

# Междисциплинарный подход к ведению пациентов с хронической подагрой

**В.В. Цурко**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0001-8040-3704, e-mail: vvtsturko@mail.ru

**М.А. Громова**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-3757-058X, e-mail: margarita-gromov@mail.ru

**Н.В. Малышева**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-3216-9412, e-mail: malyshevan@inbox.ru

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

## Резюме

Подагра, одна из наиболее распространенных форм воспалительного артрита, характеризуется сильной болью в суставах, которая часто мешает повседневной деятельности. В последние годы продолжаются исследования по выяснению ее причин, совершенствованию диагностики, лечения и профилактики. Известно, что подагра обычно возникает в связи с накоплением кристаллов моноурата натрия в суставах из-за высокого уровня сывороточной мочевой кислоты. В 2019 г. в журнале *Annals of the Rheumatic Diseases* были опубликованы новые данные о методах визуализации и клинической диагностики, основанные на принципах доказательной медицины. Сформулированные экспертами, они были приняты в виде консенсуса Европейской антиревматической лиги (EULAR). В настоящее время Американской коллегией ревматологов (ACR) разработаны новые стратегии лечения и профилактики подагры. 11 мая 2020 г. в журнале *Arthritis & Rheumatology* было представлено руководство по ведению больных подагрой, включая лечение острого приступа подагры, показания к уратснижающей терапии и инструкции по оптимальному ее применению, а также рекомендации по образу жизни и препаратам, которые часто назначаются пациентам с коморбидностью. Целью данного обзора является обобщение текущих знаний с акцентом на последних достижениях в алгоритме ведения пациентов с острой и хронической подагрой.

**Ключевые слова:** подагра, гиперурикемия, клинические рекомендации, диагностика, диета, образ жизни, продукты питания, лечение

**Для цитирования:** Цурко В.В., Громова М.А., Малышева Н.В. Междисциплинарный подход к ведению пациентов с хронической подагрой. *Медицинский совет*. 2020;(8):144–152. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-144-152.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Interdisciplinary approach to the management of patients with chronic gout

**Vladimir V. Tsurko**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0001-8040-3704, e-mail: vvtsturko@mail.ru

**Margarita A. Gromova**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-3757-058X, e-mail: margarita-gromov@mail.ru

**Natalia V. Malysheva**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-3216-9412, e-mail: malyshevan@inbox.ru

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup> First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

## Abstract

Gout, one of the most common forms of inflammatory arthritis, is characterized by severe joint pain, which often interferes with daily activities. In recent years, further research on its causes and on improving diagnosis, treatment and prevention has been ongoing. It is known that gout usually occurs due to the accumulation of sodium monourate crystals in joints due to high levels of serum uric acid. In 2019, the *Annals of the Rheumatic Diseases* journal published new data on imaging and clinical diagnostics methods based on the principles of evidence-based medicine. Formulated by experts, they were adopted as a consensus of the European League Against Rheumatism (EULAR). The American College of Rheumatology (ACR) has now developed new strategies to treat and prevent gout. On May 11, 2020, the *Arthritis & Rheumatology* Journal presented guidelines for the management of gout patients, including the treatment of acute gout attack, indications for urate-lowering therapy and instructions for its optimal use, as well as recommendations on lifestyle and drugs that are often prescribed to patients with comorbidity. The purpose of this review is to summarize current knowledge with a focus on recent advances in the algorithm for managing acute and chronic gout patients.

**Keywords:** gout, hyperuricemia, clinical recommendations, diagnosis, diet, lifestyle, food products, treatment

**For citation:** Tsurko V.V., Gromova M.A., Malysheva N.V. Interdisciplinary approach to the management of patients with chronic gout. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):144–152. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-144-152.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Человечество вступило в третье тысячелетие со значительным грузом ревматических заболеваний, распространенность которых имеет тенденцию к росту. Одним из них является подагра – системная тофусная болезнь с отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях и их воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и /или генетическими факторами. Болезнь поражает представителей различных социально-экономических групп [1, 2].

Последние два десятилетия можно рассматривать как переломные в изучении подагры. Появились рекомендации по диагностике и лечению заболевания Европейской антиревматической лиги (EULAR), затем Британского общества ревматологов (BSR), Американской коллегии ревматологов (ACR) и еще несколько национальных рекомендаций в странах Европы, включая Ассоциацию ревматологов России (APP). В 2019 г. были подвергнуты ревизии рекомендации EULAR 2014 г. и введены новые классификационные критерии диагностики взамен используемых с 1977 г. критериев С. Wallace. А совсем недавно американские эксперты разработали и представили широкой медицинской общественности новые стратегии лечения и профилактики подагры.

Целью данного обзора является обобщение текущих знаний с акцентом на последних достижениях в алгоритме ведения пациентов с острой и хронической подагрой.

## РАЦИОНАЛЬНО ОБОСНОВАННЫЙ ПОДХОД К ПИТАНИЮ БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ

Факторами риска подагры считают: особенности питания (употребление алкоголя и красного мяса), мужской пол, пожилой возраст, избыточную массу тела, метаболический синдром (гиперинсулинемия), прием диуретиков, низких доз ацетилсалициловой кислоты, циклоспорина, тофусные формы и локализацию их в области узелков Гебердена, полиартикулярный характер суставного синдрома, наследственность. Диагноз «подагра» у родственников первой и второй линии значительно повышает риск ее развития у пробанда. Подагра ассоциируется с почечной недостаточностью, преобладанием гипокскреции мочевой кислоты (МК) по сравнению с гиперпродукцией. Определен и ряд других модифицируемых факторов риска, которые могут служить триггерами для первого приступа и обострений при интермиттирующем характере суставного синдрома, пациенты часто обращаются за советом по коррекции питания и образа жизни.

### Основные принципы изменения пищевых привычек и рекомендации по модификации образа жизни при гиперурикемии и подагре

Эксперты настоятельно рекомендуют:

- 1) Снижать вес, если он избыточный. Нормализация массы тела должна проводиться медленно, так как увеличение кетоновых тел, связанное со строгим голоданием, вызывает ГУ [3].

- 2) Ограничить, а оптимально – совсем отказаться от употребления алкогольных напитков. Избегать пива. Один или два бокала вина в день у мужчин и бокал вина у женщин не увеличивают риск ГУ и подагры и могут снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Тем не менее не рекомендуется начинать употреблять алкоголь тем, кто этого не делал ранее, а для пациентов с алкоголизмом потребление алкоголя вообще неприемлемо [4, 5].
- 3) Избегать сладких безалкогольных напитков (лимонада, соков, энергетиков) [6].
- 4) Уменьшить потребление красного мяса: говядины, свинины, баранины (но с употреблением птицы связи не найдено) [7].
- 5) Употреблять рыбу в адекватном количестве. Потребление рыбы, особенно глубоководной, которая богата омега-3 жирными кислотами, имеет очевидные сердечно-сосудистые преимущества, поэтому исключение рыбы только из-за риска подагры не является оправданным [8].
- 6) Увеличить потребление обезжиренных молочных продуктов. Исследования показали, что увеличение потребления продуктов с обезжиренным молоком было связано с уменьшением риска ишемической болезни сердца, гипертонии или сахарного диабета [9].
- 7) Увеличить потребление растительных белков, овощей, бобовых и фруктов. Отмечено, что потребление овощей и бобовых, богатых пуринами, не увеличивает риск ГУ и подагры [10, 11]. Однако некоторые сырые овощи, такие как шпинат, имеют более высокую концентрацию пуринов, чем сырое мясное филе (70 мг/100 г против 58 мг/100 г). Также отмечено, что фрукты, богатые фруктозой, увеличивают риск развития ГУ и подагры. Тем не менее очевидно, что полезные для здоровья эффекты от употребления фруктов превосходят этот риск, но рекомендуется ограничить прием фруктовых соков [4].
- 8) Добавить в ежедневный рацион витамин С в дозе 200–300 мг/сут. Он является ингибитором ксантиноксидазы и может быть эффективен в лечении и профилактике подагры [12].
- 9) Пациентам с подагрой и мочекаменной болезнью (МКБ) в анамнезе следует пить более 2 литров воды в день [13].
- 10) Устранять другие факторы риска ССЗ: не курить, уменьшить потребление соли, вводить физическую активность.

Но в большинстве руководств качество доказательств в отношении рекомендаций по питанию было оценено как «умеренное/низкое» или «очень низкое качество» (помечено как «с» или «b»). В соответствии с британскими и австрийскими руководствами только рекомендации, касающиеся молочных продуктов с низким содержанием жира и добавок витамина С, подтверждаются высококачественными данными [14, 15]. Кроме того, следует отметить, что рекомендации Голландского колледжа врачей общей практики (NHG) не содержат никаких рекомендаций по питанию. Они объясняют это недостаточными доказательствами [16].

## КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПОДАГРЫ С УЧЕТОМ ДОПОЛНЕНИЙ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ ЕВРОПЕЙСКОЙ АНТИРЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИГИ (EULAR, 2019 Г.)

«Золотым стандартом» диагностики подагры является выявление кристаллов МУН в синовиальной жидкости и/или в содержимом тофусов, что позволяет установить точный диагноз. Кристаллы могут быть обнаружены с помощью поляризованной световой микроскопии в любой синовиальной жидкости, полученной из воспаленного сустава у больных с отсутствием определенного диагноза [17]. Пунктировать суставы в диагностических целях можно в острый и межприступный период. Врач должен помнить, что диагноз подагры может быть установлен даже во время бессимптомного межприступного периода – после или между обострениями заболевания [18–20].

Обработка и хранение синовиальной жидкости, а также уратснижающая терапия (УСТ) в некоторых случаях могут повлиять на достоверность анализа и чувствительность обнаружения МУН [20–22]. Однако вовлечение в воспалительный процесс первого плюснефалангового сустава, а также количество приступов острого артрита больше одного существенно увеличивает вероятность диагноза подагры.

У всех пациентов с подозрением на подагру следует определять сывороточный уровень МК. Несмотря на то что ГУ – наиболее важный фактор риска развития этого заболевания, сывороточный уровень МК не является критерием исключения или подтверждения подагры: у многих пациентов с ГУ подагра не развивается, а во время острой атаки болезни уровень МК в сыворотке крови может быть нормальным или даже сниженным, то есть диагноз подагры не следует ставить при наличии только одной ГУ.

Для пациентов с нетипичными клиническими симптомами, когда клинический диагноз подагры является неопределенным, и у которых не было возможности провести поляризационную микроскопию синовиальной жидкости, рекомендуется использовать традиционные и/или передовые методы визуализации для диагностики подагры.

Типичные рентгенологические признаки включают: эрозии как кортикальный дефект с нависающими краями и склеротическим ободком – признак «крыла чайки»; пролиферацию костей; сужение суставной щели, относящееся к поздним проявлениям подагры, и наличие мягкотканых депозитов. Рентгенологические изменения определяются спустя несколько лет от дебюта подагры, поэтому они могут быть полезными в верификации диагноза на более поздних стадиях болезни [23].

Альтернативные методы инструментальной диагностики (УЗИ суставов, двухэнергетическая КТ (ДЭКТ), КТ и МРТ) могут обнаружить отложение уратов, тофусы и эрозию кости. Возможности УЗИ суставов в подтверждении диагноза выше, чем у других доступных методов лучевой диагностики, этот метод диагностики представляет большой интерес из-за его низкой стоимости, широкого распространения и отсутствия экспозиции излучения.

Депозиты уратов могут быть обнаружены по-разному: на поверхности суставного хряща как гиперэхогенная прерывистая полоска, не зависящая от угла осмотра (эффект двойного контура), или в суставной жидкости как плавающие гиперэхогенные гетерогенные очаги, имеющие вид «снежной бури»; в суставном пространстве или вдоль сухожилий в виде гиперэхогенных агрегатов, наводящих на мысль о тофусах [24].

ДЭКТ – перспективный метод, и имеет преимущество в дифференцировании отложений кристаллов МУН и кальцийсодержащего минерала в соединительной ткани по их специфическим свойствам ослабления рентгеновского излучения [25, 26]. ДЭКТ позволяет неинвазивно обнаруживать отложения кристаллов МУН в области суставов или периартикулярно, а также подробно и в деталях исследовать анатомические отделы позвоночника [27–29].

МРТ и обычная КТ обладают способностью идентифицировать отложения кристаллов МУН. МРТ обеспечивает информацию о размерах тофусов, размерах и объемах индуцированного кристаллами воспаления, такого как синовит, и повреждении суставов, включая эрозию кости [30]. КТ также может выявить наличие мягкотканых депозитов промежуточной плотности, но более эффективно для визуализации повреждений костей – внутрикостных эрозий (тофусов). Таким образом, эксперты констатируют, что КТ и МРТ имеют весьма ограниченную пользу для диагностики подагры в клинической практике по сравнению с УЗИ или ДЭКТ [31, 32].

Рекомендовано проводить систематическое обследование всех пациентов с подагрой для выявления сопутствующих заболеваний: ожирения, почечной недостаточности, гипертонии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, диабета и дислипидемии [33].

В исследовании, проведенном на базе кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова с целью оценить уродинамику и концентрационную функцию паренхимы у пациентов с подагрой и артериальной гипертензией (АГ), участвовало 87 пациентов с хроническим подагрическим артритом и АГ. 83% участников исследования – мужчины (средний возраст  $55,4 \pm 12,3$  лет), у 30% пациентов – тофусы. Продолжительность подагры составила в среднем 7 лет. АГ 1-й степени была выявлена у 43,7%, 2-й степени – у 36,9%, 3-й степени – у 19,3%. Продолжительность АГ составила в среднем 8 лет. У всех пациентов оценивались маркеры повреждения почек, осадок мочи, осуществлялся расчет СКФ с помощью формулы СКД-ЕРІ, проведена современная высокотехнологичная системная экспертиза нефроурологического состояния на базе комплексной реносцинтиграфии (СЭНС-КР) с углубленным дифференцированным анализом нарушений функции паренхимы почек, верхних и нижних мочевыводящих путей при минимальных лучевых нагрузках (0,6 мЗв) на пациента [34]. У 10 (11,3%) больных подагрой и АГ не было признаков хронической болезни почек (ХБП) (СКФ более 90 мл/мин); ХБП 1–2-й стадии (СКФ более 60 мл/мин) наблюдалась у 56 (64,5%), 3–4-й стадии (СКФ менее 60 мл/мин) – у 21 (24,2%). При развитии ХБП 2–3-й стадии ренокортикальный параметр D (%)

и признак  $ID = G_{calc}/GC < 1$ , применяемые в технологии СЭНС-КР, оказались самыми ранними высокочувствительными маркерами относительно застойной гидродинамики в паренхиме даже на фоне полиурического ускорения мочетока в чашечно-лоханочной системе. Устойчиво выраженное замедление скорости выведения мочи на переходе «кора – мозговой слой» было следствием серьезных морфофункциональных нарушений в паренхиме почек в сочетании с латентной инфекцией мочевых путей у 16 больных подагрой с уровнем сывороточного креатинина больше 125 мкмоль/л [35]. Поэтому необходимо выявлять сопутствующие заболевания, особенно ХБП и ССЗ, поскольку они имеют большое терапевтическое значение.

### ЛЕЧЕНИЕ ПОДАГРЫ С УЧЕТОМ РЕКОМЕНДАЦИЙ АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ РЕВМАТОЛОГОВ (ACR, 2020 Г.)

Лечение большинства пациентов с подагрой является далеко не всегда успешным, из них только 50% и менее получают оптимальную терапию, снижающую уровень МК в сыворотке крови. Даже в этом случае доза препарата может оказаться в перспективе недостаточной для эффективного снижения МК до целевого уровня в сыворотке крови [36].

Наиболее эффективно раннее начало лечения острого приступа подагры, обострения на стадии интермиттирующего течения или на фоне хронического суставного синдрома. Основные препараты для лечения приступа острого подагрического артрита – колхицин, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и кортикостероиды (перорально, внутрисуставно или внутримышечно) [37].

НПВП являются препаратами первой линии при лечении подагрической атаки, но более чем у 90% пациентов имеется, по крайней мере, одно противопоказание к их назначению. Собственный опыт позволяет отвести особую роль в лечении хронического суставного синдрома мелоксикаму. Препарат обладает способностью селективно ингибировать активность ЦОГ-2, регулирующей синтез простагландинов, в первую очередь в очаге воспаления; в значительно меньшей степени снижает активность ЦОГ-1, участвующей в синтезе простагландинов, защищающей слизистую оболочку желудка и принимающей участие в регуляции кровотока в почках. При приеме внутрь мелоксикам хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, абсолютная биодоступность препарата после однократной дозы составляет 90%, одновременный прием пищи не оказывает влияния, при многократном приеме внутрь в дозах 7,5–15 мг плазменные концентрации пропорциональны дозам. После однократного применения мелоксикама максимальная концентрация его в плазме ( $C_{max}$ ) достигается в течение 5–6 часов. Средний период полувыведения варьирует от 13 до 25 часов. Препарат характеризуется высокой обезболивающей и противовоспалительной активностью при удовлетворительном профиле безопасности и переносимости. Важным преимуществом мелоксикама является наличие нескольких лекарственных форм: стандартных таблеток 7,5 и 15 мг и раствора для внутримышечного введения, что существенно облегчает подбор индивидуальной схемы

лечения [38–41]. При наличии выраженного болевого синдрома хорошо зарекомендовала себя так называемая ступенчатая схема, когда в первые 3–5 дней лечения применяется инъекционная форма препарата, а затем пероральная. Применение мелоксикама не повышает риск атеротромботических осложнений, а также не связано со значимым повышением риска развития геморрагического инсульта [42].

Препаратом выбора для лечения острого подагрического артрита является колхицин, который назначают в течение первых 12 часов с момента приступа. Исследование AGREE доказало, что самостоятельный прием пациентом низкой дозы колхицина (1,8 мг) в течение 12 ч с момента начала приступа так же эффективен, как и прием высокой дозы (4,8 мг), но при этом по безопасности сравним с плацебо. В Европе колхицин выпускается в таблетках по 1 мг, поэтому для лечения обострения рекомендуется применение 1 мг колхицина с последующим приемом через час 0,5 мг в первый день. Фармакокинетическое исследование показало, что сильные ингибиторы Р-гликопротеида и (или) изофермента СУР3А4, такие как циклоспорин, кларитромицин, верапамил и кетоконазол, при одновременном приеме с колхицином увеличивают концентрацию колхицина в плазме крови, повышая риск серьезных побочных эффектов. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью клиренс колхицина снижен и следует воздерживаться от его назначения, поскольку снижение дозы может стать причиной неправильного терапевтического применения. Кроме того, стоит отметить, что в некоторых странах пациентам с тяжелой почечной недостаточностью колхицин противопоказан [43].

Для купирования обострения можно рекомендовать преднизолон внутрь в дозе 30–35 мг в течение 5 дней или внутримышечные, внутривенные или внутрисуставные инъекции кортикостероидов, имеющих благоприятный профиль безопасности, в особенности у пациентов с моноартритом доступного сустава или при невозможности принимать пероральные препараты [37]. Комбинированную терапию рекомендуют пациентам с тяжелой полиартикулярной подагрой, она включает прием колхицина и НПВП или прием колхицина и кортикостероидов. У пациентов с частыми приступами острого подагрического артрита и при наличии противопоказаний (или неэффективности/плохой переносимости) к применению колхицина, НПВП и кортикостероидов можно использовать блокаторы интерлейкина-1 или адренокортикотропный гормон (АКТГ) [37]. ИЛ-1 $\alpha$  играет решающую роль в воспалении, вызванном отложением кристаллов МУН. Анти-ИЛ-1 $\beta$ -моноклональное антитело канакиумаб (150 мг подкожно) более эффективно купирует боль, чем триамцинолона ацетонид (40 мг подкожно) у пациентов с приступом острого артрита и наличием противопоказаний, непереносимостью НПВП и/или колхицина. Препарат зарегистрирован в Европе исключительно для использования у пациентов, имеющих противопоказания к колхицину, НПВП и кортикостероидам. Препарат анакинра – антагонист рецептора ИЛ-1, в дозе 100 мг подкожно в течение 3 дней может эффективно снижать интенсивность боли у пациентов с острым при-

ступом. Из-за риска сепсиса у пациентов, принимающих блокаторы ИЛ-1, они противопоказаны при текущем инфекционном заболевании, что предполагает скрининг на скрытые инфекции [44]. В качестве адъювантной терапии рекомендуется использование тематического льда у пациентов при остром приступе подагры.

Профилактическую терапию обострений суставного синдрома при подагре следует проводить в течение первых 3–6 месяцев УСТ. Профилактика обострений артрита с помощью низких доз колхицина (0,5 мг/сут) или низких доз НПВП (напроксен 250 мг 2 раза в день) в течение 6 мес. более эффективна (и без увеличения количества нежелательных явлений), чем профилактика острых приступов в течение 8 недель [37, 45].

Нами было проведено наблюдательное рандомизированное неинтервенционное исследование с целью оценить 12-недельный курс сочетанной уратснижающей терапии аллопуринолом на фоне профилактического противовоспалительного приема мелоксикама, в которое были включены 143 пациента с установленным диагнозом подагры, пришедших в плановом порядке на амбулаторный прием в течение января – ноября 2019 г. На фоне лечения мелоксикамом в дозе 7,5 мг/сут более чем у 2/3 пациентов не отмечалось ухудшения суставного синдрома при увеличении дозы аллопуринола до 300 мг/сут. К 12-й неделе наблюдения было выявлено достоверное изменение степени выраженности подагрического артрита в сторону снижения болезненности, улучшения показателей подвижности, улучшения качества жизни, включая уход за собой, привычную повседневную деятельность, уменьшение тревоги и депрессии. Кроме того, достоверно различались уровни СОЭ и МК исходно и в конечной точке наблюдения ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о положительном влиянии на воспалительный процесс. 3-месячный курс комбинированной терапии не сопровождался значительными подъемами артериального давления, изменениями клиренса креатинина в сыворотке крови. Отсутствовали нежелательные явления (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта. 90,9% пациентов оценили результат лечения как очень хороший. НЯ в виде кожной аллергической сыпи отмечалось у одного больного; оно не потребовало прерывания лечения и полностью купировалось без последствий после завершения курса. Таким образом, 12-недельная сочетанная терапия уратснижающим препаратом аллопуринолом на фоне приема противовоспалительного препарата мелоксикама способна предупреждать обострение суставного синдрома и улучшать качество жизни больных подагрой [46].

### Рекомендации по выбору уратснижающей терапии (УСТ) у пациентов с подагрой

Остановимся на рекомендациях из категории «настоятельно рекомендуется». Каждому пациенту с подагрой с  $\geq 1$  подкожным тофусом (при радиографическом подтверждении любым способом), частыми обострениями суставного синдрома ( $\geq 2$  ежегодно) назначают УСТ. Также начинать УСТ рекомендуется пациентам с коморбидной ХБП средней и тяжелой степени (стадия  $\geq 3$ ), concentra-

цией МК  $> 9$  мг/дл (535 мкмоль/л) или МКБ [37]. Правильно подобранная УСТ снижает частоту обострений подагры и предупреждает их повторное появление благодаря растворению всех кристаллов, уменьшает размер и количество тофусов и способствует их исчезновению, тем самым улучшая качество жизни пациентов [47]. Не следует назначать УСТ при первом приступе (но есть исключения), бессимптомной ГУ, пациентам без тофусов или с редкими вспышками подагры ( $< 2$ /год) [37].

Аллопуринол – препарат выбора для всех пациентов, в том числе с ХБП средней и тяжелой степени (стадия  $\geq 3$ ). Эффективность уратснижающего действия аллопуринола в мг/сут превосходит таковую у плацебо. Медико-экономические исследования уратснижающих препаратов показали, что тактика постепенного увеличения дозы аллопуринола в качестве терапии первой линии оказалась правильной. Прием аллопуринола начинают с низких доз (100 мг в сутки) для снижения риска острых приступов в начале терапии и предотвращения серьезных нежелательных кожных реакций (СНКР), возникающих при назначении высоких доз препарата в начале лечения. Как показала практика, самая распространенная доза аллопуринола составляет 300 мг/сут, но у 30–50% пациентов с нормальной функцией почек она не позволяет достичь целевого уровня сМК, равного  $> 360$  мкмоль/л. Этот факт диктует необходимость дальнейшего увеличения дозы с целью достижения целевого уровня МК в сыворотке крови. Лечение аллопуринолом в дозе 600–800 мг в сутки позволяет достичь концентрации МК ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л) в 75–80% случаев. Отсрочка начала УСТ до 2-го и более приступа может привести к ускоренному отложению кристаллов МУН, к более трудному их растворению в дальнейшем и длительной стойкой ГУ, что негативно влияет на сердечно-сосудистую систему и почки [37, 48]. Доза аллопуринола подбирается с учетом клиренса креатинина. Наибольшее опасение при приеме аллопуринола пациентами с нарушением функции почек вызывает возможность развития СНКР, таких как кожная сыпь, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями, синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Случаи СНКР, вызванные приемом аллопуринола, довольно редки. Частота их в начале терапии аллопуринолом в США колеблется в пределах 0,7/1000 пациенто-лет, но смертность при этом довольно высока и может достигать 30% [48].

Следующим эффективным уратснижающим препаратом, который назначается при непереносимости или неэффективности аллопуринола, является фебуксостат. Селективный непуринный ингибитор ксантиноксидазы, производное 2-арилтиазола. Фермент ксантиноксидаза катализирует две стадии пуринового обмена: окисление гипоксантина до ксантина, а затем окисление ксантина до мочевой кислоты. В результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации сМК. Константа ингибирования *in vitro* составляет менее 1 нМ. В терапевтических концентрациях фебуксостат (суточная доза 80 и 120 мг) не ингибирует другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов или

пиримидинов, такие как гуаниндезаминаза, гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза, оротат-фосфорибозилтрансфераза, оротидин-монофосфатдекарбоксилаза или пурин-нуклеозидфосфорилаза.

Применение фебуксостата (80 или 120 мг) приводит к более эффективному снижению концентрации МК и поддержанию ее уровня в сыворотке крови по сравнению с аллопуринолом в стандартной суточной дозе 300 мг [37].

Препарат метаболизируется в печени, при этом почки не являются основным путем выведения, что позволяет использовать его для лечения пациентов с легкой или умеренной ХПН.

В опорных исследованиях при применении фебуксостата было отмечено развитие нежелательных реакций (НЯ). Несмотря на сведения о СНКР у пациентов, принимающих фебуксостат, недавние данные не подтвердили перекрестную реактивность этих двух препаратов. Наличие аллергических реакций на аллопуринол в анамнезе не является противопоказанием для приема фебуксостата. Но необходима замена фебуксостата на аллопуринол у пациентов с ССЗ в анамнезе или новым событием, связанным с ССЗ. Настоятельно рекомендуется начинать лечение низкими дозами фебуксостата ( $\leq 40$  мг/день у пациентов с ХБП  $\geq 3$ ) с последующим титрованием дозы [49, 50]. Достижение и поддержание целевого уровня МК  $< 6$  мг/дл необходимо для всех пациентов, получающих УСТ. Для пациентов с клинической ремиссией, принимающих УСТ (например, без вспышек в течение  $\geq 1$  года и без тофусов), возможно прекращение или снижение дозы УСТ [37].

При неэффективности или невозможности использования стандартной терапии стоит подумать об изменении

стратегии УСТ. Урикозурические препараты рекомендуется, по возможности, применять отдельно от аллопуринола/фебуксостата или в комбинации с ними у тех пациентов, у которых монотерапия ингибиторами ксантиноксидазы не позволяет достичь надлежащего уровня МК ( $< 6$  мг/дл) даже при максимальной переносимой или указанной Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) дозе препаратов, если продолжают частые вспышки подагры ( $> 2$  вспышек/год) или имеются неразрешимые подкожные тофусы. Препаратом выбора является пробенецид (500 мг 1–2 раза в сутки) с последующим титрованием дозы. Необходимо обеспечивать подщелачивание мочи у пациентов, получающих урикозурическое лечение. Выбор аллопуринола или фебуксостата вместо пробенецида настоятельно рекомендуется для пациентов с ХБП средней и тяжелой степени (стадия  $\geq 3$ ) [37].

Настоятельно рекомендуется в качестве терапии первой линии выбор пеглотиказы или переход на пеглотиказу у пациентов с подагрой, у которых лечение ингибиторами ксантиноксидазы, урикозурическими препаратами и другие вмешательства не помогли достичь целевых значений МК, а также повторяются частые вспышки подагры ( $\geq 2$  вспышек/год) или имеются неразрешимые подкожные тофусы [37].

Неоднозначные ответы на спорные вопросы по поводу назначения УСТ из разных рекомендаций представлены в *табл.* Назначать УСТ необходимо с момента установления диагноза, то есть практически с первого приступа подагрического артрита, придерживаясь консервативного подхода: коррекцию максимальной дозы аллопуринола у пациентов с нарушением функции почек проводить с учетом

- **Таблица.** Сравнительная таблица рекомендаций различных сообществ по назначению уратснижающей терапии
- **Table.** Comparative table of recommendations of different associations on prescribing urate-lowering therapy

	EULAR, 2016	BSR, 2017	APP, 2018	ACR, 2020
Бессимптомная гиперурикемия (ни одного приступа подагры и нет тофусов)	УСТ не рассматривается	УСТ не рекомендована	В настоящее время нет данных, доказывающих необходимость проведения УСТ для поддержания нормоурикемии у таких пациентов	УСТ не рекомендована
Бессимптомная гиперурикемия (ни одного приступа подагры и нет тофусов) + МКБ	УСТ только при верифицированном диагнозе	УСТ только при наличии хотя бы одного приступа подагры	В возрасте менее 40 лет, при наличии почечной патологии, коморбидных заболеваний УСТ инициировать сразу после первого приступа артрита	УСТ только при наличии хотя бы одного приступа подагры
Подагра с нормальной функцией почек, препарат выбора	Аллопуринол	Аллопуринол	Аллопуринол	Аллопуринол
Подагра со снижением функции почек, препарат выбора	Аллопуринол, коррекция дозы в зависимости от СКФ	Аллопуринол, коррекция дозы в зависимости от СКФ	Четко не указано. Рекомендована коррекция дозы аллопуринола в зависимости от СКФ	Аллопуринол, коррекция дозы в зависимости от СКФ
Показания для фебуксостата	Препарат второго ряда, при невозможности достижения целевых значений МК на максимально переносимых дозах аллопуринола или при непереносимости аллопуринола			Четко не указаны
Можно ли назначать УСТ при остром приступе подагры	(?) Не может дать определенный ответ (мало данных)	Нет – при редких приступах до купирования приступа; Да – при частых приступах, можно обсуждать ее начало во время обострения, не дожидаясь ремиссии	(?)	Условно рекомендуется

клиренса креатинина, как того требуют рекомендации; строго придерживаться доз аллопуринола согласно официальным рекомендациям по его применению.

Фебуксостат – препарат второго ряда, применяемый при невозможности достижения целевых значений МК на максимально переносимых дозах аллопуринола или при непереносимости аллопуринола; он более эффективен при лечении пациентов с ХПН, чем аллопуринол, в дозах, подобранных в соответствии с клиренсом креатинина [14, 37, 45, 51].

В заключение хотелось бы отметить, что рекомендации различных сообществ пересматриваются и постоянно обновляются с учетом новых достижений науки. Мы использовали междисциплинарный подход, предназначенный помогать врачу в диагностике и лечении подагры, а также предусматривающий привлечение самих пациентов к контролю над этой хронической суставной патологией, протекающей часто с коморбидными состояниями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подагра относится к заболеваниям, известным с древних времен. Классическое описание суставного синдрома при подагрическом артрите с тех пор остается практически неизменным. Однако современные подходы к ведению пациентов, включающие новые способы постановки диагноза и прогрессивные нефармакологические и лекарственные методы лечения с учетом принципов доказательной медицины, формирующие национальные и международные рекомендации, позволяют добиться целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и полностью контролировать болезнь.



Поступила / Received 02.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 19.06.2020

Принята в печать / Accepted 22.06.2020

### Список литературы

1. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010;375(9711):318–328. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7.
2. Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Research & Therapy*. 2006;8(1):S1. doi: 10.1186/ar1906.
3. Громова М.А., Цурко В.В., Мелехина А.С. Рационально-обоснованный подход к питанию у больных подагрой. *Клиницист*. 2019;13(3–4):15–21. doi: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-15-21.
4. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P., Bae S., Singh M.K., 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 & Researches (Hoboken)*. 2012;64:1431–1446. doi: 10.1002/acr.21772.
5. Choi H.K. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:165–172. doi: 10.1097/bor.0b013e328335ef38.
6. De Vera M.A., Marcotte G., Rai S., Galo J.S., Bhole V. Medication adherence in gout: a systematic review. *Arthritis Care & Researches (Hoboken)*. 2014;66(10):1551–1559. doi: 10.1002/acr.22336.
7. Choi H.K., Liu S., Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis & Rheumatology*. 2005;52:283–289. doi: 10.1002/art.20761.
8. Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D., de Jesus J.M., Houston Miller N., Hubbard V.S. et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25):S76–99. doi: 10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1.
9. Kalergis M., Sylvie S.L., Leung Yinko, Nedelcu R. Dairy Products and Prevention of Type 2 Diabetes: Implications for Research and Practice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:90. doi: 10.3389/fendo.2013.00090.
10. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., Willett W., Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004;350:1093–1103. doi: 10.1056/nejmoa035700.
11. Zgaga L., Theodoratou E., Kyle J., Farrington S.M., Agakov F., Tenesa A. et al. The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugar-sweetened beverages and dairy with plasma urate, in a cross-sectional study. *PLoS One*. 2012;7:e38123. doi: 10.1371/journal.pone.0038123.
12. Nielsen S.M., Zobebe K., Kristensen L.E., Christensen R. Nutritional recommendations for gout: An update from clinical epidemiology. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17:1090–1096. doi: 10.1016/j.autrev.2018.05.008.
13. Jordan K.M., Cameron J.S., Snaith M., Zhang W., Doherty M., Seckl J. et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1372–1374. doi: 10.1093/rheumatology/kem056a.
14. Hui M., Carr A., Cameron S., Davenport G., Doherty M., Forrester H. et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(7):e1–20. doi: 10.1093/rheumatology/kex156.
15. Sautner J., Eichbauer-Sturm G., Gruber J., Puchner R., Spellitz P., Strehblow C. et al. Austrian nutrition and lifestyle recommendations for gout and hyperuricemia. *Z Rheumatol*. 2015;74(7):631–636. doi: 10.1007/s00393-015-1580-7.
16. Woutersen-Koch H., Wiersma T., Janssens H.J.E.M., Lagro B., Goudswaard L. Samenvatting van de standaard Arthritis van het Nederlands Huisartsen Genootschap. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2009;153. Available at: https://www.ntvg.nl/artikelen/samenvatting-van-de-standaard-%E2%80%98arthritis%E2%80%99-van-het-nederlands-huisartsen-genootschap/volledig.
17. Zhang W. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: diagnosis. Report of a task Force of the standing Committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65:1301–1311. doi: 10.1136/ard.2006.055251.
18. Цурко В.В., Громова М.А. Общие принципы и основные рекомендации по ведению и лечению пациентов с подагрой по материалам обновленных европейских рекомендаций. *Consilium Medicum*. 2017;19(12):20–24. doi: 10.26442/2075-1753\_19.12.20-24.
19. Pascual E., Doherty M. Aspiration of normal or asymptomatic pathological joints for diagnosis and research: indications, technique and success rate. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68:3–7. doi: 10.1136/ard.2008.088328.
20. Pascual E., Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricemic treatment relates to the duration of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66:1056–1058. doi: 10.1136/ard.2006.060368.
21. Graf S.W., Buchbinder R., Zochling J., Whittle S.L. The accuracy of methods for urate crystal detection in synovial fluid and the effect of sample handling: a systematic review. *Clinical Rheumatology*. 2013;32:225–232. doi: 10.1007/s10067-012-2107-0.
22. Kienhorst L.B.E., Janssens H.J.E.M., Eijgelaar R.S., Radstake T.R.D.J., van Riel P.L.C.M., Janssen M. The detection of monosodium urate crystals in synovial fluid after long-term and varying storage conditions. *Joint Bone Spine*. 2015;82:470–471. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.10.020.
23. Malik A., Schumacher H.R., Dinnella J.E., Clayburne G.M. Clinical diagnostic criteria for gout: comparison with the gold standard of synovial fluid crystal analysis. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2009;15:22–24. doi: 10.1097/rhu.0b013e3181945b79.
24. Zufferey P., Valcov R., Fabreguet I., Dumusc A., Omoumi P., So A. A prospective evaluation of ultrasound as a diagnostic tool in acute microcrystalline arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2015; 17(1):188. doi: 10.1186/s13075-015-0701-7.
25. Ogdie A., Taylor W.J., Weatherall M., Fransen J., Jansen T.L., Neogi T. et al. Imaging modalities for the classification of gout: systematic literature review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74:1868–1874. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205431.
26. Racine D., Ott J., Andreisek G., Omoumi P., Verdun F., Becce F. Dual-energy CT: basic principles, technical approaches, and applications in musculoskeletal imaging (Part 1). *Seminars in musculoskeletal radiology*. 2015;19(5):431–437. doi: 10.1055/s-0035-1569253.
27. Sapsford M., Gamble G.D., Aati O., Knight J., Horne A., Doyle A.J., Dalbeth N. Relationship of bone erosion with the urate and soft tissue components of the tophus in gout: a dual energy computed tomography study. *Rheumatology*. 2017;56:129–133. doi: 10.1093/rheumatology/kew383.
28. Towiwat P., Doyle A.J., Gamble G.D., Tan P., Aati O., Horne A. et al. Urate crystal deposition and bone erosion in gout: 'inside-out' or 'outside-in'? A dual-energy computed tomography study. *Arthritis Research & Therapy*. 2016;18(1):208. doi: 10.1186/s13075-016-1105-z.
29. Bayat S., Aati O., Rech J., Sapsford M., Cavallaro A., Lell M. et al. Development of a dual-energy computed tomography scoring system for measurement of urate deposition in gout. *Arthritis Care & Researches*. 2016;68:769–775. doi: 10.1002/acr.22754.
30. Carter J.D., Kedar R.P., Anderson S.R., Osorio A.H., Albritton N.L., Gnanshanmugam S. et al. An analysis of MRI and ultrasound imaging in patients with gout who have normal plain radiographs. *Rheumatology*. 2009;48:1442–1446. doi: 10.1093/rheumatology/kep278.
31. Buckens C.F., Terra M.P., Maas M. Computed tomography and MR imaging in Crystalline-Induced arthropathies. *Radiol Clin North Am*. 2017;55:1023–1034. doi: 10.1016/j.rcl.2017.04.008.

32. Dalbeth N, Aati O, Kalluru R, Gamble G.D., Horne A, Doyle A.J., McQueen F.M. Relationship between structural joint damage and urate deposition in gout: a plain radiography and dual-energy CT study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(10):1030–1036. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204273.
33. Choi H.K., Soriano L.C., Zhang Y., Rodriguez L.A.G. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ*. 2012;344:d8190. doi: 10.1136/bmj.d8190.
34. Громова М.А., Цурко В.В., Аверина С.Г., Кашкадаева А.В., Захарова Т.В. Радионуклидный скрининг и мониторинг функционального состояния мочевой системы для прогнозирования риска хронической болезни почек у больных подагрой (Технология СЭНС-КР). *Клиническая геронтология*. 2019;25(3–4):5–32. doi: 10.26347/1607-2499201903-04025-032.
35. Gromova M., Tsurko V., Kashkadayeva A., Averinova S., Aliokhin A. Assessment of the kidneys and urinary tract dysfunctions that increase the risk of developing chronic kidney disease in patients with gout based on complex renal scintigraphy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(2):1903–1904. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.755.
36. Kuo C.F., Grainge M.J., Mallen C., Zhang W., Doherty M. Eligibility for and Prescription of Urate-Lowering Treatment in Patients With Incident Gout in England. *JAMA*. 2015;312(24):2684–2685. doi: 10.1001/jama.2014.14484.
37. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T., Brignardello-Petersen R., Guyatt G., Abeles M. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care & Researches (Hoboken)*. 2020;72(6):744–760. doi: 10.1002/acr.24180.
38. Yang M., Wang H.T., Zhao M., Meng W.B., Ou J.Q., He J.H. et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(40):e1592. doi: 10.1097/md.0000000000001592.
39. Arfè A., Scotti L., Varas-Lorenzo C., Nicotra F., Zambon A., Kollhorst B. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857.
40. Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B., Salvo F., Nicotra F., Sturkenboom M., Perez-Gutthann S. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(6):559–570. doi: 10.1002/pds.3437.
41. Asghar W., Jamal F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015;23(1):1–16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9.
42. Ungprasert P., Matteson E.L., Thongprayoon C. Nonaspirin Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Hemorrhagic Stroke. *Stroke*. 2016;47(2):356–364. doi: 10.1161/strokeaha.115.011678.
43. Dasghe B., Kornreich D., McGuinn K., Okon L., Brownell I., Sackett D.L. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):350–356. doi: 10.1111/bjd.15896.
44. Schlesinger N., Mysler E., Lin H., De Meulenmeester M., Rovensky J., Arulmani U. et al. Canakinumab Reduces The Risk Of Acute Gouty Arthritis Flares During Initiation Of Allopurinol Therapy: Results Of A Double-blind, Randomised Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(2):AB227. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.902.
45. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castañeda-Sanabria J. et al. Updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. pii: annrheumdis-2016-209707. *Annals of the Rheumatic Diseases. Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
46. Громова М.А., Цурко В.В., Кисляк О.А., Малышева Н.В. Оценка 12-недельной уратснижающей терапии аллопуринолом в сочетании с нестероидным противовоспалительным препаратом мелоксикам у больных с хронической подагрой. *Терапевтический архив*. 2020. doi: 10.26442/00403660.2020.06.000649.
47. Цурко В.В., Громова М.А. Рационально-обоснованный подход к лечению подагры с учетом дебюта, течения и сочетанной патологии по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR). *Терапевтический архив*. 2017;89(12):233–237. doi: 10.17116/terarkh20178912233-237.
48. Chung W.H., Chang W.C., Stocker S.L., Joo C.G., Graham G.G., Lee M.H. et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(12):2157–2164. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205577.
49. Juge PA., Truchetet M.E., Pillebout E., Ottaviani S., Vigneau C., Loustau C. et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):595–598. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020.
50. White W.B., Saag K.G., Becker M.A., Borer J.S., Gorelick P.B., Whelton A. et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200–1210. doi: 10.1056/nejmoa1710895.
51. Насонов Е.Л. (ред.). *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. Режим доступа: <http://www.geotar.ru/lots/NF0005151.html>.

## References

1. Richette P., Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010;375(9711):318–328. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7.
2. Nuki G., Simkin P.A. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Research & Therapy*. 2006;8(1):S1. doi: 10.1186/ar1906.
3. Gromova M.A., Tsurko V.V., Melekhina A.S. Rational approach to nutrition for patients with gout. *Klinitsist = The Clinician*. 2019;13(3–4):15–21. (In Russ.) doi: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-15-21.
4. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P., Bae S., Singh M.K., 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 & Researches (Hoboken)*. 2012;64:1431–1446. doi: 10.1002/acr.21772.
5. Choi H.K. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:165–172. doi: 10.1097/bor.0b013e328335ef38.
6. De Vera M.A., Marcotte G., Rai S., Galo J.S., Bhole V. Medication adherence in gout: a systematic review. *Arthritis Care & Researches (Hoboken)*. 2014;66(10):1551–1559. doi: 10.1002/acr.22336.
7. Choi H.K., Liu S., Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis & Rheumatology*. 2005;52:283–289. doi: 10.1002/art.20761.
8. Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D., de Jesus J.M., Houston Miller N., Hubbard V.S. et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25):S76–99. doi: 10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1.
9. Kalergis M., Sylvie S.L., Leung Yinko, Nedelcu R. Dairy Products and Prevention of Type 2 Diabetes: Implications for Research and Practice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:90. doi: 10.3389/fendo.2013.00090.
10. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., Willett W., Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004;350:1093–1103. doi: 10.1056/nejmoa035700.
11. Zgaga L., Theodoratou E., Kyle J., Farrington S.M., Agakov F., Tenesa A. et al. The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugar-sweetened beverages and dairy with plasma urate, in a cross-sectional study. *PLoS One*. 2012;7:e38123. doi: 10.1371/journal.pone.0038123.
12. Nielsena S.M., Zobbea K., Kristensena L.E., Christensen R. Nutritional recommendations for gout: An update from clinical epidemiology. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17:1090–1096. doi: 10.1016/j.autrev.2018.05.008.
13. Jordan K.M., Cameron J.S., Snaith M., Zhang W., Doherty M., Seckl J. et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1372–1374. doi: 10.1093/rheumatology/kem056a.
14. Hui M., Carr A., Cameron S., Davenport G., Doherty M., Forrester H. et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(7):e1–20. doi: 10.1093/rheumatology/kex156.
15. Sautner J., Eichbauer-Sturm G., Gruber J., Puchner R., Spellitz P., Strehlow C. et al. Austrian nutrition and lifestyle recommendations for gout and hyperuricemia. *Z Rheumatol*. 2015;74(7):631–636. doi: 10.1007/s00393-015-1580-7.
16. Woutersen-Koch H., Wiersma T., Janssens H.J.E.M., Lagro B., Goudswaard L. Samenvatting van de standaard 'Artritis' van het Nederlands Huisartsen Genootschap. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2009;153. Available at: <https://www.ntvg.nl/artikelen/samenvatting-van-de-standaard-%E2%80%98Artritis%E2%80%99-van-het-nederlands-huisartsen-genootschap/volledig>.
17. Zhang W. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: diagnosis. Report of a task Force of the standing Committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65:1301–1311. doi: 10.1136/ard.2006.055251.
18. Tsurko V.V., Gromova M.A. General principles and guidelines for the management and treatment of patients with gout on the basis of updated European recommendations. *Consilium Medicum*. 2017;19(12):20–24. (In Russ.) doi: 10.26442/2075-1753\_19.12.20-24.
19. Pascual E., Doherty M. Aspiration of normal or asymptomatic pathological joints for diagnosis and research: indications, technique and success rate. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68:3–7. doi: 10.1136/ard.2008.088328.
20. Pascual E., Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66:1056–1058. doi: 10.1136/ard.2006.060368.
21. Graf S.W., Buchbinder R., Zochling J., Whittle S.L. The accuracy of methods for urate crystal detection in synovial fluid and the effect of sample handling: a systematic review. *Clinical Rheumatology*. 2013;32:225–232. doi: 10.1007/s10067-012-2107-0.
22. Kienhorst L.B.E., Janssens H.J.E.M., Eijgelaar R.S., Radstake T.R.D.J., van Riel P.L.C.M., Jansen M. The detection of monosodium urate crystals in synovial fluid after long-term and varying storage conditions. *Joint Bone Spine*. 2015;82:470–471. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.10.020.
23. Malik A., Schumacher H.R., Dinnella J.E., Clayburne G.M. Clinical diagnostic criteria for gout: comparison with the gold standard of synovial fluid crystal analysis. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2009;15:22–24. doi: 10.1097/rhu.0b013e3181945b79.
24. Zufferey P., Valcov R., Fabreguet I., Dumusc A., Omoumi P., So A. A prospective evaluation of ultrasound as a diagnostic tool in acute microcrystalline arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2015; 17(1):188. doi: 10.1186/s13075-015-0701-7.
25. Ogdie A., Taylor W.J., Weatherall M., Fransen J., Jansen T.L., Neogi T. et al. Imaging modalities for the classification of gout: systematic literature

- review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74:1868–1874. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205431.
26. Racine D, Ott J, Andreisek G, Omoumi P, Verdun F, Becce F. Dual-energy CT: basic principles, technical approaches, and applications in musculoskeletal imaging (Part 1). *Seminars in musculoskeletal radiology*. 2015;19(5):431–437. doi: 10.1055/s-0035-1569253.
  27. Sapsford M, Gamble G.D., Aati O, Knight J, Horne A., Doyle A.J., Dalbeth N. Relationship of bone erosion with the urate and soft tissue components of the tophus in gout: a dual energy computed tomography study. *Rheumatology*. 2017;56:129–133. doi: 10.1093/rheumatology/kew383.
  28. Towiwat P, Doyle A.J., Gamble G.D., Tan P, Aati O, Horne A. et al. Urate crystal deposition and bone erosion in gout: 'inside-out' or 'outside-in'? A dual-energy computed tomography study. *Arthritis Research & Therapy*. 2016;18(1):208. doi: 10.1186/s13075-016-1105-z.
  29. Bayat S., Aati O., Rech J., Sapsford M., Cavallaro A., Lell M. et al. Development of a dual-energy computed tomography scoring system for measurement of urate deposition in gout. *Arthritis Care & Researches*. 2016;68:769–775. doi: 10.1002/acr.22754.
  30. Carter J.D., Kedar R.P., Anderson S.R., Osorio A.H., Albritton N.L., Gnanashanmugam S. et al. An analysis of MRI and ultrasound imaging in patients with gout who have normal plain radiographs. *Rheumatology*. 2009;48:1442–1446. doi: 10.1093/rheumatology/kep278.
  31. Buckens C.F., Terra M.P., Maas M. Computed tomography and MR imaging in Crystalline-Induced arthropathies. *RadiolClin North Am*. 2017;55:1023–1034. doi: 10.1016/j.rcl.2017.04.008.
  32. Dalbeth N., Aati O., Kalluru R., Gamble G.D., Horne A., Doyle A.J., McQueen F.M. Relationship between structural joint damage and urate deposition in gout: a plain radiography and dual-energy CT study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74:1030–1036. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204273.
  33. Choi H.K., Soriano L.C., Zhang Y., Rodriguez L.A.G. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMI*. 2012;344:d8190. doi: 10.1136/bmj.d8190.
  34. Gromova M.A., Tsurko V.V., Averinova S.G., Kashkadaeva A.V., Zakharova T.V. Radionuclide screening and monitoring of the functional state of the urinary system to predict the risk of chronic kidney disease in patients with gout (SENS-KR technology). *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology*. 2019;25(3–4):5–32. (In Russ.) doi: 10.26347/1607-2499201903-04025-032.
  35. Gromova M., Tsurko V., Kashkadayeva A., Averinova S., Aliokhin A. Assessment of the kidneys and urinary tract dysfunctions that increase the risk of developing chronic kidney disease in patients with gout based on complex renal scintigraphy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(2):1903–1904. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.755.
  36. Kuo C.F., Grainge M.J., Mallen C., Zhang W., Doherty M. Eligibility for and Prescription of Urate-Lowering Treatment in Patients With Incident Gout in England. *JAMA*. 2015;312(24):2684–2685. doi: 10.1001/jama.2014.14484.
  37. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T., Brignardello-Petersen R., Guyatt G., Abeles A.M. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care & Researches (Hoboken)*. 2020;72(6):744–760. doi: 10.1002/acr.24180.
  38. Yang M., Wang H.T., Zhao M., Meng W.B., Ou J.Q., He J.H. et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(40):e1592. doi: 10.1097/md.0000000000001592.
  39. Arfè A., Scotti L., Varas-Lorenzo C., Nicotra F., Zambon A., Kollhorst B. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMI*. 2016;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857.
  40. Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B., Salvo F., Nicotra F., Sturkenboom M., Perez-Gutthann S. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(6):559–570. doi: 10.1002/pds.3437.
  41. Asghar W., Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015;23(1):1–16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9.
  42. Ungprasert P., Matteson E.L., Thongprayoon C. Nonaspirin Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Hemorrhagic Stroke. *Stroke*. 2016;47(2):356–364. doi: 10.1161/strokeaha.115.011678.
  43. Dasge B., Kornreich D., McGuinn K., Okon L., Brownell I., Sackett D.L. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):350–356. doi: 10.1111/bjd.15896.
  44. Schlesinger N., Mysler E., Lin H., De Meulenmeester M., Rovensky J., Arulmani U. et al. Canakinumab Reduces The Risk Of Acute Gouty Arthritis Flares During Initiation Of Allopurinol Therapy: Results Of A Double-blind, Randomised Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(2):AB227. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.902.
  45. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castañeda-Sanabria J. et al. Updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. pii: annrheumdis-2016-209707. *Annals of the Rheumatic Diseases. Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
  46. Gromova M.A., Tsurko V.V., Kistyak O.A., Malysheva N.V. Evaluation of a 12-week allopurinol-lowering therapy in combination with the non-steroidal anti-inflammatory drug meloxicam in patients with chronic gout. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive*. 2020. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.06.000649.
  47. Tsurko V.V., Gromova M.A. A rationally grounded approach to treating gout with regard to its onset and course and the presence of comorbidity according to the European League against Rheumatism (EULAR 2016) recommendations. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive*. 2017;89(12):233–237. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh20178912233-237.
  48. Chung W.H., Chang W.C., Stocker S.L., Joo C.G., Graham G.G., Lee M.H. et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(12):2157–2164. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205577.
  49. Juge P.A., Truchetet M.E., Pillebout E., Ottaviani S., Vigneau C., Loustau C. et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):595–598. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020.
  50. White W.B., Saag K.G., Becker M.A., Borer J.S., Gorelick P.B., Whelton A. et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200–1210. doi: 10.1056/nejmoa1710895.
  51. Nasonov E.L. (ed.). *Russian clinical guidelines. Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.) Available at: <http://www.geotar.ru/lots/NF0005151.html>.

### Информация об авторах:

**Цурко Владимир Викторович**, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики Института последипломного образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: vvturko@mail.ru

**Громова Маргарита Александровна**, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: margarita-gromov@mail.ru

**Малышева Наталья Всеволодовна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: malyshevan@inbox.ru

### Information about the authors:

**Vladimir V. Tsurko**, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of General Medical Practice of the Institute of Postgraduate Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Professor of the Department of Faculty Therapy of the Medical Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: vvturko@mail.ru

**Margarita A. Gromova**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy of the Medical Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: margarita-gromov@mail.ru

**Natalia V. Malysheva**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy of the Medical Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: malyshevan@inbox.ru