

## Применение анакинры у пациентки с подагрой, длительно наблюдавшейся с диагнозом ревматоидного артрита

Черёмушкина Е.В.<sup>1</sup>, Елисеев М.С.<sup>1</sup>, Семашко А.С.<sup>1</sup>, Алексеева А.В.<sup>1</sup>, Ли́ла А.М.<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Подагра является хронической воспалительной артропатией, которая вызвана отложением суставных и периартикулярных кристаллов моноурата натрия (МУН) в условиях хронической гиперурикемии и относится к группе аутовоспалительных заболеваний, характеризующихся активацией врожденного звена иммунитета. В ряде случаев, особенно у женщин, при длительном течении заболевания и отсутствии адекватной терапии выявляется хронический артрит, мало отличающийся от такового при ревматоидном артрите (РА). При этом до недавнего времени сочетание РА и подагры считалось казуистикой ввиду ингибирования кристаллообразования специфическими факторами, ассоциированными с РА, а механизмы развития воспаления, свойственные этим заболеваниям, — абсолютно различными. Однако, по последним данным, возможно сосуществование этих двух заболеваний у одного пациента, а терапия как подагры, так и РА (у части пациентов) может быть успешной при назначении генно-инженерных биологических препаратов, в частности ингибиторов рецептора интерлейкина 1 (ИЛ1r).

В статье представлен редкий клинический случай хронической тофусной подагры у пожилой пациентки, длительно наблюдавшейся с диагнозом РА, у которой достигнуто значимое улучшение при терапии антагонистом ИЛ1r анакинрой.

**Ключевые слова:** подагра; ревматоидный артрит; дифференциальная диагностика; анакинра.

**Контакты:** Елена Владимировна Черёмушкина; [buipvybho@gmail.com](mailto:buipvybho@gmail.com)

**Для ссылки:** Черёмушкина ЕВ, Елисеев МС, Семашко АС, Алексеева АВ, Ли́ла АМ. Применение анакинры у пациентки с подагрой, длительно наблюдавшейся с диагнозом ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2023;17(3):76–81. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-76-81

### *The use of anakinra in a patient with gout and long-term follow-up of rheumatoid arthritis*

*Cheremushkina E.V.<sup>1</sup>, Eliseev M.S.<sup>1</sup>, Semashko A.S.<sup>1</sup>, Alekseeva A.V.<sup>1</sup>, Lila A.M.<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow*

*<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia.*

Gout is a chronic inflammatory arthropathy, caused by articular and periarticular sodium monourate (MUN) crystals deposition on the background of chronic hyperuricemia. Gout belongs to the group of autoinflammatory diseases characterized by activation of the innate immune system. In some cases, especially in women, with a long course of the disease and absence of adequate therapy, chronic arthritis is detected, which has little difference from that in rheumatoid arthritis (RA). At the same time, until recently, the combination of RA and gout was considered casuistry due to the inhibition of crystal formation by specific factors associated with RA, what is more mechanisms of inflammation development characteristic of these diseases are completely different. However, according to the latest data, the coexistence of these two diseases in one patient is possible, and the therapy of both, gout and RA (in some patients) can be successful when prescribing biological disease modifying antirheumatic drugs, in particular inhibitors of the interleukin 1 receptor (IL1r).

The article presents a rare clinical case of chronic tophi gout in an elderly patient who was followed up for a long time with a diagnosis of RA, a significant improvement was achieved on therapy with the IL1r antagonist anakinra.

**Keywords:** gout; rheumatoid arthritis; differential diagnosis; anakinra.

**Contact:** Elena Vladimirovna Cheryomushkina; [buipvybho@gmail.com](mailto:buipvybho@gmail.com)

**For reference:** Cheremushkina EV, Eliseev MS, Semashko AS, Alekseeva AV, Lila AM. The use of anakinra in a patient with gout and long-term follow-up of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):76–81. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-76-81

Ревматоидный артрит (РА) — одно из наиболее распространенных аутоиммунных ревматических заболеваний, представляющее собой системный воспалительный процесс с

поражением различных органов, прежде всего суставов [1]. Типичными клиническими проявлениями РА являются симметричный полиартрит суставов кистей и стоп длительностью

более 6 нед у лиц молодого и среднего возраста, чаще у женщин. С увеличением продолжительности жизни, отмечающимся в последние годы, увеличивается и распространенность РА у лиц пожилого возраста [2]. Так, по данным J.I. Villa-Blanco и J. Salvo-Alen [3], распространенность РА в 65–70-летнем возрасте (2–4%) может превышать таковую среди взрослого населения (0,8–2,1%).

Подагра регистрируется у 4–6% жителей развитых стран. Заболевание возникает вследствие развития воспаления в местах депонирования кристаллов моноурата натрия (МУН) у лиц с гиперурикемией (ГУ). При этом распространенность его у мужчин существенно выше, чем у женщин, хотя эти различия почти полностью нивелируются в пожилом и старческом возрасте [4–6].

До последнего времени сочетание РА и подагры считалось редким. В литературе описаны немногочисленные клинические случаи, в большинстве из которых подагра предшествовала дебюту РА [7]. С.Ф. Куо и соавт. [8], основываясь на анализе всего 8 подобных наблюдений, отмечают, что комбинация этих заболеваний чаще встречается у лиц мужского пола пожилого возраста, при этом повышенный уровень ревматоидного фактора (РФ) обнаруживается лишь у трети пациентов (у 37,5% больных РА с подагрой и у 80,6% больных РА без подагры).

Классические клинические проявления РА и подагры существенно различаются. В первом случае типичны симметричный полиартрит мелких суставов кистей и стоп, хроническое течение заболевания. Тогда как при подагре «целевыми» являются I плюсне-фаланговые суставы (ПлФС), а артрит обычно протекает с периодами обострения и стихания воспаления. Данные различия теоретически должны минимизировать вероятность ошибочной диагностики и указывать на сосуществование двух нозологий у одного пациента.

Тем не менее, несмотря на патогенетические различия РА и подагры, а также наличие хрестоматийных симптомов, трудности при их дифференциальной диагностике возникают достаточно часто. Так, в некоторых случаях подагра может протекать в виде тяжелого хронического артрита с вовлечением в том числе мелких суставов кистей, особенно у женщин [9], а РА – с симптомами, характерными для аутовоспалительных заболеваний [10]. При этом в обоих случаях в качестве одного из возможных вариантов терапии рассматривается антагонист рецептора интерлейкина 1 (ИЛ1 $\alpha$ ) анакинра [11, 12].

Представляем клинический случай успешного применения анакинры у пожилой пациентки с хронической тофусной подагрой, длительно наблюдавшейся с диагнозом РА и получавшей без достаточного эффекта базисные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды (ГК).

#### **Клиническое наблюдение**

**Пациентка Ш., 71 года, считает себя больной с 63 лет (с 2014 г.), когда возник артрит мелких суставов правой кисти и I ПлФС левой стопы. Проводилась терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), артрит купирован в течение недели. В 2015–2016 гг. до 7 раз в год отмечались эпизоды артрита с вовлечением суставов кистей и стоп. В анализах: СРБ – 5,2 мг/л, СОЭ (по Вестергеру) – 34 мм/ч, мочевая кислота (МК) – 520 мкмоль/л. На основании клинических и лабораторных данных был установлен диагноз подагры и назначен аллопуринол по 100 мг/сут. Повышение дозы аллопуринола до 200 мг/сут не привело к значимому сни-**

**жению уровня МК и улучшению состояния, в связи с чем пациентка самостоятельно отменила препарат.**

*Через 3 года после дебюта артрит приобрел хроническое течение, присоединилась утренняя скованность до 1 ч в кистях и стопах, в области локтевых суставов образовались подкожные узелки. К 2018 г. (67 лет) в воспалительный процесс оказались вовлечены пястно-фаланговые (ПФС), ПлФС, коленные и голеностопные суставы. В анализах крови: РФ – 16 Ме/мл (норма – до 15 Ме/мл), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – 0,5 Ед/мл (норма – до 5 Ед/мл). Ревматологом по месту жительства на основании критериев ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. был установлен диагноз серопозитивного РА, иницирована базисная терапия метотрексатом 15 мг/нед в сочетании с метилпреднизолоном 4 мг/сут. На фоне лечения сохранялись воспалительные изменения суставов, в связи с чем каждые 3–4 мес проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном 125 мг внутривенно (в/в) капельно с хорошим, но кратковременным эффектом. Летом 2022 г. (в возрасте 71 года) по результатам остеоденситометрии у пациентки диагностирован остеопороз (Т-критерий лучевой кости –3,5) и назначена золедроновая кислота 5 мг в/в капельно.*

*В октябре 2022 г. пациентка была госпитализирована в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». При осмотре выявлены болезненность и припухлость локтевых, лучезапястных, II–V ПФС, коленных и голеностопных суставов. Пальпация II–V ПлФС также была болезненной. Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 60 мм. Число болезненных суставов (ЧБС) – 12, число припухших суставов (ЧПС) – 12, индекс DAS28-СОЭ – 6,62. Обратили на себя внимание ограничение движений в коленных и лучезапястных суставах, а также наличие подкожных узелков.*

*Сопутствующие заболевания: сахарный диабет (СД) 2-го типа, дистальная сенсорная полиневропатия верхних и нижних конечностей; гипертоническая болезнь 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3, субкомпенсация; хроническая болезнь почек (ХБП) С3б стадии по KDIGO (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI – 35,86 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).*

*В анализах крови: СОЭ (по Вестергеру) – 81 мм/ч, СРБ – 100 мг/л, РФ – 15,5 Ме/мл, АЦЦП – 2,0 ед/мл, МК – 625 мкмоль/л, глюкоза – 7,31 ммоль/л, общий холестерин – 6,94 ммоль/л.*

*На рентгенограмме суставов кистей и стоп отмечались остеопороз, сужение суставных щелей (рис. 1, а, б). В синовиальной жидкости, полученной из левого локтевого сустава, методом поляризационной микроскопии были обнаружены множественные кристаллы МУН (рис. 2, а–в).*

*Таким образом, причиной хронического артрита могла быть длительная неконтролируемая ГУ и развившаяся в связи с этим подагра, типичными проявлениями которой были острые приступы артрита с поражением суставов стоп и I ПлФС в дебюте болезни, купируемые приемом НПВП. Данная гипотеза была полностью подтверждена наличием кристаллов МУН в синовиальной жидкости (см. рис. 2). Однако, несмотря на установленный ранее диагноз РА, формальное соответствие классификационным критериям заболевания ACR/EULAR 2010 г. (клинические признаки поражения суставов – полиартрит с вовлечением в том числе мелких суставов кистей, слабая позитивность по РФ, длительность артрита более 6 нед, повышение уровня СРБ и СОЭ), наличие у пациентки данного заболевания представляется весьма сомнительным.*



**Рис. 1.** Рентгенограммы суставов кистей (а) и стоп (б) пациентки Ш. Околосуставной остеопороз, сужение щелей многих суставов; кистевидные просветления костной ткани, преимущественно в головках I плюсневых костей, уплощение головок I плюсневых костей и остеофиты

**Fig. 1.** Radiographs of the hands (a) and feet (b) joints of patient Sh.: periarticular osteoporosis, reduced joint space in many joints; cystic-like radiolucent pattern of bone tissue mainly in the heads of the 1st metatarsal bones, flattening of the heads of the 1st metatarsal bones and osteophytes

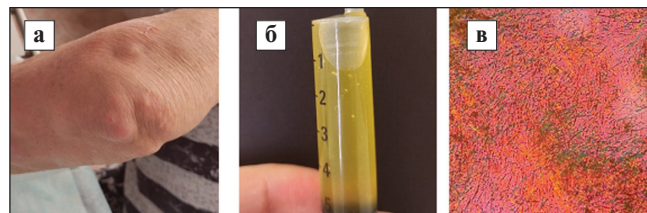
Тем не менее в связи с высокой клинико-лабораторной активностью, наличием интенсивных артралгий, функциональных нарушений, сопутствующей патологии, а также стойкого полиартрита, резистентного к проводимой ранее терапии НПВП, метотрексатом, метилпреднизолоном, было начато лечение антагонистом рецептора ИЛ1 $\alpha$  анакинрой (Кинерет). Введение анакинры (100 мг/сут подкожно, N7) привело к явному уменьшению как клинических, так и лабораторных показателей активности артрита уже через 24 ч после первой инъекции, и эффект нарастал на протяжении всего курса лечения (см. таблицу). Через 7 сут после начала терапии зарегистрировано снижение ЧБС, ЧПС; боли по ВАШ более чем в 2 раза (с 60 до 25 мм), СОЭ почти в 2 раза (с 81 до 44 мм/ч) и сывороточного уровня СРБ в 13,7 раза (с 100 до 7,3 мг/л).

**Динамика клинических и лабораторных показателей у пациентки Ш. на фоне лечения анакинрой**  
Dynamics of clinical and laboratory parameters in patient Sh. during treatment with anakinra

Параметр	До назначения анакинры	через 24 ч	После назначения анакинры через 48 ч	через 3 сут	через 7 сут
ЧБС	12	10	9	4	4
ЧПС	12	8	6	5	2
Боль по ВАШ, мм	60	40	40	30	25
DAS28-СОЭ	6,62	—	—	—	4,79
DAS28-СРБ	6,16	—	—	—	3,87
МК, мкмоль/л	625	—	—	—	572
СОЭ, мм/ч	81	—	—	—	44
СРБ, мг/л	100	—	—	—	7,3

К сожалению, после выписки из стационара пациентка недоступна для наблюдения, поэтому оценить отдаленные результаты лечения невозможно.

**Обсуждение.** Данный клинический случай ставит вопрос: возможно ли сочетание подагры и РА, наличие повышенного



**Рис. 2.** Пункция левого локтевого сустава у пациентки Ш.: а – безболезненные узелковые образования под кожей; б – в синовиальной жидкости отчетливо видны хлопьевидные скопления; в – при поляризационной микроскопии обнаружены скопления кристаллов игольчатой формы с отрицательным двойным лучепреломлением

**Fig. 2.** Puncture of the left elbow joint in patient Sh.: a – painless nodules under the skin; б – flocculent accumulations are clearly visible in the obtained synovial fluid; в – polarization microscopy – accumulations of needle-shaped crystals with negative birefringence

уровня РФ и при подагре? РА – хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание, проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний [13]. РА чаще встречается у женщин пожилого возраста и, по некоторым данным, заболеваемость РА в 60–70 лет может достигать 4% [3], тогда как в общей «взрослой» популяции она составляет около 1,2%. Считается, что у пожилых пациентов РА является особым субтипом заболевания, требующим пристального внимания из-за серьезной мультиморбидности [2] и нетипичного течения суставного синдрома.

Не является исключением и ГУ, которая относится к часто диагностируемым состояниям в пожилом возрасте. Накоплены данные, демонстрирующие, что рост уровня урикемии ассоциирован с более старшим возрастом и мужским полом [14]. При этом только у каждого 2-го пациента с сывороточным уровнем МК >600 мкмоль/л в течение 15 лет развивается подагра [6].

У женщин частота ГУ возрастает в постменопаузе (после 12 мес аменореи). Ранее принято было выделять в постменопаузе две стадии – до и после длительной аменореи. Считалось, что с повышением концентрации МК ассоциируется последняя стадия [15]. В соответствии с современными представлениями, постменопауза – постепенный переход от пре-



менопаузы к раннему менопаузальному, а затем позднему постменопаузальному периоду в зависимости от изменения уровня эстрогенов и прогестерона, влияющих не только на вазомоторную функцию, развитие сексуальной дисфункции, остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, но и на уровень МК [16].

Результаты крупного британского исследования, включавшего 7662 женщины с разными стадиями постменопаузы и пациенток репродуктивного периода, показывают значимую ассоциацию между поздним постменопаузальным периодом и ГУ, тогда как использование заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в постменопаузе связано с более низким уровнем МК [17]. Схожие данные получены при исследовании связи стадий постменопаузы с риском подагры: заболеваемость подагрой возрастает с 0,6 на 1000 человеко-лет у женщин моложе 45 лет до 2,5 на 1000 человеко-лет у женщин 75 лет и старше [18]. По сравнению с женщинами в пременопаузе женщины в постменопаузе имели более высокий риск возникновения подагры (многофакторный скорректированный относительный риск, ОР 1,26; 95% доверительный интервал, ДИ 1,03–1,55). Проведение в постменопаузе ЗГТ сопровождалось снижением риска подагры (ОР 0,82; 95% ДИ 0,70–0,96).

Интересно, что ГУ у пациенток с РА диагностируется довольно часто и ассоциируется с повышенной активностью воспалительного процесса. Так, D. Nada и соавт. [19] в одномоментном исследовании показали, что уровень МК коррелировал с индексом активности РА DAS28, а уровень провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1 $\beta$ , ИЛ6 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), у пациенток с РА и ГУ был выше, чем у больных РА с нормоурикемией.

Тем не менее частота подагры у пациенток с РА значительно ниже, чем ожидаемая возрастно-половая распространенность в общей популяции [20]. Это может быть обусловлено несколькими причинами. Известно, что эстрогены и прогестерон способствуют почечному клиренсу МК у женщин с РА, снижая у них риск подагры; кристаллы МУН могут обладать антиоксидантными и антифагоцитарными свойствами, что оказывает влияние на частоту сочетания РА и подагры [21, 22]. Такие составляющие терапии РА, как ГК и НПВП, также потенциально могут маскировать клинические проявления подагры.

Длительное время считалось, что ГУ как самостоятельное состояние и как компонент подагры оказывает противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект, таким образом не только «смягчая» течение РА, но и вовсе исключая существование РА и подагры [23, 24]. По всей вероятности, данное суждение основывалось на знаниях о противовоспалительном потенциале растворенной формы МК и ее способности блокировать активацию клеток иммунного ответа, что в настоящее время признано неверным. Вместе с тем высказывалось предположение, что РФ способствует ингибированию активации клеточных и гуморальных звеньев иммунного ответа, индуцированного кристаллами МУН [25].

В нашем случае стойкая, но незначительная серопозитивность по РФ никак не повлияла на кристаллизацию МУН. Это соответствует данным, полученным в реальной практике, которые противоречили теоретическим основам. Так, F. Kozin и D.J. McCarty [26] описали повышение титра РФ до  $\geq 1:320$  у 30% пациентов с хронической тофусной подагрой и 10% пациентов с интермиттирующим ее течением. Схожие

данные были получены в более поздней работе A.J. Rizzoli и соавт. [27]. Интересными представляются результаты, опубликованные T.P. Gordon и соавт. [23]: предварительное покрытие кристаллов МУН человеческим IgG усиливало их связывание с РФ примерно в 2 раза в исследуемом диапазоне концентраций кристаллов. Таким образом, РФ может связываться с поверхностью кристалла через ранее адсорбированный IgG, усиливая воспалительный процесс. A.J. Jebakumar и соавт. [28] была оценена кумулятивная распространенность подагры при РА с поправкой на конкурирующий риск смерти. У 6 (0,7%) из 813 пациентов с РА была диагностирована подагра до возникновения РА, а у 22 (2,7%) она развилась в течение 9771 человеко-лет наблюдения. 25-летняя кумулятивная распространенность подагры, диагностированной по клиническим критериям, у больных РА составила 5,3%, что полностью сопоставимо с популяционной частотой. Важно, что почти в половине случаев диагноза подагры подтвержден наличием МУН в синовиальной жидкости и что в большинстве случаев подагра развивалась у пациентов с серонегативным РА. Таким образом, наличие ГУ у пациентов с серонегативным РА, по нашему мнению, может считаться столь же весомым фактором риска развития подагры, как и в популяции в целом.

Как уже было упомянуто, уровень урикемии у пациенток с РА прямо пропорционален воспалительной активности, что позволяет расценивать концентрацию МК как косвенный показатель агрессивного течения аутовоспалительного процесса. Предполагается следующий механизм провоспалительного влияния МК: у пациентов с РА хроническая гипоксия вызывает клеточное повреждение, активирующее ксантиноксидазу, что приводит к параллельному увеличению образования МК и свободных радикалов [29]. Провоспалительные цитокины ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ФНО $\alpha$  усиливают выработку МК в результате не только еще большего повышения активности ксантиноксидазы, но и стимуляции апоптоза [30, 31]. Следовательно, МК, высвобождаемая из цитоплазмы в местное тканевое микроокружение, способна усиливать воспалительный иммунный ответ, что может объяснить тяжесть синовита у больных РА с ГУ.

Кроме того, на основе экспериментальных моделей и проспективных исследований была подтверждена гипотеза, что ИЛ1 $\beta$  играет фундаментальную роль в развитии РА-ассоциированного повреждения хряща и костной ткани [32]. ИЛ1 $\beta$  также обладает способностью активировать экспрессию провоспалительных генов, в том числе генов циклооксигеназы 2 и синтетазы оксида азота, что приводит к увеличению продукции различных провоспалительных медиаторов, таких как простагландин E<sub>2</sub> и оксид азота [33]. По данным ряда исследований, уровень ИЛ1 $\beta$  в плазме и синовиальной жидкости при РА значимо коррелирует с активностью заболевания и эрозивным поражением [32, 34].

В то же время гиперпродукция ИЛ1 $\beta$  характерна для наследственных аутовоспалительных заболеваний [35], обусловленных мутациями генов инфламмасом, и микрористаллических артритов, в число которых входит подагра [36]. Ключевым этапом развития подагрического артрита является активация NLRP3-инфламмосомы, интегрирующей многочисленные пути опасности (danger pathways), приводящие к каспазо-1-зависимому расщеплению про-ИЛ1 $\beta$  до зрелого ИЛ1 $\beta$  макрофагами и дендритными клетками, что также сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов [6].

Таким образом, ИЛ1 $\beta$  и его эффекты находятся на пересечении патогенеза различных иммуновоспалительных заболеваний — как аутовоспалительных, таких как подагра и микрокристаллические артриты в целом, так и отчасти аутоиммунных. Блокирование рецептора ИЛ1, с одной стороны, препятствует разветвлению провоспалительного каскада, снижает оксидативный стресс и предупреждает прогрессирование повреждения костной и хрящевой ткани, а с другой — способствует торможению NLRP3-обусловленного воспаления и развитию симптомов подагрического артрита.

Интересно, что исходно анакинра показала высокую эффективность в терапии именно РА, т. е. при классическом аутоиммунном заболевании. По данным систематического обзора S. Nikfar и соавт. [37], 10 крупных одноцентровых научных исследований и 7 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют о повышении частоты ответа по ACR20, которое сохраняется после 48 нед лечения анакинрой, а также о снижении индекса активности РА DAS28-СОЭ и улучшении функционального статуса по HAQ (Health Assessment Questionnaire).

В то же время анакинра высокоэффективна в терапии острого подагрического артрита и может быть использована у таких пациентов как альтернативный метод лечения при наличии противопоказаний или непереносимости стандартной

терапии, включая НПВП, ГК и/или колхицин [38]. Так, в обзоре S. Jeria-Navarro и соавт. [39], в котором описан 551 пациент с подагрой и коморбидными состояниями (артериальная гипертензия, СД 2-го типа, ХБП >3 стадии, в том числе с потребностью в гемодиализе, хроническая сердечная недостаточность), ограничивавшими применение стандартной терапии, показано, что в 98,3% случаев ответ на применение анакинры расценивался как полный или частичный в короткие сроки (до 3 дней), включая и случаи хронической тофусной подагры. F. Perez-Ruiz и соавт. [40] также отметили высокую эффективность анакинры в купировании и профилактике острых приступов артрита при тяжелой тофусной подагре.

**Заключение.** Согласно действующей инструкции по медицинскому применению к препарату анакинра, в Российской Федерации показание подагра не зарегистрировано, но препарат разрешен к применению у пациентов с РА, включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Применение анакинры по 100 мг/сут у нашей пациентки, обеспечившее значимое улучшение (купирование артрита, уменьшение интенсивности боли и снижение сывороточного уровня СРБ), несмотря на наличие тяжелого хронического полиартрита, резистентного к проводимой ранее терапии, следует считать полностью оправданным. Такая терапия будет обоснованной и в схожих клинических ситуациях.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Komatsu N, Takayanagi H. Inflammation and bone destruction in arthritis: synergistic activity of immune and mesenchymal cells in joints. *Front Immunol.* 2012 Apr 13;3:77. doi: 10.3389/fimmu.2012.00077.
- Баймухамедов Ч. Ревматоидный артрит у пожилых: взгляд практического ревматолога. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(4):447-50. [Baimukhamedov Ch. Elderly-onset rheumatoid arthritis: an outlook from a practicing rheumatologist. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2020;58(4):447-50. (In Russ.)].
- Villa-Blanco JI, Calvo-Alen J. Elderly onset rheumatoid arthritis: differential diagnosis and choice of first-line and subsequent therapy. *Drugs Aging.* 2009;26(9):739-50. doi: 10.2165/11316740-000000000-00000.
- Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Jul;16(7):380-90. doi: 10.1038/s41584-020-0441-1.
- Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, et al. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jul;77(7):1048-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212288.
- Черёмушкина ЕВ, Елисеев МС. Гиперурикемия и подагра: влияние на костный метаболизм и суставной хрящ (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм.* 2022; 19(3):348-57. [Cheremushkina EV, Eliseev MS. Hyperuricemia and gout: effects on bone and articular cartilage (literature review). *Ozhirenie i metabolizm.* 2022;19(3):348-57. (In Russ.)].
- Khosla P, Gogia A, Agarwal PK, et al. Concomitant gout and rheumatoid arthritis — a case report. *Indian J Med Sci.* 2004 Aug;58(8):349-52.
- Kuo CF, Tsai WP, Liou LB. Rare copresent rheumatoid arthritis and gout: comparison with pure rheumatoid arthritis and a literature review. *Clin Rheumatol.* 2008 Feb;27(2):231-5. doi: 10.1007/s10067-007-0771-2.
- Елисеев МС, Чикаленкова НА, Барскова ВГ. Клинические особенности подагры у женщин: результаты сравнительного исследования. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(2):178-82. [Eliseev MS, Chikalenkova NA, Barskova VG. Clinical features of gout in women: the results of a comparative study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2014;52(2):178-82. (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, Самсонов МЮ. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека: фокус на анакинре (рецепторном антагонисте ИЛ-1). *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(3):280-98. [Nasonov EL, Samsonov MYu. The role of interleukin 1 in the development of human diseases: focus on Anakinra (IL-1 receptor antagonist). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2022;60(3):280-98. (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Резолюция Совета экспертов (16 июня 2022 г.): Терапия подагрического артрита ингибитором ИЛ-1 (анакинра). *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(6):638-41. [Nasonov EL, Eliseev MS. Resolution of the Council of Experts (16th June, 2022): Therapy of gouty arthritis with an IL-1 inhibitor (anakinra). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2022;60(6):638-41. (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, Сукмарова ЗН, Попкова ТВ и др. Проблемы иммунопатологии и перспективы фармакотерапии идиопатического рецидивирующего перикардита: применение ингибитора интерлейкина 1 (Анакинра). *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(1):47-61. [Nasonov EL, Sukmarova ZN, Popkova TV, et al. Problems of immunopathology and prospects for pharmacotherapy of idiopathic recurrent pericarditis: Using an interleukin 1 inhibitor (Anakinra). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2023;61(1):47-61. (In Russ.)].
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016 Oct 22;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8. Epub 2016 May 3.
- Dai C, Wang C, Xia F, et al. Age and Gender-Specific Reference Intervals for Uric Acid Level in Children Aged 5-14 Years in Southeast Zhejiang Province of China: Hyperuricemia in Children May Need Redefinition. *Front Pediatr.* 2021 Nov 10;9:560720. doi: 10.3389/fped.2021.560720.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al; STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil Steril.* 2012 Apr;97(4):843-51. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.128.
- Derby CA, Crawford SL, Pasternak RC, et al. Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol.* 2009 Jun 1;169(11):1352-61. doi: 10.1093/aje/kwp043.
- Hak AE, Choi HK. Menopause, postme-

- nopausal hormone use and serum uric acid levels in US women – the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):R116. doi: 10.1186/ar2519. Epub 2008 Sep 26.
18. Hak AE, Curhan GC, Grodstein F, et al. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1305-9. doi: 10.1136/ard.2009.109884.
19. Nada D, Gaber R, Mahmoud AS, et al. Hyperuricemia Among Egyptian Rheumatoid Arthritis Patients. Is It an Association or an Inflammatory Marker? A Cross-Sectional Observational Study. *Open Access Rheumatol*. 2021 Oct 5;13:305-14. doi: 10.2147/OARRR.S331488.
20. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011 Oct;63(10):3136-41. doi: 10.1002/art.30520.
21. Ljubojevic M, Herak-Kramberger CM, Hagos Y, et al. Rat renal cortical OAT1 and OAT3 exhibit gender differences determined by both androgen stimulation and estrogen inhibition. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004 Jul;287(1):F124-38. doi: 10.1152/ajprenal.00029.2004.
22. Nicholls A, Snaith ML, Scott JT. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *Br Med J*. 1973 Feb 24;1(5851):449-51. doi: 10.1136/bmj.1.5851.449.
23. Gordon TP, Ahern MJ, Reid C, et al. Studies on the interaction of rheumatoid factor with monosodium urate crystals and case report of coexistent tophaceous gout and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1985 Jun;44(6):384-9. doi: 10.1136/ard.44.6.384.
24. Scott JT. Gout. *Ann Rheum Dis*. 1983 Aug;42 Suppl 1(Suppl 1):16-8. doi: 10.1136/ard.42.suppl\_1.16.
25. Turner RA, Counts GB, Treadway WJ, et al. Rheumatoid factor and monosodium urate crystalneutrophil interactions in gouty inflammation. *Inflammation*. 1981 Dec;5(4):353-61. doi: 10.1007/BF00911099.
26. Kozin F, McCarty DJ. Rheumatoid factors in the serum of gouty patients. *Arthritis Rheum*. 1977 Nov-Dec;20(8):1559-60. doi: 10.1002/art.1780200823.
27. Rizzoli AJ, Trujeque L, Bankhurst AD. The coexistence of gout and rheumatoid arthritis: case reports and a review of the literature. *J Rheumatol*. 1980 May-Jun;7(3):316-24.
28. Jebakumar AJ, Udayakumar PD, Crowson CS, et al. Occurrence of gout in rheumatoid arthritis: it does happen! A population-based study. *Int J Clin Rheumatol*. 2013 Aug;8(4):433-7. doi: 10.2217/ijr.13.45.
29. Meneshian A, Bulkley GB. The physiology of endothelial xanthine oxidase: from urate catabolism to reperfusion injury to inflammatory signal transduction. *Microcirculation*. 2002 Jul;9(3):161-75. doi: 10.1038/sj.mn.7800136.
30. Vorbach C, Harrison R, Capecchi MR. Xanthine oxidoreductase is central to the evolution and function of the innate immune system. *Trends Immunol*. 2003 Sep;24(9):512-7. doi: 10.1016/s1471-4906(03)00237-0.
31. Gersch C, Pali SP, Kim KM, et al. Inactivation of nitric oxide by uric acid. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008 Aug;27(8):967-78. doi: 10.1080/15257770802257952.
32. Ramirez J, Cacete JD. Anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. 2018 Jul;17(7):727-32. doi: 10.1080/14740338.2018.1486819. Epub 2018 Jun 14.
33. Kay J, Calabrese L. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Jun;43 Suppl 3:iii2-iii9. doi: 10.1093/rheumatology/keh201.
34. Kondo Y, Suzuki K, Inoue Y, et al. Significant association between joint ultrasonographic parameters and synovial inflammatory factors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jan 10;21(1):14. doi: 10.1186/s13075-018-1802-x.
35. Labrousse M, Kevorkian-Verguet C, Boursier G, et al. Mosaicism in autoinflammatory diseases: Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) and beyond. A systematic review. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018 Sep;55(6):432-42. doi: 10.1080/10408363.2018.1488805.
36. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77. [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(1):60-77. (In Russ.)].
37. Nikfar S, Saiyarsarai P, Tigabu BM, et al. Efficacy and safety of interleukin-1 antagonists in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2018 Aug;38(8):1363-83. doi: 10.1007/s00296-018-4041-1.
38. Saag KG, Khanna PP, Keenan RT, et al. A Randomized, Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Anakinra in the Treatment of Gout Flares. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Aug;73(8):1533-42. doi: 10.1002/art.41699.
39. Jeria-Navarro S, Gomez-Gomez A, Park HS, et al. Effectiveness and safety of anakinra in gouty arthritis: A case series and review of the literature. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jan 12;9:1089993. doi: 10.3389/fmed.2022.1089993.
40. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Alonso-Ruiz A, et al. SAT0367 Low-Dose Anakinra is Effective for the Prophylaxis of Acute Episodes of Inflammation In Severe Tophaceous Gout. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:A707-A708.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
01.04.2023/22.05.2023/25.05.2023

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках государственного задания по теме № 1021051403074-2. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic № 1021051403074-2.

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

Черемушкина Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-4383-9872>  
Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>  
Семашко А.С. <https://orcid.org/0000-0002-6862-2645>  
Алексеева А.В. <https://orcid.org/0000-0002-9292-6649>  
Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>