

# ПОДАГРИЧЕСКИЙ АРТРИТ –

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Подагра относится к достаточно частым ревматологическим заболеваниям, значимость которых становится все более важной междисциплинарной проблемой.

Известно, что около 2,5% мужчин старше 30 лет и женщин старше 50 лет страдают подагрой. К 80-летнему возрасту заболевание регистрируется уже у 9% мужчин и 6% женщин. Рост заболеваемости, высокая коморбидность, а также низкая комплаентность больных подагрой ставят все новые вопросы при выборе адекватной комплексной терапии.

Несмотря на то, что лечение этого заболевания хорошо известно и широко обсуждается в литературе, стойкой ремиссии подагры удается достичь очень редко. В литературе имеются данные о том, что менее 1/2 пациентов с подагрой получают уратснижающую терапию, при этом нередко препараты назначаются в дозах, явно недостаточных для получения эффекта [1].

**Ключевые слова:** подагра, гиперурикемия, фебуксостат, аллопуринол, рекомендации EULAR по лечению подагры.

V.I. MAZUROV, RAS academician, MD, Prof., M.S. PETROVA, PhD in medicine, O.V. INAMOVA, PhD in medicine, M.M. MUSEICHUK  
Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg

### GOUTY ARTHRITIS – MODERN VIEW OF THE PROBLEM

Gout is a fairly common rheumatic disease, the significance of which becomes an increasingly important interdisciplinary problem. It is known that about 2.5% of men over the age of 30 and women over the age of 50 suffer from gout. By the age of 80 y.o. the disease is registered already in 9% of men and 6% women. The increased incidence, high comorbidity, and low compliance of patients with gout put new questions when the adequate complex therapy is sought.

Despite the fact that the treatment of this disease is well known and widely discussed in the literature, it's possible to achieve remission of gout only in very rare cases. In the literature, there is evidence that less than 1/2 of patients with gout get ordinary therapy, while often drugs are prescribed in doses not sufficient to obtain the effect [1].

**Keywords:** gout, hyperuricemia, febuxostat, allopurinol, EULAR recommendations for the treatment of gout.

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В отличие от большинства млекопитающих, у которых сывороточный уровень мочевой кислоты (МК) составляет около 2 мг/дл, у представителей отряда приматов, включая человека, этот показатель в норме равен 6–7 мг/дл [2]. Это объясняется отсутствием у приматов фермента уриказы, окисляющей МК до более растворимого соединения аллантаина [2, 3].

В норме, находясь во внеклеточной жидкости, богатой ионами натрия, МК преимущественно существует в виде соли – однозамещенного урата натрия (моноурата натрия (МУН)) [6, 10]. Такая же ее форма преобладает и в плазме крови. При перенасыщении раствора урата в плазме, что может произойти при гиперурикемии (ГУ), формируются кристаллы этой соли, способные провоцировать локальную воспалительную реакцию [11].

В качестве основной причины, ведущей к развитию воспаления при подагре, рассматривается высвобождение кристаллов МУН из внутри- и околосуставных тофусов [12], где кристаллы обычно окружены и удерживаются кольцом из фибриногена и других белков плазмы.

В результате расщепления C5 (белка альтернативного каскада комплемента), катализируемого обнаженной поверхностью кристаллов, формируется C5b-C9 – мембраноатакующий комплекс (МАК), происходят активация эндотелия и экспрессия главного хемоаттрактанта нейтрофилов IL-8 (CXCL8). Нейтрофильная инфильтрация суставной

сумки и синовиальной жидкости – характерная патогенетическая черта воспаления при подагрическом артрите [12]. Фагоцитоз кристаллов МУН нейтрофилами стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов, в т.ч. моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) [13], вызывая тем самым усиление воспалительной реакции [12].

**В качестве основной причины, ведущей к развитию воспаления при подагре, рассматривается высвобождение кристаллов МУН из внутри- и околосуставных тофусов, где кристаллы обычно окружены и удерживаются кольцом из фибриногена и других белков плазмы**

Кроме того, синтез некоторых провоспалительных цитокинов индуцируется самими кристаллами в клетках моноцитарно-макрофагального ряда, в т.ч. IL-1 и фактора некроза опухоли α (TNFα), которые стимулируют активацию эндотелия, равно как и экспрессию E-селектинов – молекул клеточной адгезии [12, 14].

В качестве другого механизма развития воспаления при подагре обсуждается фагоцитоз кристаллов МУН макрофагами в результате распознавания кристаллов с помощью toll-like-рецепторов (TLR) – мембранных патоген-распознающих рецепторов – TLR-2 и TLR-4, и последующего MyD88 (myeloid differentiation primary response protein 88) – зависимого сигналинга [12].

**Рисунок 1. Распределение обследованных пациентов по клиническому течению заболевания**



## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным официальной статистики за 2001–2007 гг., распространенность подагры в России составила 310 больных на 100 тыс. населения [16]. В большинстве западных стран частота подагры составляет 200–350 на 100 тыс. человек. Это означает, что данным заболеванием страдают 0,13–0,37% лиц от общего числа в популяции. По сравнению с предыдущими десятилетиями частота и распространенность заболевания увеличились: распространенность заболевания в США оценивается в 3,9%, в Соединенном Королевстве – 2,49%, а частота заболевания – 1,77 на 1000 человеко-лет [10], что выше, чем в предыдущих анализах.

### Данные авторов

В октябре 2003 г. на базе клинической ревматологической больницы №25 г. Санкт-Петербурга организован Городской клинический центр подагры, где пациенты с данным диагнозом могут получить амбулаторную консультацию, рекомендации по обследованию и лечению, а при необходимости – госпитализироваться. Нами был проведен одномоментный ретроспективный анализ 414 медицинских карт пациентов, госпитализированных в период с 1 ноября 2015 г. по 1 ноября 2016 г. с диагнозом «подагра», среди них мужчины составили 88,4%, женщины – 11,5%. Большая часть (97,3%) пациентов страдала первичной подагрой. Средний возраст пациентов составил  $57,4 \pm 10,7$  года, из них 53,6% – больные трудоспособного возраста. Длительность заболевания составляла в среднем  $13,2 \pm 8,9$  года. У значительной части пациентов (37,8%) длительность заболевания превышала 10 лет.

В связи с острой подагрической атакой 5,41% больных госпитализированы в день обращения. Более половины пациентов (64,86%) госпитализированы с обострением хронического подагрического артрита. У 29,73% выявлены признаки продвинутой стадии заболевания с формированием тофусов (рис. 1). Рецидивирующее течение заболевания потребовало повторных госпитализаций у 6,76% пациентов. Длительность госпитализации составила в среднем  $14,94 \pm 3,73$  койко-дня. Анализ длительности временной нетрудоспособности показал, что у

пациентов с подагрой моложе 65 лет данный показатель составил 28,1 дня в год, а эпизоды острого подагрического воспаления приводят к потере в среднем 27,1 дня в год. Полученные данные подтверждают высокую социальную значимость этого заболевания.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Началом заболевания традиционно считают первый приступ острого подагрического артрита, хотя нередко до его развития длительное время может наблюдаться гиперурикемия. Более чем у половины пациентов первым клиническим проявлением является моноартрит 1-го плюснефалангового сустава, со временем этот сустав поражается практически у всех больных, нередко в патологический процесс вовлекаются мелкие суставы кистей, коленные и локтевые суставы. Длительность острой подагрической атаки может составлять 2–10 дней, иногда для исчезновения всех симптомов требуются 2–3 нед. Повторные приступы возникают через несколько месяцев, у большинства пациентов повторный приступ развивается в течение первого года, но иногда межприступный период продолжается несколько лет. В первые годы заболевания поражение суставов протекает по типу острого артрита с полным обратным развитием и восстановлением функции суставов. Постепенно подагрические атаки учащаются, боли сохраняются и в межприступный период, происходит формирование тофусов (наиболее часто – в области ушных раковин, локтевых суставов, пальцев кистей, стоп).

**По данным официальной статистики за 2001–2007 гг., распространенность подагры в России составила 310 больных на 100 тыс. населения**

В 2014 г. Dalbet и Stamp предложили современную систему стадирования:

1. Гиперурикемия без доказательств отложения кристаллов МУН или симптомов подагры.
2. Гиперурикемия с доказанным депонированием кристаллов МУН при поляризационной микроскопии или использовании методик визуализации (ультразвуковое исследование (УЗИ), двухэнергетическая компьютерная томография (ДЕСТ)) без проявлений подагры.
3. Отложение кристаллов МУН и предшествующий или текущий приступ острого подагрического артрита.
4. Продвинутая стадия подагры с формированием тофусов.

Предложенная классификация фокусирует внимание на патоморфологической основе заболевания – нарушении обмена, гиперурикемии и формировании кристаллов МУН, а также обеспечивает рациональную основу для выявления и лечения бессимптомных форм болезни (бессимптомная гиперурикемия) [16].

Развитие подагрической атаки обычно возникает у больных с концентрацией уратов в сыворотке крови более 0,41 ммоль/л, при этом риск развития заболевания

возрастает с увеличением концентрации уратов в крови. Однако лишь у 22% больных с высоким уровнем мочевой кислоты (выше 0,400 ммоль/л) развиваются симптомы подагры. Таким образом, гиперурикемия – обязательное, но недостаточное состояние для развития подагры. Для манифестации заболевания необходимы воздействие факторов, способствующих формированию кристаллов МУН (рН и температура внутренних сред организма и пр.), а также развитие ответа на отложение кристаллов в суставах и тканях.

## ДИАГНОСТИКА

Классический вариант острой подагрической атаки с поражением первого плюснефалангового сустава позволяет с большой вероятностью заподозрить у пациента подагру. В общеклинических лабораторных исследованиях возможно выявить повышение СОЭ, острофазовых белков. Уровень МК во время обострения суставного синдрома может не превышать нормальных значений и повышаться к 10–14 дню после стихания артрита. Важнейшим критерием для диагностики подагры является обнаружение кристаллов МУН. «Золотым стандартом» является поляризационная микроскопия синовиальной жидкости или содержимого образований, подозрительных на тофусы. Диагностическое значение имеет обнаружение игольчатых кристаллов МУН, расположенных вне или внутриклеточно и обладающих двойным лучепреломлением (окрашиваются в желтый цвет при расположении параллельно оси красного луча). Также существуют современные неинвазивные инструментальные методики для визуализации кристаллов МУН. К ним относятся УЗИ [17] и DECT [18, 19].

**Более чем у половины пациентов первым клиническим проявлением является моноартрит 1-го плюснефалангового сустава, со временем этот сустав поражается практически у всех больных, нередко в патологический процесс вовлекаются мелкие суставы кистей, коленные и локтевые суставы**

Традиционно используемая лучевая методика исследования – рентгенография суставов не является методом ранней диагностики и способна выявить специфические признаки заболевания лишь в поздней стадии (симптом «пробойника»).

## ЛЕЧЕНИЕ

В лечении подагры важное место занимает образование пациентов, необходимо обозначить важность диеты, снижения массы тела, нормализации образа жизни. Существуют исследования, доказывающие, что нормализация массы тела (достигнутая диетой или хирургически) эффективна в снижении уровня МК. Кроме того, регулярная физическая активность может снижать уровень смер-

ности, связанный с гиперурикемией [23]. Доказана связь между избыточным потреблением мяса и алкоголя и увеличением риска возникновения подагрической атаки [21]. Также доказана связь между употреблением молочных продуктов и снижением уровня уратов (особенно кисломолочной продукции, низкокалорийных йогуртов). Изменение образа жизни, соблюдение диеты рассматривают как профилактику кардиоваскулярных осложнений, нередко сопутствующих подагре [22].

**Важнейшим критерием для диагностики подагры является обнаружение кристаллов МУН. «Золотым стандартом» является поляризационная микроскопия синовиальной жидкости или содержимого образований, подозрительных на тофусы**

В 2016 г. представлены обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры [1]. Впервые предложены принципы и рекомендации лечения подагры с использованием стратегии T2T («Тreat to Target»). Данные подходы уже используются в лечении других ревматологических заболеваний, при подагре они также актуальны, т. к. здесь легко можно определить мишень, а исходы заболевания зависят от стойкого снижения уровня МК до целевых значений. В данной концепции учитываются не только целевые оптимумы лечения, но и рекомендации для профилактики атак и мониторинг коморбидности. Главный принцип рекомендаций – снижение уровня МК должно поддерживаться противовоспалительной стратегией с учетом коморбидности. Многочисленные дискуссии о лечении бессимптомной гиперурикемии подтверждают необходимость проведения дальнейших исследований совместно с кардиологами и нефрологами [23–25].

Концепция T2T основывается на оценке тяжести течения заболевания, а также на оценке активности. Для пациентов, страдающих подагрическим артритом, термин «тяжесть течения» отражает различные параметры, такие как частота атак, количество пораженных суставов, распространенность и величина тофусов, а также наличие коморбидности.

Следует выделить два направления при лечении пациента с подагрой: купирование острой подагрической атаки и коррекция гиперурикемии.

Для успешного купирования острого суставного синдрома основополагающим принципом является как можно более раннее начало лечения – концепция «pill in the socket». Это утверждение еще раз обращает внимание на актуальность образовательной работы – необходимо научить пациента оказывать себе помощь уже при начальных признаках обострения. Для купирования острой подагрической атаки рекомендованы нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС) и колхицин. При тяжелых обострениях, а также наличии противопоказаний к традиционным противовоспалительным препаратам следует рассмотреть применение блокаторов интерлейкина 1 (ИЛ-1, канакинумаб, рилона-

цепт) – провоспалительного цитокина, играющего ведущую роль в развитии подагрического артрита (рис. 2).

Эффективная коррекция гиперурикемии у пациента с подагрой является залогом успешного лечения. В настоящее время рекомендовано начинать уратснижающую терапию (УСТ) после первого острого артрита, также УСТ показана всем пациентам с рецидивирующими артритами (длительность заболевания более 2 лет, тофусы, уратная артропатия и/или МКБ). Инициировать УСТ рекомендовано как можно раньше у пациентов с дебютом в возрасте до 40 лет, высоким уровнем МК (> 8 мг/дл; 480 мкмоль/л) и/или сопутствующими заболеваниями (хроническая болезнь почек (ХБП), гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН)). Терапия должна проводиться препаратами в эффективной дозе под контролем уровня МК, необходимо поддерживать целевое значение МК – ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л). Более низкий уровень МК – ниже 5 мг/дл (300 мкмоль/л) рекомендован для пациентов с тяжелым течением подагры (тофусы, хроническая артропатия, частые обострения) для ускоренного растворения кристаллов МК и разрешения подагры. Значительное снижение уровня МК (ниже 3 мг/дл (180 мкмоль/л) на длительный период не рекомендовано.

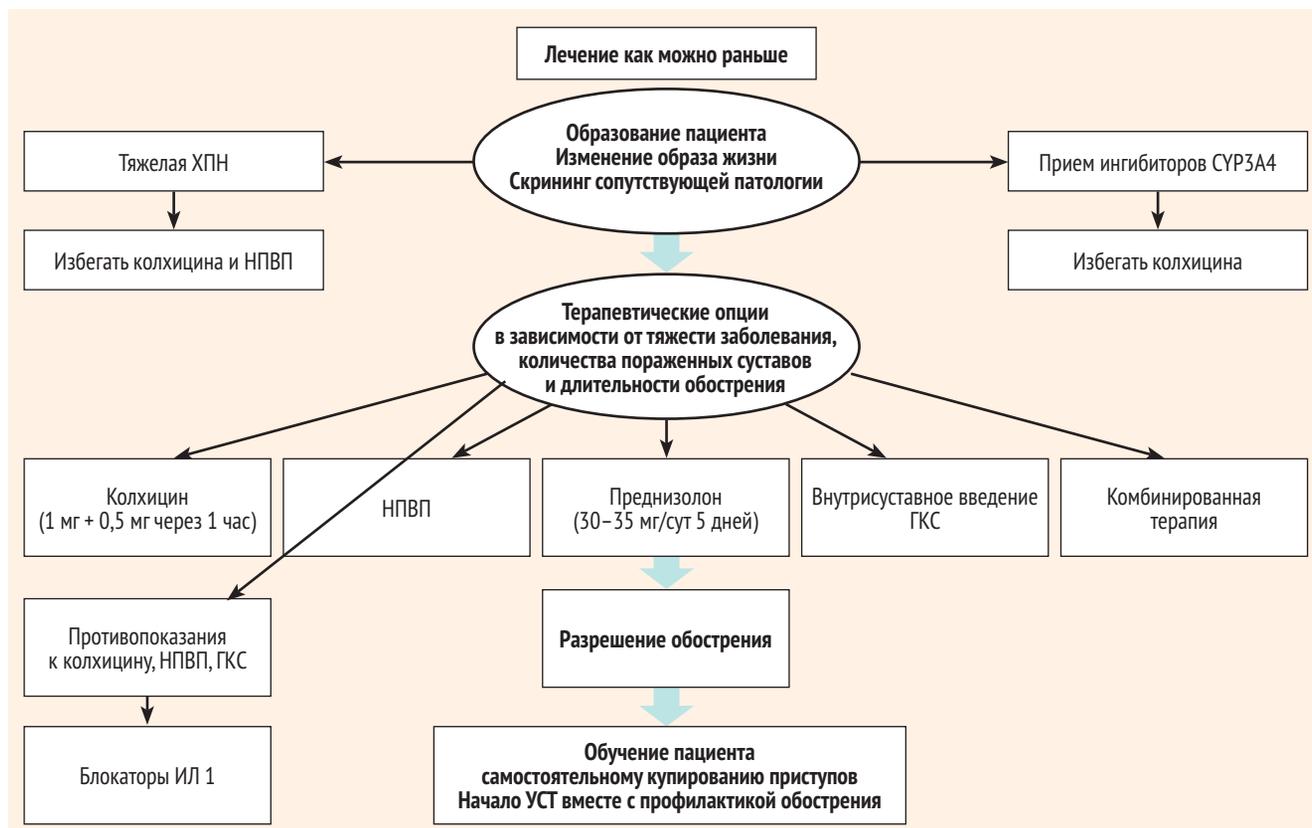
Препаратом выбора при отсутствии у пациента признаков значимого поражения почек является аллопуринол – ингибитор ксантиноксидазы (КО), нарушающий превращение гипоксантина в ксантин и далее в МК.

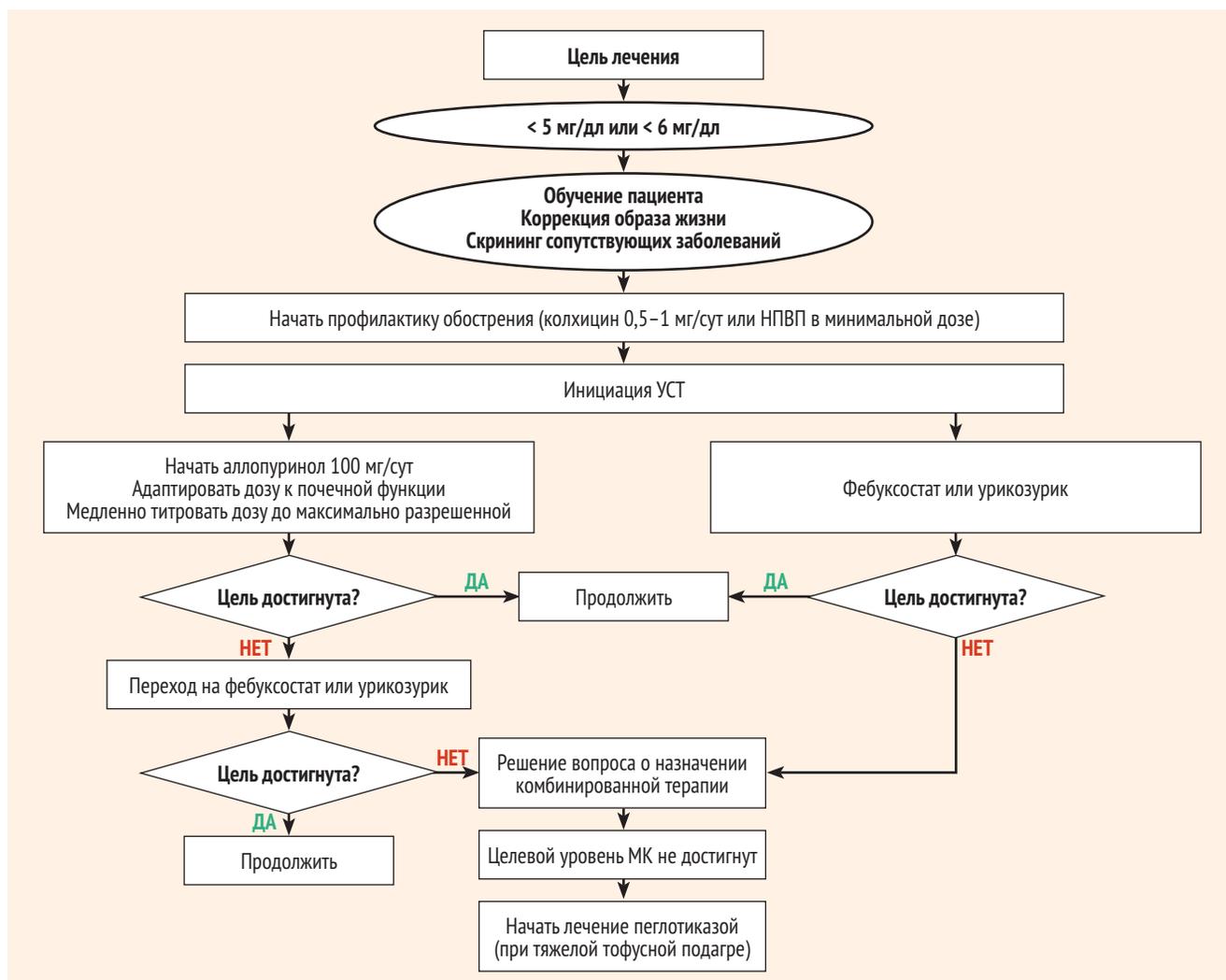
Препарат назначается в малой дозе – 50–100 мг/сут с постепенным повышением на 100 мг каждые 2–4 нед. до достижения целевых значений МК. По данным многочисленных исследований, на фоне регулярного приема 300 мг/сут аллопуринола у 30–50% пациентов с нормальной почечной функцией не удалось достичь целевого уровня МК [27, 28]. Лечение аллопуринолом в дозе 600–800 мг/сут эффективно в 75–80% случаев [1].

В случаях, когда целевое значение МК не может быть достигнуто максимально переносимой дозой аллопуринола, а также при наличии противопоказаний к аллопуринолу или его непереносимости препаратом выбора является фебуксостат – непуринный (не влияющий на другие пути пуринового и пиримидинового обмена) ингибитор КО. Фебуксостат, как и аллопуринол, ингибирует фермент путем присоединения к молибден-птеридиновому центру, единому у всех пуринов, но, в отличие от аллопуринола, ингибирующего лишь редуцированную форму фермента, фебуксостат формирует комплекс с обеими формами КО – редуцированной и окисленной, что обеспечивает более выраженное снижение уровня МК. Кроме того, имеются данные, что у пациентов с поражением почек фебуксостат не приводит к прогрессированию почечной недостаточности [20, 29].

Кроме того, в качестве УСТ возможно назначение урикозурического препарата (бензбромарон, пробеницид) в варианте монотерапии – при непереносимости аллопуринола или в комбинации с аллопуринолом или фебуксостатом.

**Рисунок 2.** Алгоритм лечения острой подагрической атаки [1]



**Рисунок 3.** Алгоритм лечения гиперурикемии у пациентов с подагрой [1]

Во время инициации УСТ высок риск обострений подагрического артрита, в связи с чем рекомендовано проведение профилактической противовоспалительной терапии. Согласно обновленным рекомендациям EULAR, профилактика рекомендована в течение 6 мес. После начала УСТ рекомендован прием колхицина 0,5–1 мг/сут (доза должна быть уменьшена у пациентов с почечной недостаточностью). При непереносимости колхицина или наличии противопоказаний следует начать профилактику низкими дозами НПВП [1].

Пациентам с тяжелым течением подагрического артрита, у которых целевое значение МК не может быть достигнуто с помощью доступных медикаментов в максимальных дозировках (включая комбинации), показана пеглотиказа – рекомбинантная уриказа, расщепляющая МК в хорошо растворимый аллантион (рис. 3).

#### Данные авторов

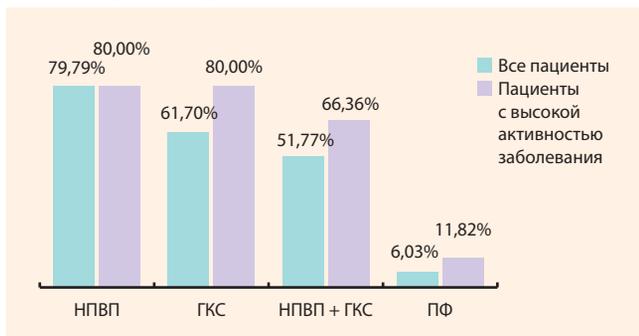
На базе Городского клинического центра подагры для лечения пациентов с острой подагрической атакой и обострением подагрического артрита использовались НПВП,

ГКС. Кроме того, у больных с выраженным обострением, недостаточным ответом на стандартную терапию, признаками поражения почек были использованы методы экстракорпоральной гемокоррекции: плазмаферез (ПФ) и плазмообмен аутоплазмой.

Для купирования суставного синдрома у 79,69% были использованы НПВП, у 61,70% – ГКС, у 51,77% пациентов потребовалось применение обеих групп препаратов. 6,03% больных проведена эфферентная терапия – ПФ и плазмообмен аутоплазмой (все они получали ГКС парентерально). В группе с высокой активностью заболевания (162 человека – 150 мужчин и 12 женщин) экстракорпоральная гемокоррекция использована в 11,82% случаев. ГКС получали 80,00% пациентов, НПВП – также 80,00%. Обе группы препаратов применялись у 66,36% исследуемых (рис. 4). Небольшая часть пациентов с учетом сопутствующей патологии получала только анальгетики (7,45% в общей группе и 7,27% среди пациентов с высокой активностью заболевания).

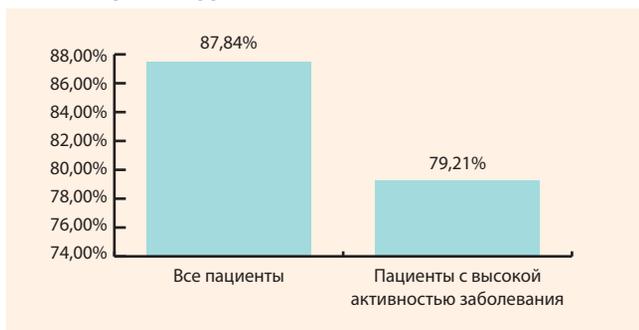
Для коррекции гиперурикемии после стихания острой подагрической атаки 87,84% пациентов получали аллопу-

**Рисунок 4. Распределение проводимой терапии в исследуемых группах**



ринол в средней дозе  $113 \pm 55,1$  мг/сут. Такая невысокая доза аллопуринола может быть объяснена тем, что пациентам была начата УСТ с низких доз препарата – 50–100 мг/сут, даны подробные рекомендации по повышению дозы аллопуринола и контролю уровня МК после выписки из стационара. В группе пациентов с высокой активностью заболевания начать УСТ удалось лишь в 79,21% случаев (рис. 5).

**Рисунок 5. Доля пациентов, получающих аллопуринол в исследуемых группах**



## АССОЦИИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Каждый пациент с подагрой должен быть регулярно обследован на предмет выявления ассоциированных заболеваний и факторов сердечно-сосудистого риска, включая почечную недостаточность, ИБС, ХСН, цереброваскулярные заболевания, облитерирующий атеросклероз, ожирение, гиперлипидемию, гипертензию, диабет.

Гиперурикемия и подагра ассоциированы с развитием ХБП. В Великобритании популяционное исследование показало, что распространенность ХБП (>2 ст.) среди пациентов с уровнем МК > 10 мг/дл (584,9 мкмоль/л) и подагрой составляла 86% и 53% [25]. ХБП представляется одним из главных факторов риска развития подагры, в свою очередь и подагра может вызывать ХБП. Поэтому мониторинг функции почек (скорость клубочковой фильтрации) должно осуществляться так же часто, как и определение уровня МК [1].

В 1998 г. были опубликованы результаты крупного исследования Rathmann et al., целью которого было установление связи между гиперурикемией и компонентами синдрома инсулинорезистентности, или метаболического синдрома (МС). В исследовании были включены 4053 человека – представители европеоидной и негроидной рас в возрасте от 18 до 30 лет. Ассоциация гиперурикемии с повышением индекса массы тела, уровнем инсулина и триглицеридов натощак, а также со снижением уровней холестерина липопротеидов высокой плотности наблюдалась у всех исследуемых и сохранялась после корректировки результатов по возрасту, уровню образования и физической активности, по критериям курения, приема алкоголя, оральных контрацептивных средств, уровню креатинина. После корректировки по компонентам МС сохранялась независимая ассоциация повышенных уровней триглицеридов с гиперурикемией у мужчин обеих рас [20].

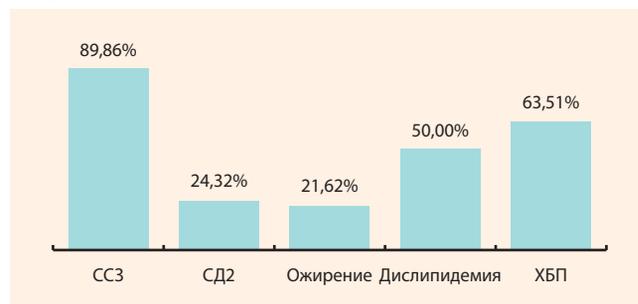
**Впервые предложены принципы и рекомендации лечения подагры с использованием стратегии T2T («Treat to Target»). Данные подходы уже используются в лечении других ревматологических заболеваний, при подагре они также актуальны, т. к. здесь легко можно определить мишень, а исходы заболевания зависят от стойкого снижения уровня МК до целевых значений**

## Данные авторов

При анализе сопутствующей патологии у пациентов Городского клинического центра подагры заболевания сердечно-сосудистой системы выявлены у 89,86% больных. Гипертонической болезнью (ГБ) страдают 59,46%, ГБ и ИБС – 22,97%, перенесли инфаркт миокарда (ИМ) 7,43% пациентов. В группе пациентов с длительностью заболевания более 10 лет поражения сердечно-сосудистой системы отмечены в 92,59% случаев: ГБ – в 55,56%, сочетание ГБ и ИБС – в 25,93%, перенесли ИМ 11,11% (рис. 6).

Сахарным диабетом страдают 24,32%, у 21,62% диагностировано ожирение, гиперхолестеринемия выявлена у 50% пациентов. Признаки ХБП отмечены у 63,51%.

**Рисунок 6. Сопутствующие заболевания в исследуемой группе**



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подагра – наиболее частое воспалительное заболевание у мужчин и у женщин в постменопаузе. Оно имеет высокую социальную значимость, поражая пациентов трудоспособного возраста и требуя госпитализации для купирования суставного синдрома. Нередко выявляются тяжелые сопутствующие заболевания системы кровообращения, почек, нарушения липидного обмена, течение которых усугубляется на фоне гиперурикемии. Несмотря на накопленные в настоящее время знания о патофизиологических основах болезни, методах диагностики и терапии, многие пациенты не получают достаточ-

но эффективного лечения. Нельзя переоценить значение образовательной работы с больными – организации школ пациентов, проведения структурированного обучения. Высокая коморбидность, развитие подагрической нефропатии, негативных явлений на фоне противоподагрической терапии значительно ограничивают возможности медикаментозной терапии, требуют более тщательного выбора препаратов, проведения мониторинга безопасности. Также остаются нерешенными вопросы о необходимости УСТ у лиц с выявленной бессимптомной гиперурикемией, необходимо выделение пациентов группы риска по манифестации подагры на фоне бессимптомной гиперурикемии.



## ЛИТЕРАТУРА

- Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017, 76: 29-42.
- Pillinger MH, Rosenthal P, Abeles AM. Hyperuricemia and gout. New insights into pathogenesis and treatment. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*, 2007, 65(3): 215-221.
- Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Annals of Internal Medicine*. 2005, 143: 499-516.
- Sanderson IR, He Y. Nucleotide uptake and metabolism by intestinal epithelial cells. *The Journal of Nutrition*, 1994 January, 124: 124S-160S.
- Sonoda T, Tatibana M. Metabolic fate of pyrimidines and purines in dietary nucleic acids ingested by mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 1978, 521: 55-66.
- Terkeltaub R, Bushinsky DA, Becker MA. Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics. *Arthritis Research and Therapy*, 2006, 8(Suppl 1): S4.
- Sorensen LB. Degradation of uric acid in man. *Metabolism*, 1959, 8: 687-703.
- Ruddolph FB. The biochemistry and physiology of nucleotides. *The Journal of Nutrition*, 1994 January, 124: 124S-160S.
- Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis*, 2005 Feb, 64(2): 267-72.
- Kutzing MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2008, 324: 1-7.
- So A. Developments in the scientific and clinical understanding of gout. *Arthritis Research & Therapy*, 2008, 10: 221.
- Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Evil humors take their toll as innate immunity makes gouty joints TREM-ble. *Arthritis & Rheumatism*, 2006 Feb, 54(2): 383-386.
- Murakami Y, Akahoshi T, Hayashi I, Endo H, Kawai S, Inoue M, Kondo H, Kitasato H. Induction of Triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in murine resident peritoneal macrophages by monosodium urate monohydrate crystals. *Arthritis & Rheumatism*, 2006 Feb, 54(2): 455-462.
- Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunological Reviews*, 2010, 233: 218-232.
- Заболеваемость населения России (в 2000–2006 гг.). Статистические материалы Министерства здравоохранения и социального развития РФ (за 2001–2007 гг.).
- Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann Rheum Dis*, 2014, 73: 1598-600. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205304.
- Grassi W, Meenagh G, Pascual E, Filippucci E. Crystal clear-sonographic assessment of gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum*, 2006, 36(3): 197-202.
- Nicolaou S, Yong-Hing C, Galea-Soler S, Hou D, Louis L, Munk P. Dual-energy CT as a potential new diagnostic tool in the management of gout in the acute setting. *Am J Roentgenol*, 2010, 194: 1072-1078.
- Choi H, Burns L, Shojania K, Koenig N, Reid G, Abufayyah M et al. Dual energy CT in gout: a prospective validation study. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71: 1466-1471.
- Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Annals Epidemiol*, 1998, 8: 250-261. doi: 10.1016/S1047-2797(97)00204-4.
- Moi JH, Sriranganathan MK, Falzon L et al. Lifestyle interventions for the treatment of gout: a summary of 2 Cochrane systematic reviews. *J Rheumatol*, 2014, 92(Suppl): 26-32. doi:10.3899/jrheum.140459.
- Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23: 192-202. doi:10.1097/BOR.0b013e3283438e13.
- Yamanaka H. Gout and hyperuricemia in young people. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23: 156-160. doi:10.1097/BOR.0b013e3283432d35.
- Baker JF, Schumacher HR, Krishnan E. Serum uric acid level and risk for peripheral arterial disease: analysis of data from the multiple risk factor intervention trial. *Angiology*, 2007, 58: 450-457. doi:10.1177/0003319707303444.
- Jalal DI, Chonchol M, Chen W et al. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61: 134-146. doi:10.1053/j.ajkd.2012.07.021.
- Schlesinger N, Mysler E, Lin HY et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomized study. *Ann Rheum Dis*, 2011 Jul, 70(7): 1264-1271.
- Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2013, 15: 435-442. doi:10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x.
- Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65: 543-549. doi:10.1053/j.ajkd.2014.11.016.
- Saag KG, Whelton A, Becker MA et al. Impact of febuxostat on renal function in gout subjects with moderate-to-severe renal impairment. *Arthritis Rheumatol*, 2016. [Epub ahead of print 19 Feb 2016]. doi:10.1002/art.39654doi:10.1002/art.39654.