

Лечение и диагностика подагры: нерешенные проблемы в клинической практике

М.С. Елисеев¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Елисеев Максим Сергеевич, elicmax@yandex.ru
Contacts: Maxim Eliseev, elicmax@yandex.ru

Поступила 04.07.2023
Принята 12.01.2024

Возможности диагностики и лечения подагры существенно расширились. Однако это не привело ни к решению проблемы своевременной диагностики заболевания, ни к улучшению контроля над ним, ни к снижению смертности больных подагрой. В статье обсуждаются вероятные причины отсутствия прогресса в ведении пациентов с подагрой, связанные с недостаточным использованием современных возможностей диагностики и ошибками при назначении лекарственной терапии. К таковым следует отнести недостаточную осведомленность медицинского персонала о высокой информативности для диагностики подагры ультразвукового исследования, малой доступности поляризационной микроскопии и двухэнергетической компьютерной томографии; беспричинное игнорирование профилактической симптоматической терапии; использование неадекватных доз препаратов. Еще одной причиной может быть отсутствие единой концепции в отношении конкретных показаний к назначению уратснижающих препаратов и выбора конкретного лекарственного средства.

Ключевые слова: подагра, диагностика, лечение, гиперурикемия, мочевая кислота

Для цитирования: Елисеев МС, Насонов ЕЛ. Лечение и диагностика подагры: нерешенные проблемы в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):7–12.

TREATMENT AND DIAGNOSTICS OF GOUT: UNSOLVED PROBLEMS IN CLINICAL PRACTICE

Maxim S. Eliseev¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

The possibilities for diagnosing and treating gout have expanded significantly. However, this did not lead to solving the problem of timely diagnosis of gout, nor to improving control over it, nor to reducing mortality in patients with gout. In the article possible reasons of absence of the progress in gout control connected with the lack of usage of contemporary capabilities in diagnosis and mistakes in usage of drugs therapy is discussed. These should include the lack of conversance of medical staff about sonography high informativity for gout diagnosis, low availability of polarizing microscopy and dual energy computer tomography; causeless ignore of prescribing prophylactic symptomatic therapy, usage of inadequate doses of drugs. Another reason may be the absence of unified concept regarding specific indications of prescribing urate-lowering drugs and choice of specific medicine.

Key words: gout, diagnosis, treatment, hyperuricemia, uric acid

For citation: Eliseev MS, Nasonov EL. Treatment and diagnostics of gout: Unsolved problems in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):7–12 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2024-7-12

Несмотря на наличие большого числа посвященных подагре международных и национальных рекомендаций, включающих подробное описание актуальных методов ее диагностики и лечения, реалии демонстрируют рост заболеваемости и распространенности недуга, высокую частоту развития среди таких больных сердечно-сосудистых заболеваний и обменных нарушений, низкую в сравнении с популяцией продолжительность жизни [1–3].

Все это во многом противоречит тому, что именно в последние два десятилетия произошел перелом в отношении подходов к диагностике и лечению заболевания. Так, еще в 2006 г. опубликованы рекомендации по диагностике и лечению подагры Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) [4], подвергнутые в 2016 г. ревизии [5]; затем — соответствующие документы Британского общества ревматологов [6] и Американской коллегии ревматологов

(ACR, American College of Rheumatology) [7], также недавно обновленные [8, 9], созданные в рамках международной программы «3-я инициатива» [10], неоднократно обсуждавшиеся в российской печати [11–13]; российские национальные федеральные рекомендации, измененный вариант которых ожидается в ближайшее время. Наконец разработаны в соответствии с современными требованиями международные классификационные критерии подагры [14].

Тем более странна удручающая статистика, свидетельствующая о плохой диагностике и низкой результативности лечения подагры, в том числе в нашей стране [15–17]. Это явно контрастирует с высокой эффективностью новых классификационных критериев заболевания, чувствительность и специфичность которых составляет соответственно 0,92 и 0,89, что много выше, чем у схожих критериев для других ревматических заболеваний. При этом подагра является одной из немногих болезней опорно-двигательного аппарата, причину которой можно реально увидеть,

используя относительно простой и недорогой метод поляризационной микроскопии синовиальной жидкости [14]. Не менее разительна и диссоциация реальной картины современного состояния проблемы подагры на популяционном уровне с отличными результатами строгого, скрупулезного применения рекомендаций по лечению заболевания на практике [18, 19].

Хотя во многом эти противоречия можно объяснить плохой приверженностью пациентов с подагрой назначаемой им терапии, среди иных возможных причин — недостаточное внимание к сопутствующим заболеваниям, длительно существующая гиперурикемия без соответствующей коррекции [3], и, вероятно, самое важное — поверхностные знания медицинского персонала, нередко по причине следования многовековым, но весьма спорным традициям, а также противоречия в некоторых принципиальных вопросах терапии и профилактики подагры. Обсуждение перспективных путей нивелирования этих противоречий, целенаправленного восполнения пробелов знаний врачей общей практики было задачей одного из пленарных заседаний Профессорского ревматологического форума, прошедшего весной 2023 года в Москве. Его краткие результаты отражены в данной статье.

Одной из до сих пор нерешенных проблем является алогично поздняя диагностика подагры — в среднем проходит до 4–5 лет с момента первого приступа артрита до установления диагноза [17]. И хотя даже это не гарантирует проведения адекватной терапии, именно длительно текущая неконтролируемая гиперурикемия, прогрессирование заболевания, заключающееся в развитии системного хронического микрокристаллического воспаления, частых приступах артрита и формировании тофусов, являются одними из основных причин, способствующих преждевременной смерти пациентов с подагрой [20, 21]. Все, казалось бы, просто: есть классические симптомы подагры, которые позволяют предположить диагноз уже при первой встрече врача и пациента, что в реальной практике и происходит. Однако достаточно ли этого сегодня? Если вернуться к анализу чувствительности и специфичности вышеупомянутых новых классификационных критериев подагры, то при использовании только клинических симптомов их чувствительность «падает» до 0,85, а специфичность — до 0,78 [14]. Когда провели схожий анализ для каждого отдельного симптома подагры, включая наличие более чем одного приступа острого артрита, максимальное развитие признаков артрита в течение суток, моноартрит, эритему, боль и припухлость 1-го плюснефалангового сустава, одностороннее его поражение, ночной дебют артрита, припухлость болезненных суставов при внезапном начале и стихании симптомов в течение 1–2 недель, наличие тофусов, оказалось что принятое априори одновременное превышение порогового значения для чувствительности (0,80) и специфичности (0,50) ни для одного из перечисленных признаков достигнуто не было [22]. Статистически значимым было только сочетающееся с другими симптомами наличие подкожных тофусов, однако ждать их появления для уточнения диагноза абсурдно, так для их формирования чаще всего нужны годы. Итак, в среднем, 1 из 5 пациентов с подагрой при уповании лишь на клиническую картину артрита получит иной, ошибочный, диагноз, и наоборот: 1 из 5 пациентов с другой патологией будет классифицирован как пациент с подагрой. Иными словами, для двукратного уменьшения вероятности ошибочной

диагностики достаточно применения либо ультразвукового исследования (УЗИ), либо двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ), причем доступность первой максимальна, более того, ее общая чувствительность даже выше и достигает 93% [23]. Если же представить, что всем пациентам с подозрением на подагру будут проведены диагностическая пункция сустава и исследование экссудата в поляризационном микроскопе, проблема ранней диагностики подагры уйдет в прошлое. Почему этого не происходит, если существуют вышеупомянутые рекомендации?

В реальности же все обстоит еще хуже, так как в исследованиях, направленных на определение диагностической ценности отдельных симптомов подагры проводилась максимально качественная диагностика в специализированных научных центрах опытными ревматологами — вряд ли можно ожидать даже такого, явно не идеального, результата, от врачей первичного звена. Это относится как к диагностике, так и к терапии подагры. Так, анализ результативности помощи пациентам с подагрой в США (1 162 747 случаев) показал, что основная нагрузка ложится на первичную медико-санитарную помощь, и это в основном пациенты с «острой» подагрой, тогда как вовлечение в лечебный процесс ревматолога прогрессивно увеличивалось у пациентов с тяжелой прогрессирующей подагрой [24]. При этом посещение ревматолога ассоциировалось со снижением обращаемости пациентов в отделения неотложной помощи; ревматологи чаще определяли у своих больных подагрой сывороточный уровень мочевой кислоты и чаще назначали им уратснижающие препараты. Основной вывод работы подчеркивает, что существуют огромные возможности для улучшения контроля подагры «за пределами ревматологии». Даже если предположить, что в соответствии с действующим донныне приказом Министерства здравоохранения РФ от 12.11.2012 № 900н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «ревматология» (с изменениями и дополнениями от 21 февраля 2020 г.), соблюдается требование о наличии кабинета ревматолога на каждые 50 000 прикрепленного населения [25], то даже в этом случае на каждого ревматолога на амбулаторном приеме будет приходиться предположительно (если экстраполировать распространенность подагры в развитых странах на РФ) порядка 1000–2000 только пациентов с подагрой. Реальность же такова, что сегодня, в XXI веке, диагноз подагры выставляется «на глазок», как и в V веке до н. э. И если ограничения для ДЭКТ могут быть высокая стоимость и недостаточная оснащенность подобными томографами даже крупных городов, то в отношении УЗИ каких-либо препятствий для его рутинного использования нет. Данный метод может быть особенно полезен в диагностике «ранней» подагры, так как при УЗИ депозиты уратов могут обнаруживаться еще на преклинической стадии [26].

Лечение подагры «на бумаге» и в жизни также существенно различается. Интересно, что есть глобальные противоречия между теми же современными рекомендациями по лечению подагры и действующими инструкциями по применению некоторых лекарственных препаратов. Например, назначение колхицина по поводу острого приступа артрита в низких дозах признано столь же эффективным, как и в высоких при во много раз меньшей частоте развития нежелательных явлений [27], что нашло отражение во всех действующих, в том числе национальных, рекомендациях по лечению подагры, лимитирующих суточную

дозу препарата 1,5 (1,8) мг [5, 8, 9]. Однако, согласно инструкции, его следует использовать как «во времена инквизиции»: «...В первый день лечения — 3 мг/сут. (1 табл. утром и 2 табл. вечером), во 2-й и 3-й дни — 2 мг/сут. (по 1 табл. утром и вечером), в 4-й и последующие дни — по 1 табл. в день (вечером)» [28], — то есть в дозах, достаточных для достижения почти 100%-й вероятности развития токсического эффекта. То же самое относится к уратснижающим препаратам. Как пример можно привести инструкцию к применению аллопуринола: «...Рекомендованная доза препарата составляет 100–200 мг/сут. при легком течении заболевания; 300–600 мг/сут. при среднетяжелом течении; 600–900 мг/сут. при тяжелом течении» [29]. При том, что отличительной чертой всех основных рекомендаций является таргетный принцип терапии подагры, его основа — достижение и поддержание на протяжении жизни целевого уровня мочевой кислоты (МК), тогда как классификация подагры по тяжести лечения, приведенная в инструкции, отсутствует как таковая и не является определяющей при выборе дозы. Более того, помимо снижения риска развития нежелательных явлений, титрование дозы аллопуринола (увеличение на 100 мг/сут. каждые 2–3 недели) позволяет пациенту принимать минимально эффективную дозу препарата и корректировать ее при необходимости. Такой подход позволяет добиться целевого уровня МК в крови у 86% пациентов [30].

К стойким заблуждениям, связанным с назначением уратснижающих препаратов, относится мнение, что их следует отменять при развитии приступов артрита (тогда как даже их назначение во время приступа не следует считать ошибкой [31]). Не соответствует истине и утверждение, что высокие дозы уратснижающих препаратов намного чаще приводят к развитию нежелательных явлений. В реальности они переносятся так же хорошо, как низкие, в том числе у пациентов с умеренно сниженной почечной функцией [30, 32]. Самое печальное, что подобные устойчивые, но не имеющие какого бы то ни было подтверждения суждения, нередко транслируются «в массы» с трибуны.

Казуистической редкостью является назначение профилактической терапии, направленной на снижение риска острых приступов артрита в первые месяцы уратснижающей терапии, хотя это позволяет многократно снизить вероятность приступов, их продолжительность и интенсивность, а также радикальным образом повлиять на приверженность терапии подагры в целом и является экономически целесообразным [33, 34]. Доля пациентов, которые имеют противопоказания к применению низких доз колхицина, противовоспалительных препаратов или глюкокортикоидов, по нашим данным, едва превышает 10% [34].

Не нашло пока широкого применения использование для купирования острых приступов артрита ингибиторов интерлейкина 1 (ИЛ-1), хотя опыт их назначения, в том числе в Российской Федерации, следует рассматривать как позитивный [35, 36]. Показано, что примерно 1 из 50 пациентов с подагрой, имеющих не менее 3 приступов артрита в год, нуждается в назначении ингибиторов ИЛ-1 в силу либо неэффективности иных методов симптоматической терапии, либо наличия абсолютных противопоказаний для их применения [37]. В реальности же случаи получения пациентами с подагрой ингибиторов ИЛ-1 единичны, хотя подобный метод нередко безальтернативен. И в данной ситуации объяснить это только недостаточной осведомленностью врачей первичного звена нельзя,

так как назначение ингибиторов ИЛ-1 — прерогатива исключительно ревматологов, имеющих личный опыт применения генно-инженерных биологических препаратов. Однако одного желания назначить ингибитор ИЛ-1 недостаточно: канакинумаб, первым из них зарегистрированный в Российской Федерации для лечения подагры уже около 10 лет назад, столь дорог, что его применение накладно даже в рамках клинико-статистических групп; второй ингибитор ИЛ-1, который появился в Российской Федерации недавно, — анакинра — не так дорог, но подагра не входит в число официально зарегистрированных показаний для его использования, что осложняет назначение.

Еще одной проблемой следует признать отсутствие единого мнения относительно некоторых важных аспектов уратснижающей терапии. С одной стороны, наличие соответствующих рекомендаций должно быть хорошим подспорьем в повседневной работе с больными, представляя квинтэссенцию накопленного опыта и знаний в виде конкретных положений и тезисов. С другой, анализ по сути одних и тех же исследований нередко приводит к отличным друг от друга выводам, и унифицировать подходы к терапии подагры в разных странах пока не получается. К принципиальным вопросам можно отнести определение сроков начала уратснижающей терапии: когда начинать прием уратснижающих препаратов (сразу после постановки диагноза, или после достижения n -й частоты приступов за предшествующий год, или при наличии сопутствующих заболеваний вне зависимости от количества приступов, или только при прогрессировании подагры до тяжелой тофусной формы и т. д.) [5, 8–10, 38, 39]? Если ставить во главу угла собственно подагру (рассматривать ее исключительно как форму артрита), то отказ от раннего назначения препаратов, снижающих сывороточный уровень МК, объяснить как-то можно (не у всех приступы возникают часто и болезнь быстро прогрессирует). Однако если рассматривать кристаллы уратов и гиперурикемию в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, болезни почек и обменных нарушений, то промедление в назначении терапии нелогично. По нашему мнению, сам факт установления диагноза подагры должен быть основанием для немедленного назначения лекарственных препаратов, снижающих уровень МК в крови.

Другой спорный вопрос — выбор препарата. Интересно, что выбор этот в большинстве стран, как и в Российской Федерации, ограничен всего двумя препаратами — аллопуринолом и фебуксостатом, причем оба имеют идентичный механизм действия, связанный с ингибированием фермента ксантиноксидазы. Итак, согласно отдельным, как будет показано, противоречащим друг другу рекомендациям (тезисы из них перечислены ниже), при выборе терапии пациенту с подагрой следует:

- рассматривать в качестве препарата первой линии терапии исключительно аллопуринол, в том числе при наличии сниженной функции почек, не лимитируя дозу; комбинация аллопуринола с урикозуриками или фебуксостат назначаются при неэффективности аллопуринола [8];

- назначать аллопуринол, но при хронической болезни почек применять его только в низких дозах, фебуксостат же — при неэффективности аллопуринола [5];

- использовать аллопуринол при нормальной или близкой к нормальной функции почек; при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в пределах 30–60 мл/мин

фебуксостат можно рассматривать в качестве альтернативы аллопуринолу, а при СКФ < 30 мл/мин фебуксостат следует считать препаратом выбора [38];

— совместное свободное решение врача и пациента при выборе — аллопуринол или фебуксостат, но аллопуринол показан в качестве терапии первой линии лицам с подагрой с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, перенесшим ранее инфаркт миокарда или инсульт или имеющим нестабильную стенокардию) [9];

— не отдавать предпочтений при выборе уратснижающей терапии конкретному препарату (аллопуринолу или фебуксостату) [40, 41].

Ясно, что именно мнения, учитывая довольно ограниченное число крупных рандомизированных исследований, лежащих в основе их формирования, являются основой столь разных позиций. Очевидно, что либо нет глобальных различий по безопасности и эффективности данных препаратов, либо они есть, но на сегодняшний день это не может быть решено окончательно. Так, результаты двух наиболее крупных сравнительных исследований — CARES и FAST — противоречат друг другу [42, 43]. В первом (CARES) при всех его недостатках [44] прогноз в отношении общей и сердечно-сосудистой смертности был хуже при назначении фебуксостата, во втором (FAST) различий между препаратами для указанных исходов не было. Любопытны результаты ретроспективного анализа изменений частоты нежелательных явлений и показателей смертности у пациентов с впервые диагностированной подагрой и уратснижающей терапией, назначенной в период с 2006 по 2017 г., из Тайваньской национальной базы данных медицинского страхования [45]. По мере нарастания популярности фебуксостата после его регистрации и при параллельном уменьшении частоты использования аллопуринола снизилась частота развития синдрома Стивенса — Джонсона и токсического эпидермального некролиза, но увеличилось число острых инфарктов миокарда, чрескожных коронарных вмешательств и возросла общая смертность. Сложность подобных исследований

при подагре частично объясняется отсутствием возможности сравнения результатов длительного применения уратснижающих препаратов и плацебо, однако однозначного ответа на вопрос о целесообразности лекарственной терапии и различий по эффективности и безопасности конкретных уратснижающих средств нет и в отношении асимптоматической гиперурикемии, где плацебо-контролируемые исследования уместны [46, 47]. Таким образом, данный вопрос, который активно обсуждается уже в течение нескольких десятилетий [48], все еще актуален. В любом случае необходимы новые качественные научные исследования в этой области. Если же говорить о дне сегодняшнем, то выбор в качестве препарата первой линии терапии аллопуринола при сохранной функции почек и фебуксостата — при сниженной представляется нам наиболее разумным.

Следует констатировать, что неоптимальное ведение пациентов с подагрой обусловлено прежде всего неполной реализацией на практике имеющихся диагностических и терапевтических возможностей, что во многом связано с недостаточным опытом и знаниями врачей, сталкивающихся с подагрой, ограниченной доступностью ряда противоподагрических препаратов, отсутствием точных представлений об их преимуществах и недостатках.

Работа выполнена в рамках прикладного научного исследования (государственный регистрационный № 123041800013-3).

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(3S):11-16. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.04.008
2. He Q, Mok TN, Sin TH, Yin J, Li S, Yin Y, et al. Global, regional, and national prevalence of gout from 1990 to 2019: Age-period-cohort analysis with future burden prediction. *JMIR Public Health Surveill.* 2023;9:e45943. doi: 10.2196/45943
3. Kuo CF, Luo SF. Gout: Risk of premature death in gout unchanged for years. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(4):200-201. doi: 10.1038/nrrheum.2017.27
4. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, et al.; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1301-1311. doi: 10.1136/ard.2006.055251
5. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
6. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M, Seckl J, et al.; British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group (SGAWG). British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(8):1372-1374. doi: 10.1093/rheumatology/kem056a
7. Khanna D, FitzGerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al.; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(10):1431-1446. doi: 10.1002/acr.21772
8. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(6):744-760. doi: 10.1002/acr.24180
9. Neilson J, Bonnon A, Dickson A, Roddy E; Guideline Committee. Gout: Diagnosis and management—summary of NICE guidance. *BMJ.* 2022;378:o1754. doi: 10.1136/bmj.o1754
10. Sivera F, Andrés M, Carmona L, Kydd AS, Moi J, Seth R, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):328-335. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203325

11. Елисеев МС. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры: простые ответы на простые вопросы. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):141-146. [Eliseev MS. New international recommendations for the diagnosis and treatment of gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):141-146 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-141-146
12. Елисеев МС. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):600-609. [Eliseev MS. Updated EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain items. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):600-609 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-600-609
13. Елисеев МС. Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):129-133. [Eliseev MS. ACR management guidelines for the treatment of gout: What's new and what's controversial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):129-133 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-129-133
14. Елисеев МС. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):581-585. [Eliseev MS. Gout classification criteria (ACR/EULAR guidelines). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):581-585 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-581-585
15. Карнакова МВ, Калягин АН. Изменилось ли клиническое течение подагры в последнее время? *Современная ревматология*. 2017;11(1):23-27. [Karnakova MV, Kalyagin AN. Has the clinical course of gout recently changed? *Modern Rheumatology Journal*. 2017; 11(1):23-27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-1-23-27
16. Елисеева МЕ, Цурко ВВ, Воробьев ПА. Пожилой пациент с подагрой, лечение у терапевта. *Клиническая геронтология*. 2015; 21(5-6):3-9. [Eliseeva ME, Tsurko VV, Vorobiev PA. Elderly patients with gout, treatment by a physician. *Clinical Gerontology*. 2015;21(5-6):3-9 (In Russ.)].
17. Елисеев М.С. Алгоритм диагностики и лечения подагры. *Русский медицинский журнал*. 2015;23(7):410-414. [Eliseev MS. Algorithm for the diagnosis and treatment of gout. *Russian Medical Journal*. 2015;23(7):410-414 (In Russ.)].
18. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2020;14(2):97-103. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):97-103. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103
19. Чикина МН, Ильиных ЕВ, Елисеев МС. Приверженность уратснижающей терапии при соблюдении национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2020;14(4):70-75. [Chikina MN, Ilyinykh EV, Eliseev MS. Adherence to urate-lowering therapy while following the national guidelines for the management of patients with gout (preliminary evidence). *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):70-75 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-70-75
20. Perez-Ruiz F, Martínez-Indart L, Carmona L, Herrero-Beites AM, Pijoan JI, Krishnan E. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):177-182. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202421
21. Елисеев МС, Денисов ИС, Маркелова ЕИ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):10-19. [Eliseev MS, Denisov IS, Markelova EI, Glukhova SI, Nasonov EL. Independent risk factors for severe cardiovascular events in male patients with gout: Results of a 7-year prospective study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(5):10-19 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789510-19
22. Evidence review for what signs and symptoms indicate gout as a possible diagnosis? Gout: Diagnosis and management: Evidence review B. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE);2022.
23. Chen J, Liao M, Zhang H, Zhu D. Diagnostic accuracy of dual-energy CT and ultrasound in gouty arthritis: A systematic review. *Z Rheumatol*. 2017;76(8):723-729. doi: 10.1007/s00393-016-0250-8
24. Edwards NL, Schlesinger N, Clark S, Arndt T, Lipsky PE. Management of gout in the United States: A claims-based analysis. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(3):180-187. doi: 10.1002/acr2.11121
25. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «ревматология»: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12.11.2012 № 900н (с изменениями и дополнениями от 21.02.2020). М.;2020. [On approval of the Procedure for providing medical care to the adult population in the "rheumatology" profile: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 12, 2012 No. 900n (with amendments and additions dated February 21, 2020) (In Russ.)]. URL: <https://docs.cntd.ru/document/902390356> (Accessed: DD Month 2023).
26. Черемушкина ЕВ, Елисеев МС, Северинова МВ, Желябина ОВ. Сонография как метод диагностики подагры на пре-клинической стадии (предварительные данные пилотного исследования). *Медицинский алфавит*. 2023;(9):30-34. [Cheremushkina EV, Eliseev MS, Severinova MV, Zhelyabina OV. Sonography as method for diagnosing gout at preclinical stage (preliminary data from pilot study). *Medical Alphabet*. 2023;(9):30-34 (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2023-9-30-34
27. McKenzie BJ, Wechalekar MD, Johnston RV, Schlesinger N, Buchbinder R. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):006190. doi: 10.1002/14651858.CD006190.pub3
28. Колхицин: Инструкция по применению. [Colchicine: Instructions for use (In Russ.)]. URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/kolx-icin-1171> (Accessed: DD Month 2023).
29. Аллопуринол: Инструкция по применению [Allopurinol: Instructions for use (In Russ.)]. URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/allopurinol-3952> (Accessed: DD Month 2023).
30. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Открытое 6-месячное исследование эффективности титрования дозы аллопуринола у пациентов с подагрой в рамках стратегии «лечение до цели». *Русский медицинский журнал*. 2022;(6):17-22. [Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. An open 6-month study of the effectiveness of titration of the dose of allopurinol in patients with gout as part of the "treat to target" strategy. *Russian Medical Journal*. 2022;(6):17-22 (In Russ.)].
31. Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Ten Klooster PM, Voncken HE, van de Laar MAFJ. Prognostic factors associated with early gout flare recurrence in patients initiating urate-lowering therapy during an acute gout flare. *Clin Rheumatol*. 2019; 38(8):2233-2239. doi: 10.1007/s10067-019-04566-6
32. Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН, Тхакоков ММ. Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек. *Русский медицинский журнал*. *Медицинское обозрение*. 2022;6(3):140-147. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Thakokov MM. Febuxostat efficacy in patients with gout depending on kidney function. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(3):140-147 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-140-147
33. Eliseev M, Chikina M, Nasonov E. Prophylaxis of acute arthritis at initiation of urate-lowering therapy in gout patients. *Recent Advances in Gout*. 2019:57-70.
34. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2021;15(2):50-56. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Comparison of the efficacy and safety of various anti-inflammatory

- drugs in urate-lowering therapy initiation in patients with gout (preliminary data). *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):50-56 (In Russ.)). doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-50-56
35. Елисеев МС, Желябина ОВ, Мукагова МВ, Насонов ЕЛ. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1 β канакиумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. *Современная ревматология*. 2015;9(2):16-22. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Mukagova MV, Nasonov EL. Clinical experience with the interleukin-1 β blocker canakinumab in patients with chronic tophaceous gout: Abolishment of arthritis and prevention of exacerbations when allopurinol is used. *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):16-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-16-22
 36. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Резолюция Совета экспертов (16 июня 2022 г.): Терапия подагрического артрита ингибитором ИЛ-1 (анакинра). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):638-641. [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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):638-641 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-638-641
 37. Pascart T, Norberciak L, Ea HK, Graf S, Guggenbuhl P, Lioté F. Difficult-to-treat gout flares: Eligibility for interleukin-1 inhibition in private practice is uncommon according to current EMA approval. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(12):2181-2187. doi: 10.1093/rheumatology/kez203
 38. Pascart T, Latourte A, Flipo RM, Chalès G, Coblenz-Baumann L, Cohen-Solal A, et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine*. 2020;87(5):395-404. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.05.002
 39. Qaseem A, Harris RP, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Denberg TD, Barry MJ, et al. Management of acute and recurrent gout: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(1):58-68. doi: 10.7326/M16-0570
 40. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):768-779. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221733
 41. Lorenzo JPP, Sollano MHMZ, Salido EO, Li-Yu J, Tankeh-Torres SA, Wulansari Manuaba IAR, et al. 2021 Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology clinical practice guideline for treatment of gout. *Int J Rheum Dis*. 2022;25(1):7-20. doi: 10.1111/1756-185X.14266
 42. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al.; CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200-1210. doi: 10.1056/NEJMoa1710895
 43. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J, et al.; FAST Study Group. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): A multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;396(10264):1745-1757. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0
 44. Елисеев МС. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. *Современная ревматология*. 2018;12(4):42-46. [Eliseev MS. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):42-46 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-42-46
 45. Tsai PH, Kuo CF, Liu JR, Li PR, See LC. Effect of febuxostat on adverse events and mortality in gout in Taiwan: An interrupted time series analysis. *Int J Rheum Dis*. 2023;26(3):471-479. doi: 10.1111/1756-185X.14558
 46. Елисеев МС, Новикова АМ. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):120-128. [Eliseev MS, Novikova AM. Comorbidity in gout and hyperuricemia: Prevalence, causes, prospects of urate lowering therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):120-128 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000232
 47. Nishizawa H, Maeda N, Shimomura I. Impact of hyperuricemia on chronic kidney disease and atherosclerotic cardiovascular disease. *Hypertens Res*. 2022;45(4):635-640. doi: 10.1038/s41440-021-00840-w
 48. Dincer HE, Dincer AP, Levinson DJ. Asymptomatic hyperuricemia: to treat or not to treat. *Cleve Clin J Med*. 2002;69(8):594-597. doi: 10.3949/ccjm.69.8.594

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

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>