, перечисленных ниже)	Наличие кристаллов моноурата натрия в пораженном суставе или синовиальной сумке (т.е. в синовиальной жидкости) или тофусе	
<b>Шаг 3:</b> Критерии (используются при отсутствии достаточного критерия) <i>Клинические</i> Эпизод(ы) типичных симптомов с вовлечением сустава/ синовиальной сумки <sup>a</sup>	Голеностопный сустав либо суставы средней части стопы (как часть эпизода моно- или олигоартрита без вовлечения первого плюснефалангового сустава) Вовлечение первого плюснефалангового сустава (моно- или олигоартрит)	1 2
Характеристика симптомов когда-либо бывшего эпизода: • эритема над пораженным суставом (сообщенная пациентом или наблюдавшаяся врачом) • невозможность терпеть прикосновение и давление на пораженный сустав • большие затруднения при ходьбе или невозможность использовать пораженный сустав	Одна характеристика Две характеристики Три характеристики	1 2 3
Продолжительность когда-либо бывшего эпизода(-ов) Наличие когда-либо $\geq 2$ признаков, вне зависимости от противовоспалительной терапии: • длительность максимальной боли в течение $< 24$ ч • разрешение симптомов в течение $\leq 14$ дней • полное разрешение симптомов (до исходного уровня) между эпизодами	Один типичный эпизод Повторяющиеся типичные эпизоды	1 2
Клинические признаки тофуса Дренирующийся или мелоподобный подкожный узел под прозрачной кожей, часто с вышележащей васкуляризацией, расположенный в типичных местах: суставы, уши, синовиальная сумка локтевого отростка, подушечки пальцев, сухожилия (например, ахилловы)	Присутствуют	4
<i>Лабораторные</i> Определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови уриказным методом В идеале следует оценивать в то время, когда пациент не получает уратснижающей терапии и после $> 4$ нед от начала эпизода (т.е. во время межприступного периода); если это практически осуществимо, ретест должен быть выполнен с соблюдением этих условий. Должно быть оценено максимальное значение независимо от времени проведения исследования <sup>b</sup>	$< 4$ мг/дл ( $< 0,24$ ммоль/л) 6–8 мг/дл (0,36–0,48 ммоль/л) 8–10 мг/дл (0,48–0,60 ммоль/л) $\geq 10$ мг/дл ( $\geq 0,60$ ммоль/л)	–4 2 3 4
Анализ синовиальной жидкости из когда-либо вовлеченного сустава или суставной сумки (должен оцениваться обученным специалистом) <sup>c</sup>	Отрицательный результат определения моноурата натрия	–2
<i>Методы визуализации</i> <sup>d</sup> Визуальные признаки отложения уратов в пораженном (когда-либо) суставе или суставной сумке: ультразвуковой признак двойного контура <sup>e</sup> или демонстрация уратных депозитов при двухэнергетической компьютерной томографии <sup>f</sup>	Присутствуют (либо возможно)	4
Визуальные признаки повреждения сустава, связанного с подагрой: обычная рентгенография рук и/или ног демонстрирует по крайней мере 1 эрозию <sup>g</sup>	Присутствуют	4

Примечание: а) эпизоды бывших когда-либо симптомов, которые включают припухлость, боль, чувствительность при пальпации периферического сустава или суставной сумки;

b) если сывороточный уровень уратов  $< 4$  мг/дл (0,24 ммоль/л), следует вычесть 4 балла, если он составляет 4–6 мг/дл (0,24–0,36 ммоль/л) – следует оценивать это как 0 баллов;

c) если поляризационная микроскопия синовиальной жидкости из пораженного (когда-либо) сустава или сумки, выполненная подготовленным исследователем, не выявляет кристаллы моноурата натрия, следует вычесть 2 балла, если синовиальная жидкость не была оценена – считать это как 0 баллов;

d) если методы визуализации недоступны – оценить это как 0 баллов;

e) наличие гиперэхогенной прерывистой полоски на поверхности гиалинового хряща, вне зависимости от угла ультразвукового луча (ложноположительный признак двойного контура (артефакта), которая может появиться на поверхности хряща, но должна исчезнуть при изменении угла осмотра;

f) наличие уратов с цветовым кодом в области суставов или периартикулярно, изображения должны быть получены при компьютерной томографии с использованием специфического программного обеспечения для подагры;

g) эрозия определяется как кортикальный дефект со склеротическим ободком и нависающим краем (за исключением дистальных межфаланговых суставов) и в форме крыла чайки.

качестве диагностических критериев в клинической практике, но, тем не менее, они могут быть полезны ревматологам для оценки пациентов с подагрой.

## Лечение подагры

### Немедикаментозная терапия

Немедикаментозная терапия, в первую очередь соблюдение диеты, является важным компонентом лечения подагры. Рекомендуется избегать или ограничивать употребление продуктов, богатых пуринами, в первую очередь животного происхождения (красное мясо и моллюски), и алкогольных напитков (пива, крепкого алкоголя и вина). Сокращение потребления таких продуктов, даже без полного их исключения, может способствовать снижению уровня МК в сыворотке крови. Следует также ограничивать использование или избегать употребления подслащенных напитков с высоким содержанием фруктозы. Снижение массы тела может быть важным фактором уменьшения содержания уратов в сыворотке крови. Полезно поддержание адекватной гидратации и соблюдение диеты с высоким содержанием обезжиренных молочных продуктов и растительных масел, таких как оливковое и подсолнечное [1, 19, 40]. Было установлено, что витамин С увеличивает почечную экскрецию МК, поэтому его можно использовать в качестве добавки во время лечения пациентов с подагрой [3, 41]. Имеются предположения, что употребление в пищу вишни связано с уменьшением риска возникновения приступов подагры [42].

### Лекарственные средства в лечении подагры

Подавляющее большинство пациентов нуждается в назначении ЛС. Для лечения подагры используются следующие группы ЛС: 1) уратснижающие ЛС, которые являются основой терапии, потому что гиперурикемия – это веду-

щий патофизиологический механизм заболевания; 2) ЛС для профилактики обострений заболевания и смягчения ожидаемого увеличения риска вспышек подагры во время начальной фазы лечения; и 3) противовоспалительная терапия. Выбор ЛС зависит от индивидуальных особенностей пациента и наличия у него сопутствующих заболеваний. Показаниями для начала уратснижающей терапии является установление определенного диагноза подагры, частые обострения заболевания ( $\geq 2$  раз в год), наличие тофусов, которые выявляются при осмотре пациента и инструментальном обследовании и нефролитиаз в анамнезе [1, 3].

### Уратснижающая терапия

Лечение пациентов, у которых имеются показания к уратснижающей терапии, должно быть начато в межприступный период. Задачей лечения является снижение уровня МК в сыворотке крови и поддержании его ниже целевого показателя, равного 0,36 ммоль/л (6 мг/дл). Предполагается, что для пациентов с тофусами может быть целесообразным снижение содержания МК  $< 0,30$  ммоль/л (5 мг/дл), так как это способствует уменьшению размеров тофуса [1, 43].

Уратснижающая терапия направлена на долгосрочную перспективу. При наблюдении за пациентами, получавшими уратснижающие средства в течение 5 лет, установлено, что у тех, кто имел сывороточный уровень МК в момент прекращения лечения  $< 0,30$  ммоль/л (5 мг/дл), время до обострения составило в среднем 48 месяцев, в то время как у пациентов с более высокими уровнями сывороточных уратов обострение наступало в среднем через 29 месяцев [1, 44].

В клинической практике используются такие группы ЛС, как ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол и фебуксостат), урикозури-



ческие средства (пробенецид, бензбромарон и лезинурад) и рекомбинантная уриказа (пеглотиказа). Ингибиторы ксантиноксидазы являются вариантами первой линии. Пробенецид является альтернативным вариантом первой линии [43]. Ингибитор ксантиноксидазы можно сочетать с урикозурическим средством в том случае, если пациент не достиг целевых уровней МК в сыворотке крови при использовании монотерапии. Лечение уратснижающими средствами следует начинать с низкой дозы и титровать ее каждые 2-6 недель по принципу «*treat-to-target*» до достижения уровня МК в сыворотке  $< 0,36$  ммоль/л (6 мг/дл) или  $< 0,30$  ммоль/л (5 мг/дл) для тех, у кого есть тофусы. Начало лечения с более низкой дозы снижает риск обострения подагры и некоторые потенциальные побочные эффекты (особенно для аллопуринола). Пациенты должны быть информированы о преходящем повышении риска обострения подагры, в то время когда они начинают лечение уратснижающими средствами [1].

#### **Ингибиторы ксантиноксидазы**

Нарушение пуринового обмена приводит к избыточному образованию МК. Окисление гипоксантина в ксантин и ксантина в МК осуществляется посредством фермента ксантиноксидазы (ксантиноксидоредуктазы). Ингибирование ксантиноксидазы аллопуринолом и фебуксостатом позволяет уменьшить образование МК. Лечение аллопуринолом следует начинать в дозе 100 мг/сут у пациентов с нормальной функцией почек и в дозе 50 мг/сут при хронической болезни почек 4 стадии и выше [1]. В дальнейшем дозу аллопуринола титруют для достижения целевого уровня МК [43]. Большинству пациентов требуется доза выше 300 мг/сут. Максимальная доза аллопуринола составляет 800 мг/сут. При почечной недостаточности во время проводимой терапии необходим мониторинг уровня креатинина. Сыпь у пациентов, получающих аллопуринол, появляется примерно в 2-5% случаев, что может потребовать приостановки приема аллопуринола. Риск серьезных кожных реакций уменьшается с увеличением продолжительности терапии (более 6 месяцев). Тяжелая гиперчувствительность к аллопуринолу является редкой ( $< 1:1000$ ), но может быть опасной для жизни. Ее проявления включают такие серьезные кожные реакции, как синдром Стивенса-Джонсона, а также эозинофилию, лейкоцитоз, лихорадку, токсический гепатит или почечную недостаточность [1]. Фебуксостат – препарат второй линии при неэффективности

аллопуринола. Лечение пациентов с подагрой фебуксостатом начинают в дозе 40 мг/сут, при этом отсутствует необходимость регулировки дозы при легкой почечной или печеночной недостаточности. Данных об использовании фебуксостата у пациентов с клиренсом креатинина  $< 30$  мл/мин или тяжелыми нарушениями функции печени недостаточно. Максимальная доза составляет 80 мг/сут, хотя некоторым пациентам может потребоваться доза 120 мг/сут. В рандомизированном исследовании с участием 2269 пациентов с подагрой установлено, что фебуксостат в дозе 40 мг/сут не уступал в эффективности аллопуринолу в дозе 300 мг/сут или 200 мг/сут при почечной недостаточности, в то время как фебуксостат в дозе 80 мг/сут превосходил аллопуринол [45]. При лечении ингибиторами ксантиноксидазы у пациентов с подагрой необходимо мониторировать уровень ферментов печени, почечную функцию и выполнять анализ крови. Контроль содержания МК в сыворотке крови рекомендуется осуществлять каждые 2-6 недель во время первоначального титрования дозы, а затем каждые 6 месяцев, как только целевой уровень сывороточных уратов будет достигнут. Ингибиторы ксантиноксидазы противопоказаны тем, кто получает азатиоприн или его метаболит, меркаптопурин [1, 3].

#### **Урикозурики**

Урикозурики, средства увеличивающие почечную экскреция уратов, не рекомендуется применять у пациентов с нефролитиазом, клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и/или избыточной экскрецией уратов. Адекватная гидратация необходима для уменьшения риска развития нефролитиаза. Начальная доза пробенецида составляет 250 мг два раза в день, некоторым пациентам может потребоваться доза, равная 2-3 г/сут, разделенная на 2 приема. Следует учесть, что использование пробенецида увеличивает концентрацию в сыворотке крови многих ЛС, таких как пенициллины и метотрексат. Запрещается одновременное использование АСК, которая препятствует урикозурическому действию пробенецида. Бензбромарон – это мощный урикозурический препарат, который назначается один раз в день в дозе 100-200 мг/сут. Лезинурад должен применяться одновременно с ингибиторами ксантиноксидазы. Его следует принимать утром, стартовая и максимальная доза составляют 200 мг/сут. Прием препарата не рекомендуется, если клиренс креатинина менее 45 мл/мин. Нарушение функции почек возникает чаще, если лезинурад применяется один, без со-

путствующей терапии ингибиторами ксантиноксидазы. Не рекомендуется его использовать, если доза аллопуринола составляет менее 300 мг/сут (или менее 200 мг/сут у лиц с клиренсом креатинина менее 60 мл/мин) [1, 3].

### **Уриказа**

Уриказа преобразует МК в растворимый аллантаин, который является главным конечным продуктом пуринового обмена. Она была предложена для лечения подагры с целью снижения сывороточного уровня МК, профилактики формирования тофусов или уменьшения их размеров. Уриказа вводится внутривенно по 1000-3000 ЕД/сут в течение двух недель. Перед введением проводится премедикация антигистаминными средствами и глюкокортикостероидами (ГКС). Возможны побочные аллергические реакции. В связи с высокой токсичностью и частыми аллергическими реакциями сейчас практически не используется [1, 3]. Пеглотиказа – рекомбинантная уриказа с присоединённой цепью полиэтиленгликоля (пегилированная). Она используется для лечения пациентов с тяжёлой, плохо контролируемой подагрой, устойчивых к традиционным методам лечения или имеющих непереносимость других ЛС. Назначается внутривенно в дозе 8 мг каждые 2 недели после премедикации антигистаминными средствами и ГКС. Сывороточный уровень МК должен определяться перед каждой инфузией. Отсутствие ответа сывороточных уратов на лечение является предиктором инфузионной реакции. Терапия пеглотиказой должна быть прекращена, если содержание МК в сыворотке крови увеличивается до уровня  $> 0,36$  ммоль/л (6 мг/дл) при определении 2 раза подряд. Из побочных реакций наиболее значим риск инфузионных реакций и анафилаксия. Не рекомендуется использование пеглотиказы у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Необходима осторожность у пациентов с сердечной недостаточностью. Вся другая уратснижающая терапия должна быть прекращена до начала лечения пеглотиказой и не должна начинаться во время ее использования, потому, что это может маскировать ответ сывороточных уратов на лечение как предиктора инфузионной реакции [1, 3].

### **Профилактика обострений подагры во время инициирования уратснижающей терапии**

Для профилактики риска возникновения

приступов подагры во время начальной терапии уратснижающими средствами пациентам должен назначаться колхицин в дозе 0,6 мг один или два раза в сутки или НПВС [1, 3, 46]. У ряда пациентов имеются противопоказания или непереносимость указанных ЛС. В этих случаях возможно применение ГКС в низкой дозе ( $\leq 10$  мг/сут преднизолона). Продолжительность профилактики должна составлять 6 месяцев [1, 3, 46]. Доза колхицина должна быть уменьшена или лечение полностью прекращено при нарушении функции почек и печени, а также при использовании ЛС, ингибирующих цитохром P4503A4 и Р-гликопротеин. Взаимодействия могут возникнуть с такими ЛС, как циклоспорин, кларитромицин, некоторые противогрибковые и антиретровирусные агенты, блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем и верапамил), а также соком грейпфрута. Сопутствующее использование статинов может увеличивать риск нейро- и миотоксичности. Необходимо контролировать состояние желудочно-кишечного тракта и делать анализы крови. Побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта – диарея, тошнота или рвота [3]. У пациентов без противопоказаний колхицин хорошо переносится.

НПВС не следует использовать при почечной недостаточности или риске желудочно-кишечного кровотечения. Они должны применяться с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сердечной недостаточностью [1].

### **Лечение обострений подагры**

Оптимальное лечение обострений подагрического артрита заключается в неотложном устранении воспаления и уменьшении боли в пораженном суставе. Противовоспалительная терапия уменьшает также функциональные нарушения в пораженном суставе, возникающие при обострении подагры. Лечение должно начинаться как можно быстрее, после появления первых симптомов, указывающих на обострение заболевания. Пациентам необходимо иметь все необходимые ЛС для купирования обострений и использовать их по мере необходимости для облегчения своего состояния [1, 3]. В первые несколько дней доза должна быть выше, а затем ее можно постепенно снижать. Лечение должно продолжаться до тех пор, пока обострение не разрешится. Выбор конкретного ЛС, которое необхо-

димо использовать, зависит от индивидуальных особенностей пациента, степени выраженности обострения и сопутствующих заболеваний. Для купирования легкой и умеренной боли, в том случае, если обострение затрагивает только один или несколько суставов, рекомендуется использовать монотерапию первой линии – НПВС, колхицин или системные ГКС [46]. Внутрисуставные инъекции ГКС являются хорошей альтернативой при поражении 1 или 2 суставов. При более тяжелых обострениях подагры, таких как полиартрит или вовлечение нескольких крупных суставов, может потребоваться комбинированная терапия: 1) сочетание колхицина с НПВС, 2) пероральных ГКС с колхицином, 3) внутрисуставное введение ГКС вместе с любым из трех пероральных лекарственных средств [46].

Лечение должно начинаться в течение 24 часов после возникновения приступа, что позволяет уменьшить его тяжесть и продолжительность или полностью прекратить обострение. Колхицин более эффективен в самом начале подагрического приступа. По этой причине приветствуется тактика «pill-in-the-pocket», («таблетка в кармане») или «medications-in-pocket», («лекарство в кармане»), которая рекомендуется пациентам с установленным заболеванием для того, чтобы они могли начать лечение при первых признаках обострения [1, 3, 46]. Прием препарата должен начинаться с достаточно высокой дозы, которая затем может быть снижена после нескольких дней приема. Продолжительность терапии обычно составляет не менее 7-10 дней, а для некоторых пациентов может потребоваться более длительное лечение. Необоснованное уменьшение продолжительности лечения может привести к возврату симптомов, в том случае, если сохраняются признаки воспаления. Колхицин противопоказан для пациентов с 5-й стадией хронической болезни почек (скорость клубочковой фильтрации < 15 мл/мин) или находящихся на гемодиализе. Дозу колхицина следует уменьшать и у пациентов с печеночной недостаточностью, так как это ЛС элиминируется преимущественно через гепатобилиарную систему [3].

#### **Нестероидные противовоспалительные средства**

Нет данных, свидетельствующих о преимуществах одного НПВС над другим. Примерная схема лечения: напроксен 500 мг дважды в сутки до купирования приступа подагры или в течение 3 дней, затем более низкую дозу (250 мг два раза

в день) на протяжении 4-7 дней или до разрешения обострения [1].

#### **Колхицин**

Рекомендуется начать прием колхицина в течение ≤ 36 часов от начала обострения подагры [46], т.к. он менее эффективен при затянувшемся подагрическом приступе [1]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) утвердило дозировку колхицина, которую необходимо применять при обострении подагры. Она составляет 1,2 мг немедленно, затем 0,6 мг через 1 час. Через 12-24 ч колхицин продолжают принимать по 0,6 мг дважды в день [1, 46]. В рандомизированном исследовании с участием 184 человек было показано, что такой режим купирования приступа подагры так же эффективен, как и использование более высокой дозы. В то же время, частота побочных эффектов была сопоставима с плацебо [47]. Доза колхицина должна быть уменьшена у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью [1].

#### **Глюкокортикостероиды**

ГКС являются предпочтительными ЛС для купирования обострений подагры у пациентов с почечной недостаточностью или противопоказаниями к использованию НПВС и/или колхицина. Внутрисуставные инъекции метилпреднизолона в дозе 40-80 мг (в зависимости от размера сустава) могут быть использованы в случае олиго- или моноартрита, в то время как пероральные ГКС предпочтительны в случае полиартрита. Можно применить ГКС внутрь в дозе 30-60 мг в сутки в пересчете на преднизолон в течение 2 дней (в зависимости от тяжести обострения), затем дозу уменьшают на 5-10 мг каждые 2 дня (с учетом начальной дозы) в течение 10-14 дней. Осторожность при назначении пероральных ГКС следует соблюдать у пациентов с сердечной недостаточностью или гипергликемией. Менее выраженная минералокортикоидная активность дексаметазона позволяет его использовать у пациентов с сердечной недостаточностью, в том случае, если другие методы лечения, включая внутрисуставные инъекции ГКС, невозможны [1, 3].

#### **Альтернативные методы лечения**

В связи с имеющимися у ряда пациентов многочисленными противопоказаниями к использованию стандартной противовоспалительной терапии, ее непереносимости или недостаточной эффективности существует необходимость поиска альтернативных методов купирования обо-

стрений подагры. Одним из таких направлений является использование антагонистов интерлейкина-1 (ИЛ-1). Эта группа ЛС не рекомендована для лечения подагры в США, но в Европейском Союзе одобрен препарат канакинумаб. Канакинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1/каппа изотипа к ИЛ-1 $\beta$ . Препарат нейтрализует его, блокируя взаимодействие ИЛ-1 $\beta$  с его рецепторами, и уменьшает продукцию медиаторов воспаления [1, 3].

Канакинумаб необходимо вводить как можно раньше после начала приступа подагрического артрита в дозе 150 мг подкожно в те участки тела, где есть подкожно-жировая клетчатка (живот, переднюю поверхность бедра или заднебоковую поверхность плеча). Клинический эффект наблюдается в течение короткого промежутка времени. Уменьшаются такие признаки воспаления в пораженном суставе, как боль, отек и гиперемия. При применении канакинумаба у больных с острым приступом подагрического артрита снижается уровень С-реактивного белка и сывороточного амилоида А. Пациентам, ответившим на лечение, повторное введение канакинумаба возможно, как минимум, через 12 нед после предыдущей инъекции [1, 3].

### Обновленные рекомендации Европейской противоревматической лиги (EULAR) 2016 г. по ведению пациентов с подагрой

В 2016 г. целевая группа EULAR, состоявшая из 15 ревматологов, 1 радиолога, 2 врачей общей практики, 1 научного сотрудника, 2 пациентов и 3 специалистов в области эпидемиологии/методологии из 12 европейских стран, создала обновленные рекомендации по ведению пациентов с подагрой [48]. Был выполнен систематический обзор литературы по всем аспектам лечения подагры. Впоследствии путем использования консенсусного подхода Delphi были сформулированы рекомендации, состоящие из трех основных принципов и 11 ключевых рекомендаций (табл. 2).

### Заключение

Подагра является одним из наиболее распространенных воспалительных артритов, характеризуется периодами обострений и ремиссий. Несмотря на достижения последних лет в диагностике и лечении этого заболевания, подагра часто неверно диагностируется, а ведение пациентов

остается недостаточно эффективным. В связи с этим были разработаны усовершенствованные международные классификационные критерии и обновлены рекомендации по лечению пациентов с этим заболеванием, позволяющие стандартизировать основные принципы ведения пациентов с подагрой.

### Литература

1. Neogi, T. Gout / T. Neogi // *Ann. Intern. Med.* – 2016. – Vol. 165, N 1. – P. ITC1–ITC16.
2. Diagnosis of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline / S. J. Newberry [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 166, N 1. – P. 27–36.
3. Ragab, G. Gout: An old disease in new perspective – A review / G. Ragab, M. Elshahaly, T. Bardin // *J. Adv. Res.* – 2017 Sep. – Vol. 8, N 5. – P. 495–511.
4. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors / C. F. Kuo [et al.] // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2015 Nov. – Vol. 11, N 11. – P. 649–662.
5. Pascart, T. Gout in French Polynesia: a survey of common practices / T. Pascart, E. Oehler, R. M. Flipo // *Joint. Bone Spine.* – 2014 Jul. – Vol. 81, N 4. – P. 374–375.
6. Prevalence of gout with comorbidity aggregations in southern Taiwan / F. Y. Tu [et al.] // *Joint Bone Spine.* – 2015 Jan. – Vol. 82, N 1. – P. 45–51.
7. Roddy, E. The changing epidemiology of gout / E. Roddy, W. Zhang, M. Doherty // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* – 2007 Aug. – Vol. 3, N 8. – P. 443–449.
8. Sicras-Mainar, A. Resource use and economic impact of patients with gout: a multicenter, population-wide / A. Sicras-Mainar, R. Navarro-Artieda, J. Ibanez-Nolla // *Reumatol. Clin.* – 2013 Mar-Apr. – Vol. 9, N 2. – P. 94–100.
9. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005 / L. Annemans [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008 Jul. – Vol. 67, N 7. – P. 960–966.
10. Zhu, Y. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 / Y. Zhu, B. J. Pandya, H. K. Choi // *Arthritis Rheum.* – 2011 Oct. – Vol. 63, N 10. – P. 3136–3141.
11. Ambulatory resource utilization and cost for gout in United States / C. Li [et al.] // *Am. J. Pharm. Benefits.* – 2013 Mar. – Vol. 5, N 2. – P. e46–e54.
12. The degree of asymptomatic hyperuricemia and the risk of gout. A retrospective analysis of a large cohort / H. Duskina-Bitan [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2014 Apr. – Vol. 33, N 4. – P. 549–553.
13. Campion, E. W. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study / E. W. Campion, R. J. Glynn, L. O. DeLabry // *Am. J. Med.* – 1987 Mar. – Vol. 82, N 3. – P. 421–426.
14. Quality of care for gout in the US needs improvement / J. A. Singh [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007 Jun. – Vol. 57, N 5. – P. 822–829.
15. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations / A. Köttgen [et

Таблица 2 – Основные положения обновленных в 2016 г. рекомендаций EULAR по лечению подагры

<i>Общие принципы</i>	
А. Каждый пациент с подагрой должен быть детально проинформирован о патофизиологии болезни, эффективных методах лечения, сопутствующих заболеваниях, ассоциированных с подагрой, принципах купирования острых подагрических атак и элиминации кристаллов уратов путем пожизненного снижения сывороточного уровня МК ниже целевого уровня.	
В. Каждый пациент, страдающий подагрой, должен получать рекомендации по модификации образа жизни: снижению массы тела, если это необходимо, исключению алкоголя (особенно пива и крепких спиртных напитков) и подслащенных напитков, тяжелой пищи, чрезмерного потребления мяса и морепродуктов. Следует поощрять употребление обезжиренных молочных продуктов и регулярные физические упражнения.	
С. Каждый пациент с подагрой должен систематически обследоваться для выявления сопутствующих заболеваний и сердечно-сосудистых факторов риска, включающих почечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, инсульт, заболевания периферических артерий, ожирение, гиперлипидемию, артериальную гипертензию, диабет и курение, что должно рассматриваться как неотъемлемая часть лечения подагры.	
<i>Окончательный комплект из 11 рекомендаций</i>	
1. Лечение острого приступа подагры необходимо начинать как можно раньше. Пациентов необходимо обучить самостоятельному купированию приступов подагры при появлении первых симптомов обострения заболевания. Выбор препарата(ов) должен основываться на наличии противопоказаний, предыдущем опыте пациента в купировании приступа, времени, прошедшем с момента обострения, а также количестве и типе пораженных суставов.	
2. Рекомендуемые варианты первой линии для купирования острых приступов – колхицин (в течение 12 часов после начала обострения) в нагрузочной дозе 1 мг, затем, спустя 1 час, 0,5 мг в первый день и/или НПВС (в сочетании с ингибиторами протонного насоса, если это необходимо), пероральные ГКС (30-35 мг/день в преднизолоновом эквиваленте в течение 3-5 дней) или аспирация синовиальной жидкости и введение ГКС. Применения колхицина и НПВС следует избегать у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Колхицин не следует назначать пациентам, получающим ингибиторы Р-гликопротеина и/или СYP3A4, такие как циклоспорин или кларитромицин.	
3. У пациентов с частыми обострениями подагры и противопоказаниями к колхицину, НПВС и ГКС (пероральным и инъекционным) следует рассмотреть для лечения обострений блокаторы ИЛ-1. Текущее инфекционное заболевание является противопоказанием для применения блокаторов ИЛ-1. Уратснижающую терапию следует отрегулировать для достижения целевого уровня МК в сыворотке крови после лечения обострения блокаторами ИЛ-1.	
4. Профилактика обострений должна быть подробно объяснена и обсуждена с пациентом. Профилактику рекомендуется проводить в течение первых 6 месяцев применения уратснижающей терапии. Рекомендуемое профилактическое лечение – колхицин по 0,5-1 мг/сут, доза должна быть уменьшена у пациентов с почечной недостаточностью. Пациентам и врачам необходимо знать о потенциальной нейротоксичности и/или мышечной токсичности при нарушении функции почек или проведении терапии статинами и одновременном профилактическом лечении колхицином. Следует избегать совместного назначения колхицина с ингибитором Р-гликопротеина и/или СYP3A4. Если имеется непереносимость колхицина или противопоказания к его использованию, следует рассмотреть профилактику низкими дозами НПВС при отсутствии противопоказаний.	
5. Уратснижающую терапию следует рассматривать и обсуждать с каждым пациентом с определенным диагнозом подагры с момента первых проявлений. Уратснижающая терапия показана всем пациентам с рецидивирующими обострениями, тофусами, уратной артропатией и/или нефролитиазом. Иницировать уратснижающую терапию рекомендуется непосредственно после установления диагноза у пациентов молодого возраста (моложе 40 лет) или с очень высоким сывороточным уровнем МК (> 8,0 мг/дл, 0,48 ммоль/л) и/или сопутствующими заболеваниями (почечной недостаточностью, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью). Пациенты с подагрой должны получать подробную информацию и участвовать в принятии решения по использованию уратснижающей терапии.	
6. Пациентам, получающим уратснижающую терапию, следует контролировать сывороточный уровень МК и поддерживать его на уровне < 6 мг/дл (0,36 ммоль/л). Для ускорения растворения кристаллов пациентам с тяжелой подагрой (тофусами, хронической артропатией, частыми приступами) рекомендуется более низкий целевой уровень МК (< 5 мг/дл, 0,30 ммоль/л) до полного растворения кристаллов и разрешения подагры. Поддерживать сывороточный уровень МК < 3 мг/дл не рекомендуется в течение длительного времени.	
7. Следует начинать лечение уратснижающими средствами с низкой дозы, а затем титровать до достижения целевых значений сывороточного уровня МК. Уровень МК < 6 мг/дл (0,36 ммоль/л) следует поддерживать на протяжении всей жизни.	
8. Пациентам с нормальной функцией почек аллопуринол рекомендуется как первая линия уратснижающей терапии, начиная с низкой дозы (100 мг/сут) с увеличением на 100 мг каждые 2-4 недели, если потребуются, для достижения целевого уровня урикемии. Если целевой уровень МК не может быть достигнут соответствующей дозой аллопуринола, его следует заменить на фебуксостат или урикозурик, или сочетать с урикозуриком. Фебуксостат или урикозурик назначаются при непереносимости аллопуринола.	
9. У пациентов с почечной недостаточностью максимальная доза аллопуринола должна быть скорректирована с учетом клиренса креатинина. Если целевой показатель уровня МК не может быть достигнут при использовании этой дозы, аллопуринол должен быть заменен на фебуксостат или назначен бензбромарон с аллопуринолом или без него, за исключением пациентов со скоростью клубочковой фильтрации < 30 мл/мин.	
10. Пациентам с тяжелой изнуряющей хронической тофусной подагрой и низким качеством жизни, при которой уровень МК не может быть достигнут ни одним доступным ЛС в максимальной дозировке (включая комбинации), назначается пеглотиказа.	
11. При возникновении подагры у пациента, получающего петлевые или тиазидные диуретики, следует заменить мочегонное средство, если это возможно; для лечения артериальной гипертензии следует использовать лозартан или блокаторы кальциевых каналов; при гиперлипидемии применяются статины или фенофибрат.	

- al.] // *Nat. Genet.* – 2013 Feb. – Vol. 45, N 2. – P. 145–154.
16. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout / A. E. Hak [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010 Jul. – Vol. 69, N 7. – P. 1305–1309.
17. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the Health Professionals Follow-up Study / H. K. Choi [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2005 Apr. – Vol. 165, N 7. – P. 742–748.
18. Zhu, Y. The serum urate-lowering impact of weight loss among men with a high cardiovascular risk profile: the Multiple Risk Factor Intervention Trial / Y. Zhu, Y. Zhang, H. K. Choi // *Rheumatology (Oxford)* – 2010 Dec. – Vol. 49, N 12. – P. 2391–2399.
19. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men / H. K. Choi [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004 Mar. – Vol. 350, N 11. – P. 1093–1103.
20. Choi, H. K. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study / H. K. Choi, G. Curhan // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010 Oct. – Vol. 92, N 4. – P. 922–927.
21. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study / S. Brudner [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2014 Jan. – Vol. 66, N 1. – P. 185–196.
22. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study / H. K. Choi [et al.] // *B. M. J.* – 2012 Jan. – Vol. 344. – P. d8190.
23. Gout in solid organ transplantation: a challenging clinical problem / L. Stamp [et al.] // *Drugs.* – 2005. – Vol. 65, N 18. – P. 2593–2611.
24. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? / R. J. Johnson [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013 Sep. – Vol. 28, N 9. – P. 2221–2228.
25. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk / M. Goicoechea [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010 Aug. – Vol. 5, N 8. – P. 1388–1393.
26. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial / D. Sircar [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2015 Dec. – Vol. 66, N 6. – P. 945–950.
27. Zhu, Y. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008 / Y. Zhu, B. J. Pandya, H. K. Choi // *Am. J. Med.* – 2012 Jul. – Vol. 125, N 7. – P. 679–687.
28. Anemia and the onset of gout in a population-based cohort of adults: Atherosclerosis Risk in Communities study / M. A. McAdams-DeMarco [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2012. – Vol. 14, N 4. – P. R193.
29. Mariani, L. H. The renal manifestations of thyroid disease / L. H. Mariani, J. S. Berns // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012 Jan. – Vol. 23, N 1. – P. 22–26.
30. Martillo, M. A. The crystallization of monosodium urate / M. A. Martillo, L. Nazzari, D. B. Crittenden // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2014 Feb. – Vol. 16, N 2. – P. 400.
31. Wilcox, W. R. Nucleation of monosodium urate crystals / W. R. Wilcox, A. A. Khalaf // *Ann. Rheum. Dis.* – 1975 Aug. – Vol. 34, N 4. – P. 332–339.
32. Барскова, В. Г. Диагностика подагрического артрита / В. Г. Барскова // *Рус. мед. журн.* – 2011. – Т. 19, № 10. – С. 614–617.
33. Nocturnal risk of gout flares / H. K. Choi [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2015 Feb. – Vol. 67, N 2. – P. 555–562.
34. 2015 Gout Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / T. Neogi [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015 Oct. – Vol. 74, N 10. – P. 2557–2568.
35. Cellular characterization of the gouty tophus: a quantitative analysis / N. Dalbeth [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010 May. – Vol. 62, N 5. – P. 1549–1556.
36. Schlesinger, N. Serum urate during acute gout / N. Schlesinger, J. M. Norquist, D. J. Watson // *J. Rheumatol.* – 2009 Jun. – Vol. 36, N 6. – P. 1287–1289.
37. Diagnostic imaging of gout: comparison of high-resolution US versus conventional X-ray / T. Rettenbacher [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2008 Mar. – Vol. 18, N 3. – P. 621–630.
38. Gentili, A. The advanced imaging of gouty tophi / A. Gentili // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2006 Jun. – Vol. 8, N 3. – P. 231–235.
39. Imaging in gout and other crystal-related arthropathies / P. Omoumi [et al.] // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2016 Nov. – Vol. 42, N 4. – P. 621–644.
40. Choi, H. K. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study / H. K. Choi, X. Gao, G. Curhan // *Arch. Intern. Med.* – 2009 Mar. – Vol. 169, N 5. – P. 502–507.
41. Towiwat, P. The association of vitamin C, alcohol, coffee, tea, milk and yogurt with uric acid and gout / P. Towiwat, Z. G. Li // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2015 Jun. – Vol. 18, N 5. – P. 495–501.
42. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks / Y. Zhang [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2012 Dec. – Vol. 64, N 12. – P. 4004–4011.
43. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia / D. Khanna [et al.] // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. – 2012 Oct. – Vol. 64, N 10. – P. 1431–1446.
44. Using serum urate levels to determine the period free of gouty symptoms after withdrawal of long-term urate-lowering therapy: a prospective study / F. Perez-Ruiz [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006 Oct. – Vol. 55, N 5. – P. 786–790.
45. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial / M. A. Becker [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2010. – Vol. 12, N 2. – P. R63.
46. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis / D. Khanna [et al.] // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. – 2012 Oct. – Vol. 64, N 10. – P. 1447–1461.
47. High versus low dosing of oral colchicines for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicines study / R. A. Terkeltaub [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010 Apr. – Vol. 62, N 4. – P. 1060–1068.
48. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout / P. Richette [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017 Jan. – Vol. 76, N 1. – P. 29–42.

Поступила 25.10.2017 г.

Принята в печать 04.12.2017 г.

## References

- Neogi T. Gout. *Ann Intern Med.* 2016 Jul 5;165(1):ITC1-ITC16. doi: 10.7326/AITC201607050
- Newberry SJ, Fitzgerald JD, Motala A, Booth M, Maglione MA, Han D, et al. Diagnosis of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2017;166(1):27-36. doi: 10.7326/M16-0462
- Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective – A review. *J Adv Res.* 2017 Sep;8(5):495-511. doi: 10.1016/j.jare.2017.04.008
- Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Nov;11(11):649-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91
- Pascart T, Oehler E, Flipo RM. Gout in French Polynesia: a survey of common practices. *Joint Bone Spine.* 2014 Jul;81(4):374-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.12.007
- Tu FY, Lin GT, Lee SS, Tung YC, Tu HP, Chiang HC. Prevalence of gout with comorbidity aggregations in southern Taiwan. *Joint Bone Spine.* 2015 Jan;82(1):45-51. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.07.002
- Roddy E, Zhang W, Doherty M. The changing epidemiology of gout. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007 Aug;3(8):443-9. doi: 10.1038/ncprheum0556
- Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Ibáñez-Nolla J. Resource use and economic impact of patients with gout: a multicenter, population-wide. *Reumatol Clin.* 2013 Mar-Apr;9(2):94-100. doi: 10.1016/j.reuma.2012.06.014
- Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, Bonnemaire M, Malier V, Gilbert T, et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jul;67(7):960-6.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum.* 2011 Oct;63(10):3136-41. doi: 10.1002/art.30520
- Li C, Martin BC, Cummins DF, Andrews LM, Frech-Tamas F, Yadao AM. Ambulatory resource utilization and cost for gout in United States. *Am J Pharm Benefits.* 2013 Mar-Apr;5(2):e46-e54.
- Duskin-Bitan H, Cohen E, Goldberg E, Shochat T, Levi A, Garty M, et al. The degree of asymptomatic hyperuricemia and the risk of gout. A retrospective analysis of a large cohort. *Clin Rheumatol.* 2014 Apr;33(4):549-53. doi: 10.1007/s10067-014-2520-7
- Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med.* 1987 Mar;82(3):421-6.
- Singh JA, Hodges JS, Toscano JP, Asch SM. Quality of care for gout in the US needs improvement. *Arthritis Rheum.* 2007 Jun;57(5):822-9. doi: 10.1002/art.22767
- Köttgen A, Albrecht E, Teumer A, Vitart V, Kruksiek J, Hundertmark C, et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat Genet.* 2013 Feb;45(2):145-54. doi: 10.1038/ng.2500
- Hak AE, Curhan GC, Grodstein F, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jul;69(7):1305-9. doi: 10.1136/ard.2009.109884
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the Health Professionals Follow-up Study. *Arch Intern Med.* 2005 Apr 11;165(7):742-8. doi: 10.1001/archinte.165.7.742
- Zhu Y, Zhang Y, Choi HK. The serum urate-lowering impact of weight loss among men with a high cardiovascular risk profile: the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Dec;49(12):2391-9. doi: 10.1093/rheumatology/keq256
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med.* 2004 Mar;350(11):1093-103. doi: 10.1056/NEJMoa035700
- Choi HK, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2010 Oct; 92(4): 922-927. doi: 10.3945/ajcn.2010.29565
- Bruderer S, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Jan;66(1):185-96. doi: 10.1002/art.38203
- Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodríguez LA. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ.* 2012 Jan;344:d8190. doi: 10.1136/bmj.d8190
- Stamp L, Searle M, O'Donnell J, Chapman P. Gout in solid organ transplantation: a challenging clinical problem. *Drugs.* 2005;65(18):2593-611.
- Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sánchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Sep;28(9):2221-8. doi: 10.1093/ndt/gft029
- Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Aug;5(8):1388-93. doi: 10.2215/CJN.01580210
- Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, Golay V, Raychaudhury A, Chatterjee S, et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2015 Dec;66(6):945-50. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med.* 2012 Jul;125(7):679-687.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033
- McAdams-DeMarco MA, Maynard JW, Coresh J, Baer AN. Anemia and the onset of gout in a population-based cohort of adults: Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(4):R193. doi: 10.1186/ar4026
- Mariani LH, Berns JS. The renal manifestations of thyroid disease. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Jan;23(1):22-6. doi: 10.1681/ASN.2010070766
- Martillo MA, Nazzari L, Crittenden DB. The crystallization of monosodium urate. *Curr Rheumatol Rep.* 2014 Feb;16(2):400. doi: 10.1007/s11926-013-0400-9
- Wilcox WR, Khalaf AA. Nucleation of monosodium urate crystals. *Ann Rheum Dis.* 1975 Aug;34(4):332-9.
- Barskova VG. Diagnosis of gouty arthritis. *Rus Med Zhurn.*

- 2011;19(1):614-7. (In Russ.)
33. Choi HK, Niu J, Neogi T, Chen CA, Chaisson C, Hunter D, et al. Nocturnal risk of gout flares. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Feb;67(2):555-62. doi: 10.1002/art.38917
34. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2015 Oct;74(10):1789-98. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208237
35. Dalbeth N, Pool B, Gamble GD, Smith T, Callon KE, McQueen FM, et al. Cellular characterization of the gouty tophus: a quantitative analysis. *Arthritis Rheum.* 2010 May;62(5):1549-56. doi: 10.1002/art.27356
36. Schlesinger N, Norquist JM, Watson DJ. Serum urate during acute gout. *J Rheumatol.* 2009 Jun;36(6):1287-9. doi: 10.3899/jrheum.080938
37. Rettenbacher T, Ennemoser S, Weirich H, Ulmer H, Hartig F, Klotz W, et al. Diagnostic imaging of gout: comparison of high-resolution US versus conventional X-ray. *Eur Radiol.* 2008 Mar;18(3):621-30. doi: 10.1007/s00330-007-0802-z
38. Gentili A. The advanced imaging of gouty tophi. *Curr Rheumatol Rep.* 2006 Jun;8(3):231-5.
39. Omoumi P, Zufferey P, Malghem J, So A. Imaging in gout and other crystalrelated arthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016 Nov;42(4):621-644. doi: 10.1016/j.rdc.2016.07.005
40. Choi HK, Gao X, Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2009 Mar;169(5):502-7. doi: 10.1001/archinternmed.2008.606
41. Towiwat P, Li ZG. The association of vitamin C, alcohol, coffee, tea, milk and yogurt with uric acid and gout. *Int J Rheum Dis.* 2015 Jun;18(5):495-501. doi: 10.1111/1756-185X.12622
42. Zhang Y, Neogi T, Chen C, Chaisson C, Hunter DJ, Choi HK. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. *Arthritis Rheum.* 2012 Dec;64(12):4004-11. doi: 10.1002/art.34677
43. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Oct;64(10):1431-46. doi: 10.1002/acr.21772
44. Perez-Ruiz F, Atxotegi J, Hernando I, Calabozo M, Nolla JM. Using serum urate levels to determine the period free of gouty symptoms after withdrawal of long-term urate-lowering therapy: a prospective study. *Arthritis Rheum.* 2006 Oct 15;55(5):786-90. doi: 10.1002/art.22232
45. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R63. doi: 10.1186/ar2978
46. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Oct;64(10):1447-61. doi: 10.1002/acr.21773
47. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicines for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicines study. *Arthritis Rheum.* 2010 Apr;62(4):1060-8. doi: 10.1002/art.27327
48. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, 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

Submitted 25.10.2017

Accepted 04.12.2017

#### Сведения об авторах:

Макаренко Е.В. – д.м.н., профессор кафедры терапии № 2 ФПК и ПК, Витебский государственный медицинский университет.

#### Information about authors:

*Makarenko E.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Internal Medicine No. 2 of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра терапии № 2 ФПК и ПК. E-mail: makarenkoe@tut.by – Макаренко Елена Владимировна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Internal Medicine No. 2 of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: makarenkoe@tut.by – Elena V. Makarenko.