

І.Ю. Головач<sup>1</sup>, Є.Д. Єгудіна<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клінічна лікарня «Феофанія»  
Державного управління справами,  
м. Київ

<sup>2</sup>ДЗ «Дніпропетровська державна  
медична академія МОЗ України»,  
м. Дніпро

## ПОДАГРА: СТАРА ЗНАЙОМА В РАМКАХ СУЧАСНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

### Резюме

У статті розглянуто особливості клінічної картини подагри, її діагностики та лікування. Подагра — це системне захворювання, що є результатом відкладення кристалів моноурату натрію (КМУН) у тканинах унаслідок порушення метаболізму сечової кислоти (СК). Це найбільш зрозумілий і добре описаний тип артриту. Нове розуміння патофізіології гіперурикемії та подагричного артриту уможливило розробку інноваційних діагностичних і терапевтичних стратегій. Роль генетичної схильності стає все більш очевидною. Клінічна картина подагри поділяється на безсимптомну гіперурикемію, гострий подагричний артрит, міжпападний період і хронічну тофусну подагру. Діагностика ґрунтується на лабораторних та радіологічних ознаках. Золотим стандартом діагностики є ідентифікація КМУН у синовіальній рідині за допомогою поляризованої світлової мікроскопії. Методи візуалізації включають звичайну рентгенографію, ультрасонографію, комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію і позитронну емісійну томографію. Лікування подагри охоплює менеджмент загострень, хронічної подагри і профілактику подагричних атак, а також лікування супутніх захворювань. Нові препарати у фармакологічному озброєнні доводять свою ефективність у клінічних випробуваннях і доповнюють попередні методи лікування. Іншими важливими моментами в менеджменті пацієнта з подагрою є навчання пацієнтів, зміна дієти, модифікація способу життя, а також припинення приймання гіперурикемічних препаратів.

### Ключові слова

Подагра, гіперурикемія, патогенез, подагричний артрит, сечова кислота, діагностика, лікування, уратзнижувальна терапія, фебуксостат.

Сучасні знання додають значного прогресу в менеджменті пацієнтів із подагрою. Завдяки досягненням у молекулярній біології, творенню нових діагностичних методик та фармакотерапії ми отримали глибше розуміння хвороби і, відтак, удосконалили діагностику та лікування.

Подагра — системне захворювання, яке є результатом відкладення кристалів моноурату натрію (КМУН) у тканинах у пацієнтів із гіперурикемією з наступним розвитком запалення в місці депозитів кристалів. Підвищення рівня сечової кислоти (СК) у сироватці крові вище за певний поріг є беззаперечною умовою для утворення депозицій кристалів. Незважаючи на те, що гіперурикемія є основним патогенетичним дефектом подагри, у багатьох людей із гіперурикемією не розвиваються напади подагричного артриту або навіть не утворюються депозити КМУН. Насправді тільки у 20–25% людей із гіперурикемією вище ніж 540 мкмоль/л (9 мг/дл) розвивається подагра. Відповідно, вважається, що інші фактори, такі як генетична схильність, впливають на виникнення захворювання [1].

© І.Ю. Головач, Є.Д. Єгудіна

Рання клінічна презентація подагри — це гостре запалення суглоба(-ів), яке швидко зменшується на тлі приймання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) або колхіцину. Подагра здебільшого діагностується шляхом ідентифікації патогномонічних КМУН при аспірації суглобової рідини або в тканинах тофусів. КМУН можуть бути депоновані у всіх тканинах, але переважно це відбувається навколо суглобів, що сприяє утворенню тофусів — патогномонічного симптому хронічної подагри. Каміні в нирках та тофуси — це пізні прояви хвороби. Зниження рівня СК нижче за поріг їх осадження шляхом модифікації харчування і використання препаратів для зниження рівня СК є головними засадами в лікуванні подагри. Це приводить до розчинення кристалів СК, перешкоджає процесу їх депонування та подальшим запальним атакам [2].

**Епідеміологія.** Загальна поширеність подагри становить 1–4% від загального населення [1], підвищуючись до 10% у чоловіків і 6% у жінок, які старші за 80 років. Щорічна частота подагри становить 2,68 на 1000 осіб [3]. Подагра трапляється в чоловіків у 2–6 разів частіше, ніж у жінок. У всьому світі захворюваність на подагру посту-

пово збільшується через погані дієтичні звички, такі як вживання фаст-фудів, газованих напоїв, продуктів, що містять фруктозу, відсутність регулярного і достатнього фізичного навантаження, підвищена частота ожиріння і метаболічного синдрому [3].

**Патогенез гіперурикемії.** СК являє собою слабку кислоту з рН 5,8; урати, у свою чергу, це іонізована форма СК. Відкладення кристалів у тканинах починає відбуватися, коли рівень СК у сироватці підвищується вище за межовий рівень — 404 мкмоль/л (6,8 мг/дл) [1]. Деякі фактори можуть впливати на розчинність СК у суглобах, до них належать рН синовіальної рідини, концентрація води, електролітів та інших синовіальних компонентів, таких як протеоглікани і колаген. Рівень СК визначається рівновагою між її ендогенною продукцією за рахунок клітинного обороту або вживанням пуринів та виділенням нирками і гастроінтестинальним трактом. Установлено, що збільшення продукції СК зумовлює лише 10% випадків подагри, а решта 90% викликано зниженою нирковою екскрецією [4].

Фактори, що впливають на рівні СК, включають насамперед вік та стать. У дітей рівень СК низький, а після досягнення пубертатного періоду концентрація починає зростати. У чоловіків рівні вищі, ніж у жінок, проте рівні СК у жінок у постменопаузі зростають до рівнів чоловіків того ж самого віку. Це пояснює, чому подагра, як правило, трапляється серед чоловіків середнього і старшого віку, а також жінок у постменопаузі. Рідко це може статися в дітей і молодих людей із деякими рідкісними вродженими аномаліями пуринового обміну. Ці ферментативні дефекти

призводять до збільшення рівня СК із послідовною продукцією кристалів у нирках і суглобах (рис. 1) [5].

**Збільшення продукції сечової кислоти. Генетичні порушення.** Дефіцит ферментів, що беруть участь у метаболізмі пуринів, призводить до збільшення продукції СК. Їх дефіцит спостерігається при вроджених генетично зумовлених аномаліях. Наприклад, синдром Леш-Ніхана — це вроджене порушення метаболізму пуринів унаслідок дефіциту ферменту гіпоксантин-гуанін-фосфорибозил-трансферази (ГГФТ), що бере участь у метаболізмі СК. Це генетичний Х-пов'язаний рецесивний розлад із різним ступенем тяжкості за типом мутації. Клінічна картина цього захворювання включає неврологічні відхилення, такі як дистонія, хорея, когнітивна дисфункція, компульсивний розлад поведінки, суглобовий синдром (подагричний артрит) і сечокам'яна хвороба. За відсутності лікування відбувається раннє утворення тонусів, руйнування суглобів з інвалідизацією та розвиток ниркової недостатності [6].

Іншою ферментативною аномалією, що викликає подагру в молодих людей, є підвищена активність фосфорибозил-пірофосфат-синтетази (ФРПФС). Це також Х-пов'язаний домінуючий успадкований розлад. Синдром має дві клінічні форми: важку ранню форму в дітей і легку пізню в дорослих. Клінічна картина включає неврологічні відхилення: сенсоневральна втрата слуху, гіпотонія та атаксія у важкій формі. Підвищений рівень СК проявляється сечокам'яною хворобою та артритом. Однак ці ферментативні порушення становлять менше ніж 10% випадків підвищеної

### Підвищений синтез (10%)

#### Харчування

- М'ясо (яловичина, свинина, ягнятина, диких тварин)
- Морепродукти (креветки, мідії, кальмари, тунець)
- Пиво, міцні алкогольні напої

#### ↑ Ендогенний синтез пуринів

- Злоякісні новоутвори
- Синдром лізису пухлини
- Псоріаз

#### Генетичні порушення

- Дефіцит ГГФТ
- Дефіцит ФРПФС

#### ↑ Розпад пуринів

- Хвороби накопичення глікогену

### Фактори ризику

- Чоловіча стать
- Вік
- Ожиріння

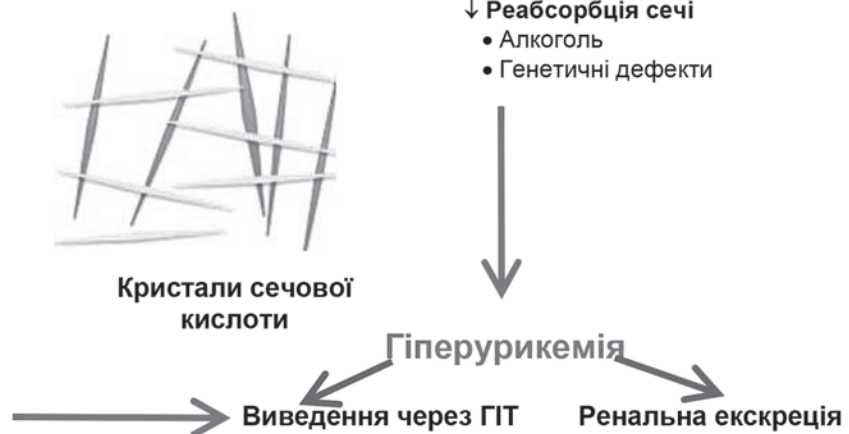
### Зниження екскреції (90%)

#### ↓ Виділення із сечею

- Діуретики
- Ниркова недостатність

#### ↓ Реабсорбція сечі

- Алкоголь
- Генетичні дефекти



**Рис. 1. Патогенез гіперурикемії**

Примітки. ФРПФС — фосфорибозил-пірофосфат-синтетаза, ГГФТ — гіпоксантин-гуанін-фосфорибозил-трансфераза, ГІТ — гастроінтестинальний тракт.

продукції уратів, утім їх також необхідно врахувати в разі виникнення подагричного артриту та сечокам'яної хвороби в молодих людей (до 30 років) без ожиріння [7].

**Ендогенна гіперпродукція уратів.** Підвищена ендогенна продукція СК відбувається при прискореній регенерації і метаболізмі клітин, наприклад при злоякісних новоутвореннях, гематологічних захворюваннях. Крім того, збільшення концентрації пуринів може бути результатом хіміотерапії та пошкодження тканин. Підвищена маса тіла та ожиріння призводять до посиленої продукції СК, що зумовлює ризик гіперурикемії. Виявлено, що лептин знижує рівень уратів у сироватці крові, отже, втрата ваги і фізична активність вельми корисні для зниження рівнів СК та ризику розвитку подагри [8].

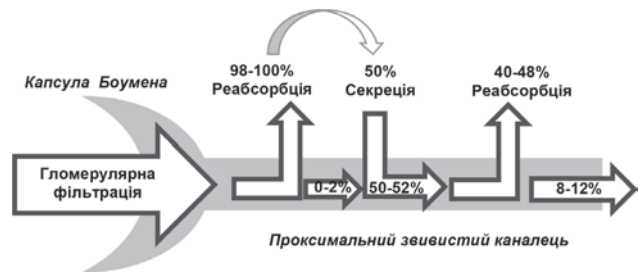
**Дієта.** Споживання харчових продуктів тваринного походження і морепродуктів, багатих на пурини, особливо тих, що піддалися технологічній обробці, є ключовим елементом збільшення кількості попередників СК. Багатими на вміст пуринів є квасоля, сочевиця, гриби, горох, бобові та молочні продукти, однак вони не несуть жодного ризику щодо гіперурикемії та подагри, отже, можуть бути присутніми в дієті пацієнтів із подагрою. Крім того, продукти, багаті на вітамін С, молочні продукти з низьким вмістом жиру, певні рослинні масла (оливкова, соняшникова та соєва) були пов'язані зі зниженим ризиком розвитку гіперурикемії та подагри [9]. Встановлено, що вітамін С підвищує ниркову активність екскреції СК, тому її можна використовувати як харчову добавку при лікуванні подагри [9].

Алкоголь є найвідомішим фактором ризику подагри. Дослідження довели, що ризик виникнення подагри пов'язаний зі споживаною кількістю алкоголю. Крім того, ризик подагри та гіперурикемії залежить від типу різних алкогольних напоїв [10]. Так, найвищий ризик розвитку гіперурикемії і подагри встановлено для пива та міцних алкогольних напоїв, найнижчий — для сухих вин [10]. Власне, вживання сухих білих і червоних вин дозволено в дієті пацієнтів із подагрою.

**Знижена екскреція сечової кислоти.** Дві третини екскреції уратів відбувається в нирках, а решта виводиться через шлунково-кишковий тракт (ШКТ). Зниження секреторної функції транспортера ABCG2 призводить до зниження екскреції СК через ШКТ із підвищенням сироваткового рівня СК і посиленням ниркової екскреції [11].

Ниркова екскреція СК відбувається в 4 фази. Перша фаза — проходження СК через капсулу Боумена (клубочкова фільтрація); друга — подальша реабсорбція в проксимальних канальцях

майже всіх уратів; третя фаза включає секрецію частини реабсорбованої СК у проксимальних канальцях; четверта — екскреція майже 10% відфільтрованих через капсулу Боумена уратів, решта абсорбується в організмі (рис. 2) [12].



**Рис. 2. Механізми ниркової екскреції сечової кислоти**

Знижена ниркова екскреція уратів асоціюється з аутосомно-домінантними порушеннями. Уромодулін — це ген, який експресується в товстому висхідному сегменті петлі Генле і відповідає за регулювання водонепроникності. Мутації гена уромодуліну зумовлюють зниження фракційної екскреції СК, що, у свою чергу, збільшує концентрацію СК у крові [13].

Кристали СК є погано розчинними субстанціями, тому для перетину ними клітинних мембран потрібні специфічні мембранні транспортери: URAT (переважно URAT1) і органічні аніонні транспортери (OAT1 і OAT3) [4]. URAT1 транспортує СК у реабсорбовану рідину через проксимальні трубочки за допомогою активного транспортного процесу [14]. Урикозуричні препарати, такі як пробенецид, бензбромарон і сульфінпіразон, знижують активність URAT1, а отже, і реабсорбцію СК у проксимальних канальцях. З іншого боку, такі препарати, як піразинамід, нікотинат і лактат, збільшують реабсорбцію уратів, діючи на URAT1, переміщуючи СК із просвіту в тубулярні клітини, збільшуючи гломерулярну фільтрацію та канальцеву реабсорбцію СК, що запобігає її втраті в сечі та збільшує рівень СК у сироватці крові [14]. Речовини, що впливають на активність URAT1, можуть потенціювати або пригнічувати його активність відповідно до їх дози. Наприклад, низькі дози ацетилсаліцилової кислоти мають антиурикозуричний ефект, тоді як високі дози — урикозуричний. Висока доза ацетилсаліцилової кислоти пригнічує URAT1, отже, посилює урикозуричний ефект. Цей процес називається цис-інгібуванням URAT1 [15]. Саме тому низькі дози ацетилсаліцилової кислоти можуть зумовлювати гіперурикемію і провокувати гострі напади подагри.

**Гени, відповідальні за регулювання екскреції сечової кислоти.** Ген SLC22A12 кодує транспортер URAT1, присутній на апікальній мембрані ниркових канальців [14]. SLC2A9 є ще одним геном, який бере участь у регуляції виведення СК,

він кодує транспортний білок у мембрані ниркових каналців [16]. Поліморфізм обох генів призводить до зниження екскреції СК і, відтак, до гіперурикемії. ABCG2 є генним транспортером для СК у проксимальних каналцях нирки, а також у ШКТ [4]. Гени SLC17A1, SLC17A3 також є важливими детермінантами сироваткової концентрації СК, що діють як мембранні транспортери в кишечнику. Інші гени, що визначають рівень СК, включають SLC22A11, регуляторний білок глюкокінази (GCKR), Carmil (LRRC16A) і близький домен PDZ, що містить 1 (PDZK1) ген [16]. Зменшення/збільшення експресії цих генів суттєвим чином моделює концентрацію СК у сироватці крові, ризик розвитку подагри та ступеня й швидкості ураження органів-мішеней — суглобів і нирок.

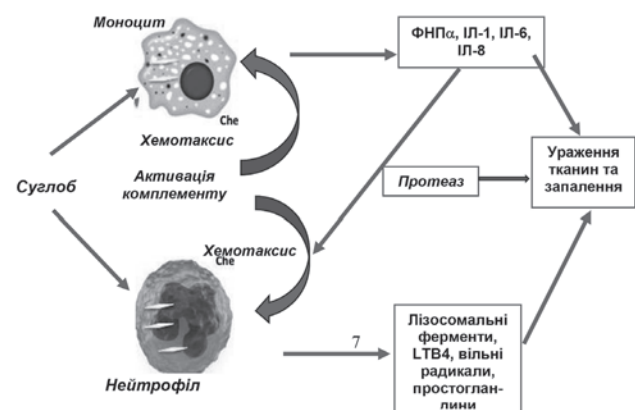
**Патогенез гострого подагричного артриту.** Депозиція кристалів СК у порожнині суглоба є основною причиною подагри. Ці кристали ініціюють запальний процес, поглинаючись синовіальними фагоцитами, що призводить до вивільнення лізосомальних ферментів і продукції запальних цитокінів і хемокінів. Крім того, кристали СК змінюють стабільність мембрани фагоцитарних клітин шляхом прямого утворення поперечних зв'язків із ліпідами мембран та глікопротеїнами. Це передбачає активацію G білків, фосфоліпаз A<sub>2</sub>, C і D, тирозинкінази та інших кіназ, таких як митоген-активовані кінази (ERK1/ERK2, p38) і c-Jun N-кінцева кіназа [17]. Ця взаємодія призводить до збільшення інтерлейкіну (ІЛ)-8 у фагоцитах, зумовлюючи активацію нейтрофілів [17].

Патогенез подагричного артриту охоплює початкову активацію моноцитів і тучних клітин із наступним залученням нейтрофілів. До першого нападу подагри і в міжнападному періоді макрофаги поглинають кристали СК. Добре диференційовані макрофаги мають здатність утримувати ці кристали, не викликаючи запальної реакції. Водночас менш диференційовані моноцити продукують значні кількості фактора некрозу пухлин α (ФНП $\alpha$ ), ІЛ-1, ІЛ-6 і ІЛ-8 поряд з ендотеліальною активацією після фагоцитозу уратних кристалів [18]. Слід зазначити, що тучні клітини є ключовими гравцями в індукції атаки подагричного артриту за рахунок продукції гістаміну та ІЛ-1. Це призводить до підвищення проникності судин і вазодилатації [18].

Хемотаксичні фактори, що продукуються моноцитами і лейкоцитами, викликають місцеву вазодилатацію і стимулюють нейтрофільний хемотаксис [19]. Крім того, активація ендотеліальних клітин додатково посилює запальну реакцію і локальну міграцію нейтрофілів. Вважається, що дія колхіцину щодо зупинення гострого нападу відбувається шляхом зміни афінності селективних на ендотеліальних клітинах і нейтрофілах до медіаторів запалення, а також блокування нейтро-

фільної стимуляції, індукованої ендотеліальними клітинами [20]. У синовіальній оболонці наявна значна кількість хемотаксичних факторів, таких як лейкотрієни, фактор активації тромбоцитів і переважно ІЛ-8, відповідальних за активацію 90% нейтрофілів і запалення. Відповідно, націлювання на ІЛ-8 може бути перспективним терапевтичним напрямком для припинення гострого нападу подагри [21].

Гострий напад подагри зазвичай самостійно регресує протягом декількох годин/днів від його початку. Це відбувається шляхом видалення і фагоцитозу кристалів СК макрофагами, супресією клітинної і хемокінової активації. Крім того, макрофаги очищують клітинні апоптотичні залишки, зупиняючи запальний каскад. Додатково макрофаги секретують трансформуючий фактор росту  $\beta$  (ТФР $\beta$ ), елімінують ІЛ-1, який відіграє одну з ключових ролей у запальному процесі [22]. Інші механізми, що беруть участь у припиненні гострого нападу, включають протеоліз прозапальних цитокінів, зменшення експресії рецепторів ФНП $\alpha$  та ІЛ на поверхні лейкоцитів. Вазодилатація і підвищена проникність судин також важливі для забезпечення екстравазації макрофагів у синовіальну рідину для очищення запальної зони (рис. 3) [22].



**Рис. 3. Патогенез гострого подагричного запалення**

**Патогенез хронічної подагри.** Хронічний перебіг є особливістю подагри і наслідком персистуючого запалення, яке слідує за рецидивними нападами гострого подагричного артриту. Хронічний подагричний артрит проявляється хронічним синовітом, кістковими ерозіями, пошкодженням хряща й утворенням тофусів. Наявність КМУН у синовіальній оболонці стимулює хондроцити до продукції запальних цитокінів, оксиду азоту та матриксних металопротеаз, що зумовлює пошкодження суглобового хряща [23, 24]. На рівні кістки ІЛ-1 $\beta$  та активація рецептора ядерного фактора  $\kappa$ B (RANK) і RANK-ліганду (RANK-RANKL) є ключовими механізмами активації остеокластогенезу й утворення ерозій кісток [24].

Подагричні ерозії характеризуються наявністю навислих (ніби підритих) країв і звуженням суглобових щілин. Остеокласти вивільнюють численні прозапальні цитокіни, що також призводить до ерозій і руйнування кісток. У міжнападному періоді спостерігається стійке низькоінтенсивне запалення в тканинах суглобів. Ті ж самі цитокіни, що відповідають за гострі спалахи, можуть бути виявлені в менших концентраціях у період між атаками [25]. Швидкість переходу інтермітуючої фази подагри в хронічну може бути знижена при тривалому застосуванні низьких доз проти-запальних засобів, таких як колхіцин, і зниженні рівня СК до цільових рівнів (<6 мг/дл) [24, 25].

Нормальна екскреція сечової кислоти становить 7-10%, її зменшення призводить до підвищення рівня уратів у сироватки [26].

Цікаво, що сироваткові рівні СК зменшуються під час гострого нападу подагри, що відображає процес депонування кристалів у тканинах суглобів. Таким чином, визначення концентрації СК у сироватці крові під час гострого нападу подагри може надати «хибно низькі» показники, відтак, відтермінувати встановлення діагнозу подагри. Крім того, провокування гострого подагричного нападу є звичайним явищем після початку терапії алопуринолом або фебуксостатом без профілактичного застосування НПЗП або колхіцину, що пояснюється перерозподілом концентрацій СК. Також стани, які зумовлюють підвищену екскрецію СК, наприклад, під час операції, можуть викликати гостру подагричну атаку. Відповідно, передбачається, що раптове зниження СК також зумовлює гострий подагричний артрит [27].

Хоча гіперурикемія є основною причиною подагри, сама СК є відомим антиоксидантом, що має захисну роль у судинному ендотелії. На сьогодні залишаються остаточно нез'ясованими питання: чи є присутність СК корисною чи ні, яка концентрація СК важливіша — внутрішньоклітинна або позаклітинна, і наскільки низька концентрація СК є небезпечною для когнітивної функції [28].

**Вплив системних захворювань на сечову кислоту.** Водночас подагра є захворюванням із високим індексом коморбідності, вона пов'язана з низкою супутніх захворювань, включаючи артеріальну гіпертензію, серцево-судинні захворювання, ниркову недостатність, цукровий діабет, ожиріння і гіперліпідемію. Наявність цих супутніх захворювань і препаратів, що використовуються в лікуванні цих недуг, може натомість сприяти розвитку подагри.

Подагра, як видається, частіше вражає суглоби з остеоартритом (ОА). Це спостереження показує, що пошкодження хряща в результаті ОА викликає утворення кристалів СК. Накопичення кристалів СК у суглобі є наслідком зниження васкуляризації та сприйнятливості синовіальної

мембрани до проходження кристалів [29]. Артеріальна гіпертензія також відома як фактор ризику розвитку гіперурикемії і подагри. Підвищення системного артеріального тиску призводить до зниження швидкості клубочкової фільтрації, зумовлюючи зниження клубочкового кровотоку і виведення СК [30]. Гіперурикемія, у свою чергу, призводить до підвищення артеріального тиску, крім того, СК є справжнім фактором ризику для розвитку гіпертонічної хвороби [31]. Цукровий діабет (ЦД) і інсулінорезистентність також є фактором ризику для гіперурикемії і подагри [32]. Порушення окисного фосфорилування підвищує рівень аденозину, збільшує продукцію СК і знижує її ниркову екскрецію. Гіперурикемія асоціюється з метаболічним синдромом, інсулінорезистентністю, гіпертригліцеридемією та входить у розширений перелік симптомів, що формують цей синдром [33].

**Діагностика.** *Клінічний діагноз.* Асимптомна гіперурикемія. Перша клінічна стадія подагри — стадія безсимптомної гіперурикемії. У цій стадії в пацієнтів відсутні клінічні симптоми або ознаки хвороби і зазвичай випадково при лабораторному обстеженні виявляється підвищений сироватковий рівень СК (вище ніж 420 мкмоль/л).

*Гострий подагричний напад.* Гострий подагричний напад зазвичай є моноартикулярним, сягаючи максимуму протягом декількох годин, із характерними ознаками запалення: почерво-ніння шкіри над запаленим суглобом із типовим «червоно-синюшним» забарвленням, локальне підвищення температури, виразна болючість, набряк і втрата функції [23]. У великих суглобах, таких як колінні і гомілковоступневі, шкірні ознаки трапляються рідше, але набряк і біль можуть бути більш інтенсивними. Подагра має схильність до ураження суглобів нижніх кінцівок, таких як І плеснефаланговий суглоб, який є улюбленою і найпоширенішою локалізацією для гострого нападу [23]. Інші суглобами, що також уражаються з високою частотою: тарзальні, метатарзальні, гомілковоступневі, колінні, зап'ясткові, п'ястково-фалангові, а також міжфалангові суглоби кистей. Зрідка можуть бути залучені крупні суглоби — кульшовий та плечовий, а також міжхребцеві суглоби. Типовим також є ураження зв'язкового апарату склепіння ступні, бурсит ліктьового суглоба та ахілотендиніт [34]. Поліартикулярне ураження (залучення понад 3 суглобів) під час гострого нападу завжди свідчить про важкий напад, інтенсивне запалення, найчастіше трапляється при тривалому анамнезі подагри або в жінок у постменопаузі [34].

*Міжнападний період.* Після купірування гострого нападу в пацієнтів настає фаза ремісії — «світлий проміжок». Цей період характеризується відсутністю симптомів, але може бути раптово пе-

перваний новими нападами, якщо не було проведено належного лікування гіперурикемії. З часом за умов утримання гіперурикемії напади стають частішими, тривалішими, більш важкими і менш чутливими до дії протизапальних препаратів. За відсутності корекції гіперурикемії повторний напад розвивається впродовж року в 62% пацієнтів, 2 років — у 78% [34]. Кожна наступна кристалічна атака перебігає важче, міжнападний період коротшає, залучаються нові суглобові групи, захворювання набуває інтермітуючого поліартрикулярного мігруючого характеру [23].

**Хронічна тофусна подагра.** Багаторічний перебіг гіперурикемії може призвести до утворення депозитів уратів без симптомів, а іноді і пов'язаних із субклінічним запаленням; далі інтермітуючі епізоди гострого запалення, викликані відкладанням кристалів моноурату натрію в порожнині суглоба; з часом відстані між цими атаками (спалахами запалення) зменшуються, артрит набуває хронічного перебігу, а запалення — персистуючого характеру; наступний етап — структурне пошкодження суглобів унаслідок хронічного запального процесу і руйнування суглобових структур тофусами (депозитами моноурату натрію).

Тофуси утворюються при «природному» перебігу подагри, і за відсутності адекватної уратзнижувальної терапії в середньому через 7-10 років від дебюту захворювання частота їх виявлення сягає 34% і наростає паралельно тривалості хвороби, хоча зрідка вони можуть бути першим клінічним проявом подагри, передуючи типовим нападам артриту. Відкладення моноурату натрію в тканинах передбачає повільне епітаксіальне нарощення кристалів із формуванням кристалічних структур. Відкладення кристалів моноурату натрію найчастіше спостерігаються в тканинах суглоба, навколосуглобових сумках, зв'язках, проте в літературі описані казуїстичні випадки відкладення уратних депозитів у стінці шлунка, тканинах нирки, міокарді і клапанах серця, а також у хребті, призводячи до повної деструкції хребців і розвитку життєзагрозової неврологічної симптоматики [35]. Гістологічно тофус є крейдоподібним (білого кольору в центральній його частині) вузлом, що складається з кристалів моноурату натрію, білків і мукополісахаридів; відкладення оточені гістіоцитами, лімфоцитарним валом і фібробластами. При обробці формаліном кристали моноурату натрію можуть розчинятися, що може бути причиною відсутності в препараті кристалів при проведенні поляризаційної мікроскопії.

Рання поява тофусів спостерігається при деяких формах ювенільної подагри, у тих, хто приймає діуретики, жінок похилого віку, при мієлопроліферативних захворюваннях, при деяких захворюваннях нирок [29].

Уратні депозити зумовлюють постійне низькорівневе запалення в тканинах, підвищення запальних маркерів у синовіальній рідині, тканинах суглоба і в крові, призводячи в кінцевому підсумку до ерозивно-деструктивного ураження суглобів і формування коморбідності. Недостатній контроль рівня сечової кислоти в сироватці крові призводить до залучення в запальний процес усе нових і нових суглобів, що, як правило, поєднується з формуванням внутрішньошкірних і внутрішньокісткових тофусів, які можуть розкриватися, формуючи характерні шкірні дефекти, що важко загоюються. Крім фізичного та естетичного занепокоєння, тофуси можуть викликати функціональну недостатність, знижуючи якість життя хворих, їх працездатність, нерідко інвалідизуючи пацієнтів.

**Лабораторна діагностика.** Діагностика подагри на підставі наявності тільки гіперурикемії є поширеною помилкою серед лікарів різних спеціальностей. Гіперурикемія зазвичай перебігає безсимптомно і не потребує встановлення діагнозу подагри. Серед пацієнтів із рівнем СК 420-479 мкмоль/л (7-7,9 мг/дл) тільки в 0,09% щороку розвивається подагра, із рівнем СК 480-539 мкмоль/л (8-8,9 мг/дл) — у 0,4%, а при гіперурикемії вище ніж 540 мкмоль/л (9 мг/дл) — тільки в 0,5% [36]. Хоча гіперурикемія є характерною рисою подагри, слід зазначити, що під час подагричних атак СК може знижуватися до нормального рівня, отже, хвороба може бути діагностована навіть при нормальному сироватковому рівні СК за умов типового нападу і візуалізації кристалів сечової кислоти в пункті із запаленого суглоба [37].

«Золотим» стандартом діагностики подагри є ідентифікація КМУН в аспіраті синовіальної рідини з використанням мікроскопії поляризованого світла і диференціації від інших кристалів, таких як кристали пірофосфату кальцію (КПФК). КМУН виявляються в синовіальній рідині на всіх стадіях захворювання: під час нападів, у міжнападний період або при хронічній тофусній подагрі [38]. Зразки слід перевірити якомога швидше, краще протягом 6 год. При світловій мікроскопії кристали СК мають голкоподібну форму з різними розмірами. Їх можна легко відрізнити від кристалів КПФК (псевдоподагра), які зазвичай мають ромбоподібну форму.

Необхідно пам'ятати, що при типових проявах подагри — інтермітуюче запалення I плеснефалангового суглоба і гіперурикемія — клінічний діагноз вимагає достатньої обережності, він не є певним без підтвердження наявності кристалів моноурату натрію. Тільки демонстрація КМУН у синовіальній рідині, або у вмісті тофусу, або в будь-якому іншому біологічному матеріалі дозволяє встановити певний діагноз подагри.

Подальший аналіз синовіальної рідини повинен включати підрахунок кількості лейкоцитів, біохімічний аналіз, бактеріальний посів із визначенням чутливості до антибіотиків. При гострому нападі подагри кількість лейкоцитів у синовіальній рідині може перевищувати 50 000 клітин/мл, біохімічний аналіз виявляє нормальний рівень глюкози всупереч септичному артриті, в якому бактерії споживають глюкозу, що призводить до її низьких рівнів [39]. За певних обставин при атиповому перебігу подагри, наприклад при множинному ураженні суглобів або атиповій локалізації, виявлення кристалів СК є обов'язковим підходом для диференціації подагри від інших захворювань. Крім того, згідно з рекомендаціями EULAR, аналіз синовіальної рідини є обов'язковим і рекомендується для виключення інших причини, головним чином септичного артрити [37].

Аналіз ступеня екскреції сечової кислоти є корисним для оцінки етіології гіперурикемії в пацієнтів із подагрюю. СК понад 800 мг/24 год свідчить, що поряд зі збільшенням продукції екскреція СК не порушена. Такі пацієнти потребують лікарського засобу, який запобігає виробленню СК, наприклад інгібітора ксантиноксидази, а не урикозуричного агента, крім того, таким пацієнтам необхідно регулярно проводити оцінку функції нирок і їх ультразвукографічне дослідження [38] через високий ризик каменеутворення [39].

**Рентгенологічна діагностика.** Значення візуалізації при подагричному артриті не можна переоцінити, це надзвичайно важливий метод дослідження для діагностики та клінічного спостереження, причому нині його потенціал зростає.

**Рентгенографія.** Рентгенографія (РГ) суглобів — це метод дослідження, який найбільш широко використовується в клінічній практиці, проте на ранніх стадіях подагри його діагностичне значення мінімальне, патогномонічні рентгенографічні зміни зазвичай з'являються за 10 років після першої подагричної атаки [41]. На ранніх стадіях подагри рентгенографічна картина суглобів, як правило, без змін; можна виявити асиметричні набряки м'яких тканин поблизу уражених суглобів, але характерні ураження, такі як ерозії і тофуси, зазвичай не візуалізуються [41]. При хронічній тофусній подагрі головними рентгенологічними ознаками є:

- 1) тофуси, артикулярні або періартикулярні щільні вузлики;
- 2) відкладення КМУН у хрящовій тканині;
- 3) звуження суглобових щілин [41];
- 4) ерозії кісток із навислими краями; оскільки вони є результатом росту тофусів у кістковій тканині, тому зазвичай спостерігаються поблизу тофусів [42];

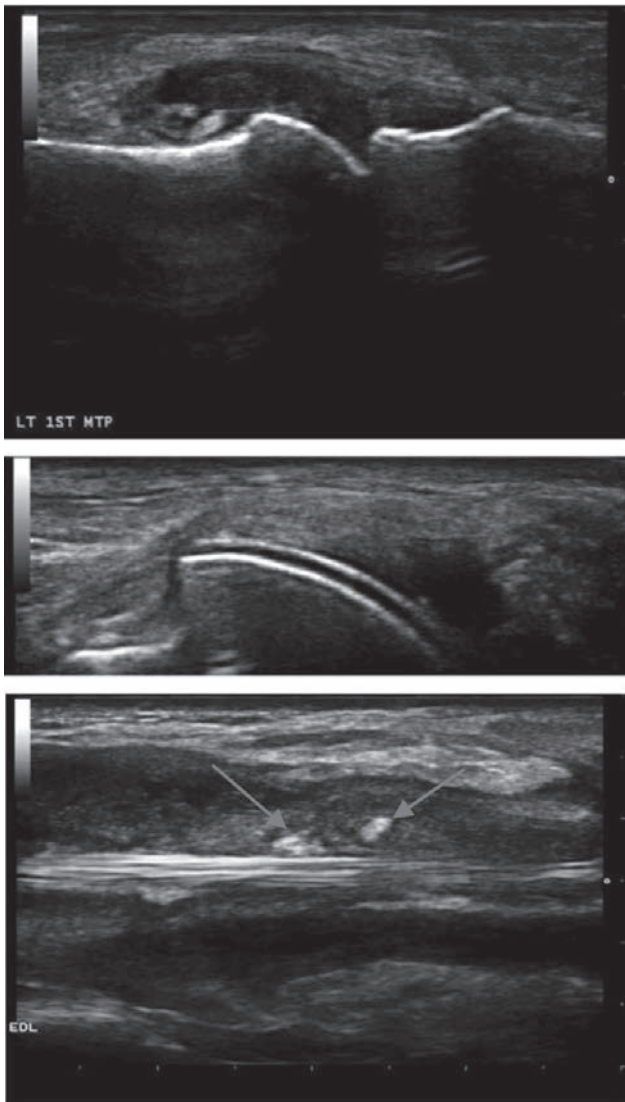
- 5) періартикулярна остеопенія, як правило, відсутня; відзначається проліферація кісткової тканини у вигляді нерівномірних спікул [43];
- 6) кальцифіковані КМУН можуть пенетрувати кістку у важких випадках, їх не слід плутати з кістковими інфарктами або енхондромами. Рентгенографія має низьку чутливість (31%), проте її специфічність є високою (93%).

Досить добре відомий рентгенологічний феномен, типовий для пізньої подагри, — симптом «пробійника». Уперше цей феномен описаний у 1896 р. Huber як дефект субхондральної кістки діаметром 5 мм і більше, який розташовується в медіальній частині основи діафіза або в голівці фаланги, частіше I плеснефалангового суглоба. Обговорюючи симптом «пробійника», необхідно відзначити низку моментів, що визначають значущість його виявлення. По-перше, патоморфологічним субстратом цього рентгенологічного феномену є внутрішньокістковий тофус (враження про кістозний утвір створюється через те, що КМУН не затримують рентгенівських променів). Виявляючи «пробійник», ми відразу визначаємо стадію хвороби як хронічну тофусну. Загальноприйнято вважати тофуси будь-якої локалізації прямим показанням для початку протиподагричної терапії. Ґрунтуючись на власному досвіді та даних літератури, можна зробити висновок, що симптом «пробійника» у хворих на первинну подагрю є пізньою ознакою, що асоціюється з тривалим перебігом хвороби і хронічним артритом.

**Ультразвукове дослідження (УЗД).** Останнім часом прогрес у технології ультразвукового дослідження (УЗД) заохочує його використання ревматологами для діагностики багатьох захворювань з ураженням суглобів, у тому числі й подагри [44]. Основними показаннями до застосування УЗД при кристал-індукованому артриті є: виявлення випоту та синовіту суглобів, диференціація активного та неактивного синовітів, вивчення стану хряща, опис контурів кісток, а саме визначення наявності ерозій і остеопітів, оцінка стану сухожилків, оцінка кристалічного осаду, виконання процедур, керованих УЗД (діагностичні та/або терапевтичні), моніторинг еволюції захворювання, а також допомога в диференціальній діагностиці з іншими артритами (рис. 4).

Подагрі властиві специфічні й неспецифічні УЗД-особливості. До неспецифічних симптомів можна віднести:

- 1) синовіальна рідина: зміна синовіальної рідини від абсолютно неехогенної до сукупності агрегатів змінної ехогенності, агрегати мікрокристалів моноурату натрію можуть бути виявлені як гіперехогенні плями або ехопозитивні точкові фокуси. Вони, як правило, знаходяться



**Рис. 4. Приклади сонографічних знахідок при подагрі: 1) внутрішньосуглобовий тофус I плеснефалангового суглоба; 2) подвійний контур; 3) потовщена капсула, синовіальний випіт, синовіальна гіпертрофія та агрегати кристалів (стрілки) у ділянці довгого розгинача I пальця (власні спостереження)**

в підвішеному стані в суглобовому просторі, іноді даючи появу «снігової бурі» при пальпації суглоба під час дослідження [45];

2) синовіальна проліферація і гіперваскуляризація: доплерівський режим може диференціювати наявність чи відсутність активного запалення синовіальної тканини шляхом оцінки її васкуляризації. Це є вкрай важливим не тільки для діагностики, а й для моніторингу запалення та відповіді на терапію [44];

3) ерозії кісток: визначаються при подагрі як інтра- та/або екстраартикулярна перерваність поверхні кістки у двох перпендикулярних площинах [46]. Частіше виявляються в пацієнтів із частими нападами подагри або в тих, хто має значну тривалість захворювання та тофуси [46]. УЗД має втричі більшу чутливість, ніж рентге-

нографічне дослідження, у виявленні ерозій <2 мм [44];

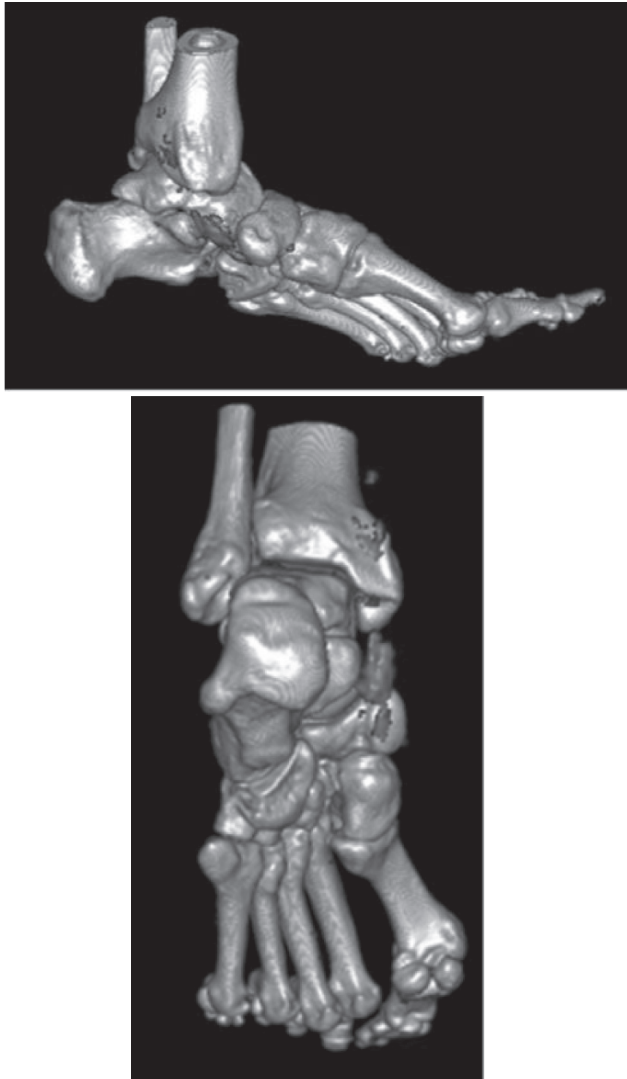
4) симптом «подвійного контуру», або «уратна глазур», або «уратне обмерзання» («urate icing») над суглобовим хрящем є вельми специфічним симптомом для подагри. Поява «подвійного контуру» пов'язана зі здатністю КМУН депонуватися на поверхні хряща, що при УЗД виявляється як додаткова гіперехогенна світла лінія, яка йде паралельно лінії переходу субхондральної кістки в хрящ і відзначається незалежно від кута падіння ультразвукового променя (недарма дослідники назвали її глазур'ю або з обмерзанням) [46]. «Подвійний контур» можна виявити як при гострому запаленні, так і в пацієнтів зі стійкою безсимптомною гіперурикемією (доманіфестна стадія подагри) [44]. Повідомлялося також про хибнопозитивні результати — псевдопозитивний симптом «подвійного контуру», який може виникати на поверхні хряща, однак повинен зникати після зміни кута прикладання датчика [47]. Цікаво, що симптом «подвійного контуру» може зникнути при досягненні стійко низьких рівнів СК (нижче ніж 360 мкмоль/л або 6 мг/дл) протягом щонайменше 7 місяців [48];

5) депозити КМУН можна виявити у вигляді тофусів чи агрегатів. Тофус — це обмежена, неоднорідна, гіперехогенна та/або гіпоехогенна агрегація, яка генерує акустичну тінь і може бути оточена анехогенним обідком. Агрегати являють собою гетерогенні гіперехогенні вогнища, які зберігають свій високий ступінь відбивної здатності навіть при меншому коефіцієнті підсилення або зміні кута інсонації. Тофуси також можуть бути виявлені на УЗД як «мокрый згусток цукру» («wet sugar clumps») овальної або ж неправильної форми [48]. Внутрішньосуглобові та внутрішньосумкові тофуси визначаються як гетерогенні гіперехогенні (відносно субдермального жиру) агрегати з погано визначеними краями з або без ділянок акустичного затінення в синовіальних кишнях або суглобових сумках відповідно [50]. Доплер УЗД також може розрізняти активні/гарячі тофуси і неактивні/холодні залежно від доплерівського сигналу [44].

**Комп'ютерна томографія.** Комп'ютерна томографія (КТ) характеризується відмінною роздільною здатністю і високою контрастністю, отже, є однією з найкращих методик для оцінки та характеристики кристалічних артропатій [41]. КТ має малу інформативність при гострому нападі подагри, оскільки не дозволяє візуалізувати запалення, синовіт, тендиніт та остеїт; утім значення КТ важко переоцінити в діагностиці хронічної подагри. Цей метод здатний краще виявляти ерозії, ніж магнітно-резонансна томографія (МРТ) або РГ [51]. Ерозії описують



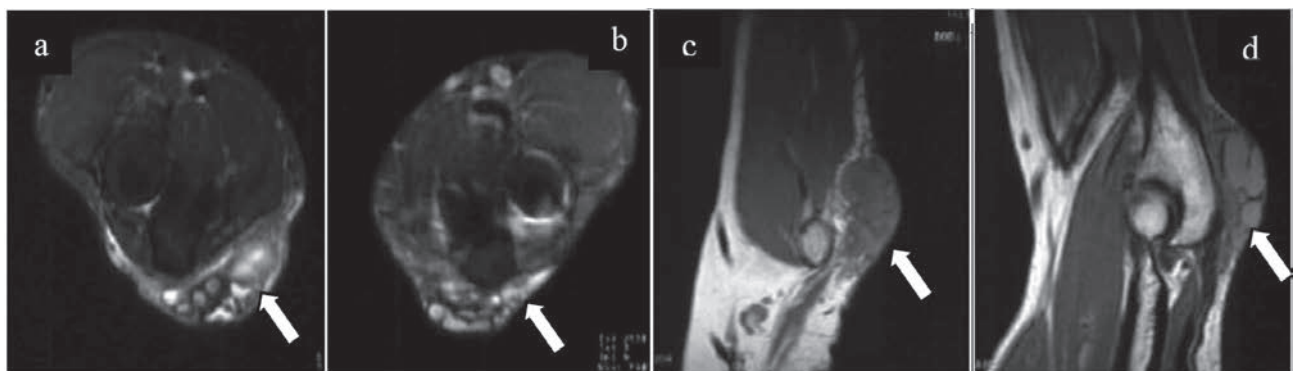
як чітко визначені, літичні ураження кісток зі склеротичними навислими краями — симптом «пробійника» [52]. Специфічність КТ для оцінки тофусів перевищує специфічність УЗД або



**Рис. 5.** ДЕКТ хворого з подагричним артритом, що демонструє два види депозитів КМУН (червоним кольором) у задньому великогомілково-сухожиллі (запозичено нами з [56])

МРТ [52], оскільки КТ здатна більш точно диференціювати тофусні маси, а середній показник за шкалою ослаблення рентгенівського випромінювання (шкала Хаунсфілда) для депозитів КМУН досить стабільний і істотно відрізняється від такого для депозитів кристалів кальцію, причому незалежно від кальцифікації тофусу. Тофуси в м'яких тканинах, внутрішньосуглобові, а також внутрішньокісткові з'являються у вигляді м'якотканинних мас з ослабленням сигналу, що полегшує їх розрізнення з іншими ураженнями м'яких тканин [52]. КТ може допомогти контролювати хворобу та відповідь на терапію, але має недолік у вигляді радіаційного опромінення.

*Двохенергетична комп'ютерна томографія (ДЕКТ).* Як і КТ, двухенергетична комп'ютерна томографія (ДЕКТ) може виявляти пошкодження, але не диференціює запалення. ДЕКТ перевершує всі інші доступні методи візуалізації у своїй здатності ідентифікувати уратні депозити [53] (рис. 5). Висока роздільна здатність ДЕКТ робить цей швидкий, неінвазивний метод дослідження першорядним у візуалізації КМУН, змін м'яких тканин і ранніх ерозій. Це, зокрема, істотно допомагає в диференціальному діагнозі з пігментованим вілонодулярним синовітом, псоріатичним і септичним артритом, ревматоїдним артритом, кристал-індукованими артритом, що можуть мати однакові клінічні ознаки з подагрюю [54]. ДЕКТ має високу точність у виявленні кристалів КМУН у суглобах, сухожиллях, зв'язках і м'яких тканинах і може бути використана для виявлення субклінічної подагри з високою специфічністю [52]. Однак ДЕКТ не візуалізує відкладення кристалів на поверхні хряща — особливість, яку на УЗД можна виявити як синдром «подвійного контуру» [55]. Але незначна щільність тофусів унаслідок менших концентрацій кристалів, невеликі їх розміри (менше ніж 2 мм) зумовлюють хибнонегативні результати при ДЕКТ [55]. Крім того, описують багато



**Рис. 6.** МРТ лівого ліктьового суглоба. *a, b* — режим STIR, поперечні зрізи; *c, d* — режим SET1, сагітальні зрізи. У ділянці ліктьового відростка візуалізується м'якотканний утвір — тофус (показаний білими стрілками) із чіткими межами і септальними перегородками без ознак набряку перифокальних м'яких тканин. Кістково-суглобова система без змін (власне спостереження)

хибнопозитивних результатів наявності тофусів навколо нігтьового ложа, у шкірі, у ділянках металевих артефактів і у важких стадіях остеоартриту на ДЕКТ [56]. ДЕКТ не є широко доступною, що обмежує її застосування для клінічних і дослідницьких цілей, витрати на дослідження вищі, ніж КТ, а також цей метод пов'язаний із радіаційним опроміненням.

*Магнітно-резонансна томографія.* У разі подагри МРТ може бути надінформативною при встановленні диференціального діагнозу. При МРТ добре візуалізується запалення, зміни синовіальної оболонки, наявність випоту, ерозії та набряк кісткового мозку (рис. 6). Описано застосування МРТ при диференціальній діагностиці тофусу і новоутворення, інфекційних процесів, тунельних синдромів [57]. Крім того, МРТ може бути хорошим засобом контролю при проведенні уратзнижувальної терапії завдяки можливості оцінювати розміри і кількість тофусів у динаміці. Зображення тофусів при МРТ варіабельне: сигнал від них може бути гомо- або гетерогенним, а інтенсивність — як низькою, так і високою, що залежить від ступеня гідратації і кальцифікації тофусу. У T1-режимі тофуси характеризуються, як правило, гетерогенною низькою інтенсивністю сигналу. У T2-режимі сигнал низької інтенсивності відзначається в разі присутності великої кількості кальцію, фібрину і кристалів, а гіперінтенсивний сигнал, навпаки, властивий для гідратованих тофусів [58].

МРТ є надзвичайно корисним методом для оцінки наявності подагри в незвичних місцях: ураження хребта [59], сакроіліальних зчленувань [60], синдром карпального каналу [61], параспінальний абсцес [62] або внутрішньочеревні депозити КМУН [63]. Діагноз подагри в цих клінічних випадках був встановлений за допомогою МРТ.

*Позитронно-емісійна томографія.* Повідомлення про випадки діагностування подагри за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ/КТ) ґрунтуються на поглинанні суглобової та періартикулярної тканин ФДГ ( $^{18}\text{F}$ -фтор-2-дезоксид-глюкози). Є дані про поглинання ФДГ м'якими тканинами, що допомагає ідентифікувати тофуси. Це може бути корисним, коли подагра локалізується в незвичайних місцях при встановленні складного диференціального діагнозу [64].

Основні досягнення у візуалізації подагри відбувалися протягом останнього десятиріччя. Незважаючи на це, нині невідомо, які ще додаткові методи візуалізації можуть надати валідні й дійсні результати для діагностики подагри. Гіпотезується необхідність подальшого розвитку УЗД і ДЕКТ для вдосконалення поточної генерації глобальних результатів, пов'язаних із подагрою.

## Лікування

Подагра представляється й описується як достатньо зрозуміле і добре контрольоване ревматичне захворювання. Зниження рівня урикемії дозволяє розчиняти/редукувати депозити патогенних кристалів і зменшувати прояви хвороби. На сьогодні для уникнення помилкових терапевтичних стратегій створено низку рекомендацій [65-67]. Найчастіше невдачі лікування зумовлені низькою прихильністю пацієнтів до терапії [68], що підкреслює необхідність навчання пацієнта і лікаря.

Існують дослідження, які доводять, що нормалізація маси тіла (за допомогою дієти або хірургічним шляхом) ефективна для зниження рівня СК. Крім того, регулярна фізична активність може зменшити рівень смертності, пов'язаний із гіперурикемією. Доведено зв'язок між надлишковим споживанням м'яса та алкоголю і збільшенням ризику виникнення подагричної атаки, а також між споживанням молочних продуктів і зниженням рівня уратів (особливо кисломолочної продукції, низькокалорійних йогуртів) [69]. Слід зазначити, що внесок дієти і модифікації способу життя в зниження рівня СК є не дуже високим, їх слід розглядати здебільшого як заходи профілактики супутніх подагри кардіоваскулярних ускладнень. Із 2016 року представлені оновлені рекомендації Європейської протиревматичної ліги (EULAR) щодо лікування подагри [67]. Відповідно до цих рекомендацій є два основних напрямки в лікуванні пацієнта з подагрою — купірування гострої подагричної атаки і корекція гіперурикемії.

*Менеджмент загострень подагри.* Препарати для усунення подагричної атаки включають колхіцин, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП) та глюкокортикоїди (ГК), які можна приймати спільно у важких випадках і є найдієвішими при ранньому використанні (найдоцільніше в перші 24 год від початку нападу) — див. рис. 7. Це привело до того, що EULAR рекомендує навчити пацієнтів засадам надання собі першої медичної допомоги самостійно [67].

*Колхіцин.* При прийманні протягом 12 год після початку нападу 1,5 мг (1,0 мг, потім 0,5 мг на годину пізніше та надалі по 0,5 мг тричі на день до зняття нападу) колхіцину виявилось настільки ж ефективним, як традиційні більш високі дози [70]. У клінічній практиці цей препарат виявляється набагато менш ефективним, якщо пацієнт починає його приймання пізніше ніж через 12-24 год після початку гострого подагричного артрити. EULAR та Американський коледж ревматології (ACR) обмежили застосування колхіцину пацієнтам, у яких вже пройшло 12 і 24 год після початку нападу. Практикуючим лікарям слід мати на увазі, що колхіцин має вузьке вік-

но терапевтичної токсичності і може бути дуже токсичним при неправильному використанні. Гастроінтестинальна непереносимість (діарея, нудота або блювота) трапляються доволі часто. Подальша токсичність включає нейтропенію і мультиорганну недостатність, які можуть мати фатальні наслідки. Нещодавно максимальна добова доза була зменшена до 2 мг (у розділених дозах). Ниркова недостатність знижує екскрецію колхіцину. Дози повинні бути обмежені — 0,5-0,6 мг/добу в пацієнтів із помірною нирковою недостатністю (ШКФ від 30 до 60 мл/хв) і до 0,5-0,6 мг кожні 2 або 3 дні в осіб зі ШКФ від 15 до 30 мл/хв [71]. Колхіцин протипоказаний у пацієнтів із V стадією хронічної хвороби нирок (ХХН) (ШКФ <15 мл/хв або діаліз). Дози також повинні бути знижені у хворих із печінковою недостатністю, оскільки препарат переважно виводиться через печінково-біліарну систему. Інгібітори цитохрому Р450 3А4 або глікопротеїну Р підвищують концентрацію в плазмі і токсичність колхіцину. Дози колхіцину слід зменшувати до 0,3 мг кожні 3 дні в разі призначення циклоспорину, кетоконазолу, кларитроміцину, ретронавіру і 1,2 мг кожні 3 дні при використанні дилтіазему або верапамілу [72].

Токсичний вплив на м'язи, включаючи рабдоміоліз, трапляється при одночасному застосуванні колхіцину та статинів, особливо в пацієнтів із нирковою недостатністю [73].

Колхіцин відноситься до «найстаріших» ліків, що використовуються в лікуванні подагри. Здійснюваний колхіцином протизапальний ефект зумовлений дезінтеграцією мікротубул нейтрофілів і пригніченням їх міграції, підпорядкованої хемотаксису. Однак, незважаючи на видимість повної розшифровки протизапального механізму дії колхіцину, з'являється велика кількість доказів мультифасеточного характеру його ефектів [76]. Колхіцин порушує розподіл молекул адгезії на поверхні нейтрофілів і ендотеліальних клітин, значно пригнічуючи взаємодію між лейкоцитами та ендотеліальними клітинами, втручаючись у процес трансміграції. До того ж біологічна дія колхіцину є дозозалежною. У мікромолярних концентраціях він пригнічує інфламасом-залежну активацію каспаз-1/NALP3, вивільнення інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) і експресію L-селектину на нейтрофілах. У наномолярних концентраціях колхіцин блокує вивільнення хемотаксичних факторів нейтрофільними лізосомами, адгезію нейтрофілів до ендотелію шляхом зменшення молекул адгезії на ендотеліальних клітинах, пригнічує виділення супероксидних аніонів нейтрофілами. У високій концентрації колхіцин впливає на експресію генів HUVES (клітини ендотелію), які відіграють велику роль у запаленні і міграції нейтрофілів.

*Нестероїдні протизапальні препарати.* Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), насамперед ЦОГ-2 селективні, використовуються в максимальній дозволений дозі разом з інгібіторами протонної помпи. Їх ефективність дуже велика, незважаючи на відсутність плацебо-контрольованих досліджень. Раннє призначення дозволяє зменшити дози та тривалість використання НПЗП.

*Глюкокортикоїди.* Оральний преднізолон у добовій дозі 30-35 мг/добу протягом 5-7 днів продемонстрував значну ефективність у знятті гострого нападу подагри [74]. Він рекомендований АCR і EULAR як потенційна терапія першої лінії при лікуванні подагричних нападів [66, 67]. В останніх рекомендаціях АCR рекомендується більш висока доза ГК: 0,5 мг/кг маси тіла впродовж 5-7 днів до зменшення проявів артриту з наступним поступовим зниженням дози до повної відміни. Внутрішньосуглобові ін'єкції стероїдів виявляються дуже ефективними і рекомендовані як АCR, так і EULAR в управлінні моно- або поліартикулярними подагричними спалахами, незважаючи на відсутність рандомізованих клінічних випробувань. Однак ГК можуть погіршити перебіг супутніх гіпертензії і діабету [75, 76] і зазвичай використовуються в пацієнтів із протипоказаннями або непереносимістю колхіцину (тобто хворим на ХХН).

*Блокатори ІЛ-1.* Головним індуктором розвитку гострого запалення у хворих на подагру є стимуляція кристалами сечової кислоти синтезу ІЛ-1 $\beta$ , що опосередковується через систему Toll-подібних рецепторів, розташованих на поверхні моноцитів і мононуклеарних клітин синовіальної оболонки, шляхом активації цитозольного білка NLRP3 (кріопіріну), що, у свою чергу, активує каспазу-1, під дією якої й утворюється активна форма ІЛ-1 $\beta$  [76]. Крім того, саме гіперпродукція ІЛ-1 $\beta$  у хворих на подагру може бути причиною розвитку в місцях відкладення КМУН хронічного запалення і деструктивних процесів. Застосування інгібіторів ІЛ-1 $\beta$  при гострому нападі подагри є більш ефективним, ніж використання НПЗП і колхіцину, особливо в разі непереносимості останніх чи наявності високого ризику ускладнень.

Серед блокаторів ІЛ-1 для лікування гострого подагричного артриту представлені анакінра (антагоніст рецепторів ІЛ-1, що інгібує активність як ІЛ-1 $\alpha$ , так і ІЛ-1 $\beta$ ), канакінумаб (анти-ІЛ-1 $\beta$  моноклональне антитіло), кінерет (анти-ІЛ-1 $\alpha$ ), ринолацепт (анти-ІЛ-1 Trap).

Канакінумаб є високоспецифічним до ІЛ-1 $\beta$ , блокує рецептори до ІЛ-1, застосовується в тому разі, якщо НПЗП або колхіцин протипоказані, а також при толерантності до них. Застосування канакінумабу може мати пріоритетне значення

ня для хворих на подагру в разі наявності в них ниркової недостатності, враховуючи, що корекції дози препарату в пацієнтів із порушеннями функції нирок не вимагається. Також перспективним видається використання канакінумабу у хворих на подагру з ризиком розвитку кардіо-васкулярних катастроф, що є основною причиною смерті цих хворих. Результати досліджень свідчать, що анакінра є ефективною при знятті гострих нападів подагри, тоді як ринолацепт приводив до зменшення вираженості болю та запалення у хворих на хронічну подагру. Канакінумаб виявився ефективним як при гострому, так і хронічному подагричному артриті, знижуючи ризик рецидиву в міжнападний період [77]. Канакінумаб застосовують у дозі >50 мг/добу протягом 16 тижнів для запобігання атакам подагричного артриту [67].

*Лікування хронічної подагри і профілактика спалахів.* На відміну від лікування гострої подагри, препарати для якої використовуються періодично, запобігання рецидиву подагри потребує довготривалого й скрупульозного застосування уратзнижувальної терапії [76]. Уратзнижувальна терапія (УЗТ) повинна розглядатися й обговорюватися з кожним пацієнтом із встановленим діагнозом подагри після перших проявів захворювання. УЗТ показана всім пацієнтам із рецидивними нападами артриту (два і більше нападів на рік), тофусами, уратною артропатією та/або каменями в нирках та коморбідними захворюваннями. Починати УЗТ слід відразу після встановлення діагнозу, особливо в пацієнтів молодого віку (молодших за 40 років), при дуже високому сироватковому рівні СК (>8,0 мг/дл або 480 мкмоль/л) і/або за наявності супутніх захворювань (ниркова недостатність, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність) [65-67]. Пацієнти з подагрою повинні отримати повну інформацію і бути повністю залученими в процес прийняття рішень, що стосуються проведення УЗТ.

*Мішені терапії.* Для розчинення/редукції КМУН рівень СК слід знизити до значень, які нижче її рівня сатурації. Як АCR, так і EULAR вказують на цільові показники СК: нижче ніж 360 мкмоль/л (6 мг/дл) для всіх пацієнтів, що страждають на подагру, і нижче ніж 300 мкмоль/л (5 мг/дл) у хворих на важку подагру (поліартикулярне ураження та наявність тофусів), щоб забезпечити більш швидке розчинення кристалів. Рівень СК у крові необхідно регулярно перевіряти [65-67]. Цей підхід нещодавно був оскаржений АCR, який рекомендував лікувати подагру для контролю симптомів, а не до цільового рівня урикемії [78]. Проте численні клінічні та патофізіологічні дані свідчать про те, що зниження рівня урикемії нижче від рівня

насичення є найкращим і найнадійнішим способом боротьби із симптомами подагри в довгостроковій перспективі, а призначення УЗТ без перевірки чи зниження урикемії є частою причиною неефективності лікування подагри.

*Освіта пацієнтів.* Як уже наголошувалося вище, навчання пацієнтів є запорукою успіху управління подагрою, про що свідчить низка досліджень [79]. Лікар повинен надавати інформацію про патофізіологію хвороби, її зв'язок з урикемією, її виліковний характер, урикемічні цілі, яких необхідно досягти, довічний характер УЗТ, раннє й швидке лікування раптових спалахів, механізми УЗТ-індукованих спалахів і способи їх запобігання. Навчання пацієнтів потребує часу і часто має повторюватися, але це обов'язковий інструмент для досягнення успіху в довгостроковому менеджменті подагри.

*Модифікація дієти та способу життя.* Згідно з епідеміологічними дослідженнями щодо впливу способу життя на ризик розвитку подагри, EULAR та АCR рекомендують втрату ваги в пацієнтів з ожирінням; уникання вживання пива (у тому числі безалкогольного), спирту і газованих солодких напоїв; обмеження споживання м'яса та морепродуктів; підвищене вживання знежирених молочних продуктів разом із посиленою фізичною активністю [65-67]. Проте дуже обмежена кількість доказів підтверджують ефективність цих змін. Малі та короткострокові контрольовані дослідження показали, що молочні продукти зменшують гіперурикемію, а втрата ваги, пов'язана з помірним обмеженням калорій/вуглеводів, а також збільшенням пропорційного споживання білка та ненасичених жирів, справила позитивний вплив на рівень уратів і ліпопротеїдів [80, 81].

Проте модифікація дієти виявляється менш ефективною, ніж УЗТ, для боротьби з гіперурикемією. Водночас поєднання обох аспектів є вельми успішним у лікуванні хронічної подагри. Крім того, зміна способу життя, вправи і найважливіше — втрата ваги є важливими моментами для контролю метаболічного синдрому та серцево-судинних захворювань, асоційованих із подагрою [82]. Показано, що модифікація дієти, спрямована на корекцію гіпертензії або метаболічного синдрому, знижує рівень СК у крові [83]. Цільовий рівень СК є ключовим компонентом лікування подагри, який при правильному виконанні в довгостроковій перспективі сприяє зникненню ознак захворювання [84].

*Припинення приймання гіперурикемічних препаратів.* Слід намагатися відмінити ліки, що збільшують урикемію. Це в основному відбувається з антигіпертензивними препаратами. Тіазидні та петлеві діуретики збільшують урикемію в середньому на 0,65 і 0,96 мг/дл відпо-

відно при лікуванні понад 3 місяці середньотерапевтичними дозами [85]. Бета-блокатори та інгібітори АПФ також асоціюються з підвищеним ризиком виникнення подагри і збільшенням урикемії [84]. Блокатори кальцієвих каналів і лозартан, навпаки, знижують рівень СК; спіронолактон, який призначають при серцевій недостатності, не впливає на її рівень [86].

**Уратзнижувальна терапія (УЗТ).** *Загальні принципи уратзнижувальної терапії — див. рис. 8.* Ініціація УЗТ пов'язана з підвищеним ризиком загострення подагри через мобілізацію кристалів, коли вони починають розчинятися, депозити стають більш крихкими, і кристали можуть дифундувати в суглобовий простір і викликати запалення. Це необхідно пояснити пацієнту. Ризик загострень повинен бути знижений шляхом прогресуючого титрування УЗТ і призначення низьких доз (0,5-1 мг/добу) колхіцину або НПЗП як профілактику УЗТ-індукованих спалахів подагри в пацієнтів без протипоказань до цих препаратів [85]. Профілактику зазвичай призначають протягом перших шести місяців призначення УЗТ. Вона може бути пролонгована при тофусній подагрі, при якій повне розчинення кристалічних відкладень займає більше часу. Цікаво, що довготривале приймання низьких доз колхіцину має кардіопротективний ефект [76, 87], що є додатковою перевагою для пацієнтів із подагрюю, які, як відомо, мають підвищений серцево-судинний ризик [86].

Рівень урикемії протягом життя повинен зберігатися нижче ніж 360 мкмоль/л (6 мг/дл), щоб уникнути рецидиву депозиції кристалів і загострень. Рівень СК слід перевіряти кожні 6 місяців у довгостроковій перспективі, щоб заохочувати прихильність пацієнтів до УЗТ та уникати збільшення урикемії вище від цільових рівнів унаслідок приймання нових ліків, дієтичних порушень або збільшення маси тіла. Недотримання довгострокової УЗТ є основною причиною невдач у курації пацієнтів із подагрюю. Подагра характеризується найгіршою прихильністю до лікування серед хронічних неінфекційних захворювань [88]. Імовірно, це пов'язано з відсутністю пояснень для пацієнтів із боку лікарів про запобігання спалахам, викликаних УЗТ, сприйняттям пацієнтами подагри як гострого захворювання, яке потребує лікування тільки загострень. Тому освіта пацієнтів є ключовим фактором для підвищення успішності менеджменту подагри.

#### *Алопуринол*

Алопуринол є оральним інгібітором ксантиноксидази, який уперше був використаний у клінічній практиці в 60-х роках минулого століття. Алопуринол є пурином, який швидко перетворюється на свій активний метаболіт оксипуринол ферментом ксантиноксидазою. Крім інгібу-

вання ксантиноксидази, оксипуринол пригнічує синтез пуринів через механізм, зумовлений ефектами ферментів гіпоксантин-гуанін-фосфорибозил-трансферази і фосфорибозил-пірофосфат-синтетази, і не спостерігається, коли концентрація цих ферментів недостатня [89]. Екскреція оксипуринолу відбувається, головним чином, через нирки і зменшується при нирковій недостатності та збільшується при сечовипусканні. Поліморфізм ABCG2 гена впливає на зниження транспорту алопуринолу, у результаті чого досягається менше зниження рівня СК у ході лікування [90]. Оскільки оксипуринол має тривалий період напіввиведення, алопуринол може призначатися один раз на день. Ефективність зниження концентрації уратів залежить від дози алопуринолу, його призначають у пацієнтів із нормальною нирковою функцією як перша лінія терапії, починаючи з низьких доз (100 мг/добу) і збільшуючи, у разі потреби, на 100 мг кожні 2-4 тижні до досягнення цільового сироваткового рівня СК. Якщо на початку свого застосування алопуринол при добовій дозі 300 мг у більше ніж 90-95% хворих на подагру сприяв досягненню цільового рівня СК, сьогодні лише меншість пацієнтів, які отримували 300 мг/добу алопуринолу, досягають таргетної урикемії (<6 мг/дл) [91]. Це можна пояснити збільшенням наявності у хворих ожиріння і більш високим початковим рівнем СК у сироватці крові. Максимальна затверджена добова доза алопуринолу становить 800 або 900 мг/добу в пацієнтів із нормальною функцією нирок [92]. Алопуринол та інші інгібітори ксантиноксидази не повинні призначатися разом з азатіоприном і 6-меркаптопурином, оскільки ксантиноксидаза бере участь у метаболізмі цих препаратів.

Алопуринол зазвичай добре переноситься. Дискомфорт у животі, нудота і діарея, гепатотоксичність або негативний вплив на кістковий мозок, гострий інтерстиціальний нефрит є дуже рідкісними ранніми побічними ефектами, які можуть бути частиною синдрому гіперчутливості до алопуринолу; гінекомастія і периферична нейропатія спостерігалися дуже рідко під час тривалого лікування алопуринолом [89]. Пацієнтам слід повідомити про побічні ефекти з боку шкіри, які можуть розвиватися протягом 2 або 3 перших місяців лікування. У такому разі пацієнти повинні негайно припинити приймання алопуринолу. Це можуть бути доброякісні макулопапулярні висипання і небезпечні для життя важкі шкірні реакції, які можуть мати форму гострої генералізованої екзантеми [93], токсичного епідермолізу/синдрому Стівенса — Джонсона. Фактори ризику шкірної токсичності включають початковий період використання алопуринолу (<3 місяців), жіночу стать, анам-

нез шкірної реакції на алопуринол, носійство HLA/B-5801, високу початкову дозу і ниркову недостатність [94]. Відсутність титрування алопуринолу також асоціюється з важкою шкірною реакцією.

Обговорюється вплив функції нирок на дозу алопуринолу. ACR не слідє традиційним рекомендаціям щодо зниження максимальної дози алопуринолу відповідно до кліренсу креатиніну, а рекомендує збільшувати дозу алопуринолу до досягнення мети, без обмеження у хворих на ХХН [65, 66]. Причиною цього є те, що коригування алопуринолу за кліренсом креатиніну рідко дозволяє здійснювати належний контроль урикемії у хворих із нирковою недостатністю [95]. EULAR рекомендує обмежувати дозу алопуринолу відповідно до кліренсу креатиніну та використовувати альтернативні препарати, якщо не вдається досягти цільових рівнів урикемії на монотерапії алопуринолом.

*Фебуксостат* — оральна форма УЗТ, непуриновий інгібітор ксантиноксидази, приймається один раз на день, доступний у вигляді таблеток 80 і 120 мг. Дози 120 мг/добу — максимальна доза, схвалена в США та Європі відповідно, фебуксостат 80 мг є більш потужним агентом УЗТ, аніж алопуринол 300 мг/добу [96, 97]. Через свій змішаний нирковий і печінковий метаболізм препарат можна призначати без зниження дози в пацієнтів із помірно нирковою і печінковою недостатністю. Недавні дослідження показали, що ефективність та безпека препарату зберігаються в пацієнтів, кліренс креатиніну в яких нижче ніж 30 мл/хв [98]. Побічні ефекти фебуксостату включають рідкісні і ранні реакції гіперчутливості печінки або нирок, а також доброякісні висипання на шкірі, про які повідомлялося в 5% пацієнтів під час третьої фази випробувань. Дуже рідко повідомляється про серйозні шкірні реакції [99].

Фебуксостат, як і алопуринол, інгібує фермент ксантиноксидазу шляхом приєднання до молібден-птеринового центру, єдиного у всіх пуринів. Однак є ціла низка відмінностей цієї взаємодії. Так, алопуринол зв'язується тільки з редукованою формою ензиму, фебуксостат формує комплекс з обома формами ксантиноксидази — редукованою та оксидованою. Переваги фебуксостату є унікальними у світлі того, що дві різні форми ферменту можуть обмінюватися іонами молібдену («пінг-понг»-механізм) і, перетворюючись з однієї форми на іншу, «тікати» від дії алопуринолу. Фебуксостат практично повністю заповнює вузькі канали, що ведуть до молібденового центру, стійко пригнічуючи активність ферменту. Алопуринол є інгібітором механізму дії ензиму, тимчасово усуваючи його активність. Фебуксостат інгібує ксантиноксидазу шляхом

утворення високоафінних міцних зв'язків з обома формами ензиму, алопуринол демонструє більш слабкий зв'язок лише з однією формою ферменту. Фермент, інгібований алопуринолом, реактивується швидко ( $T_{1/2}=300$  хв при 25 °С) під дією спонтанної реоксидації молібденового центру. Фебуксостат, навпаки, пригнічує ензим тривало через утворення вкрай стабільних зв'язків. Фебуксостат практично не впливає на інші ферменти пуринового і піримідинового метаболізму, на відміну від алопуринолу, що дозволяє називати його селективним інгібітором ксантиноксидази [76].

Отже, ACR розглядає фебуксостат як першу лінію УЗТ [65, 66], тоді як EULAR рекомендує цей препарат у пацієнтів із непереносимістю або рефрактерністю до алопуринолу. Титрування дози рекомендується для зменшення запальних спалахів, індукованих УЗТ, навіть якщо немає доказів того, що це покращує толерантність до фебуксостату [67].

*Урикозуретики.* Урикозуретики знижують рівень СК у крові за рахунок збільшення екскреції СК із сечею. Під час приймання цих препаратів підвищується ризик розвитку уратних каменів. Коли урикемія знижується, урикозурія також знижується, і ризик каменеутворення зменшується. Урикозуретики не слід призначати як монотерапію пацієнтам з анамнезом сечокам'яної хвороби, приймання необхідно супроводжувати великою кількістю води; рН сечі необхідно тримати вище ніж 6,0 для зниження концентрації СК у сечі та для профілактики літіазу [100].

За винятком лезинураду, урикозуретики можна застосовувати самостійно; але зараз вони найчастіше використовуються в комбінації з інгібіторами ксантиноксидази, коли за допомогою урикозодепресантів не вдається досягти цільових показників урикемії. Пробенецид був першим і дуже популярним препаратом УЗТ. У міру доступності алопуринолу, пробенецид відійшов у тінь, його приймання потребує розділення доз, вимагає високого споживання рідини і контролю рН сечі. Сьогодні пробенецид залишається однією з терапевтичних можливостей у пацієнтів із непереносимістю або рефрактерністю до алопуринолу та фебуксостату [101]. Початкова доза препарату становить 250 мг двічі на добу з щотижневим підвищенням дози до 1 г двічі на день. Більш високі дози мають токсичний вплив на центральну нервову систему.

Сульфінпіразон є менш поширеним урикозуретиком, його зазвичай призначають двічі на день у загальній добовій дозі 200-400 мг. Побічні ефекти включають симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, шкірні висипання, порушення агрегації тромбоцитів і рідко — токсичний вплив на кістковий мозок. Бензброма-

рон є потужним урикозуричним препаратом, який застосовується один раз на добу в дозі 100-200 мг/добу [85]. Після повідомлень про значну гепатотоксичність препарат заборонений в Європі, але до цих пір використовується в Азії.

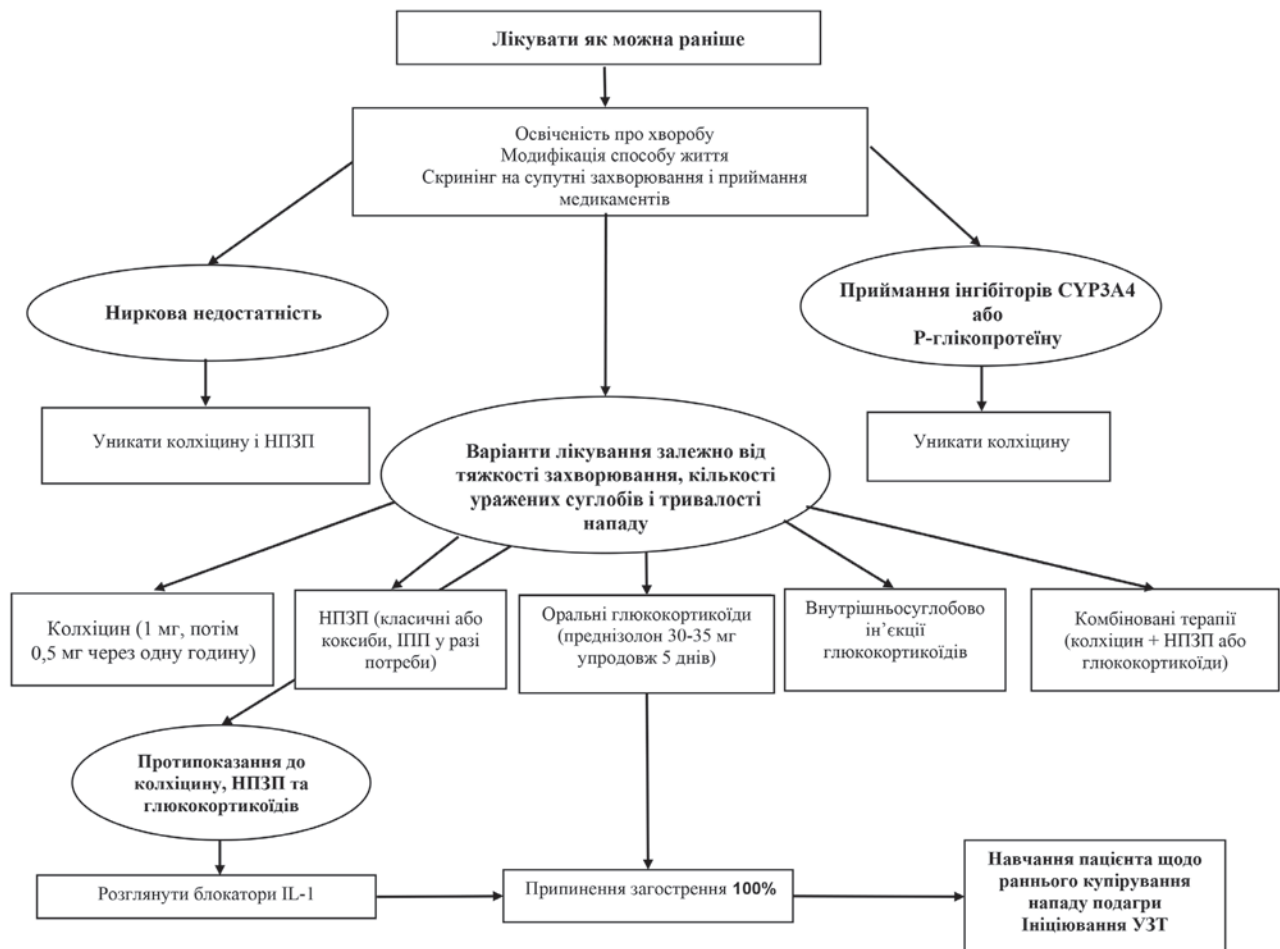
Лезинурад — це новий селективний інгібітор URAT1, який нещодавно був схвалений у дозі 200 мг/добу в США та Європі як додаткова терапія до інгібіторів ксантиноксидази [102, 103]. Цей препарат має подвійний механізм дії — урикозуричний і урикодепресивний. Препарат блокує URAT1 — транспортер органічних аніонів, тим самим сприяючи виведенню СК з організму. Під час його приймання спостерігається тимчасове підвищення креатиніну в сироватці крові, вимагаючи моніторингу функції нирок.

Фенофібрат, аторвастатин і лозартан є неліцензованими урикозуриками, які можуть бути використані для лікування коморбідних станів подагри або в поєднанні з інгібіторами ксантиноксидази [104].

**Уратоксидази.** Расбуриказа — рекомбінантна уратоксидаза, фермент, що перетворює СК на нетоксичний алантоїн. Расбуриказа схвалена для запобігання та лікування синдрому лізису

пухлини в пацієнтів, які отримують хіміотерапію з приводу лейкозів і лімфом. Про її неліцензійне застосування повідомлялося при тофусній подагрі [105].

Пеглотиказа — пегільована уриказа, яка каталізує окислення СК на алантоїн, схвалена в США та Європі для лікування важкої тофусної подагри, рефрактерної до оральної УЗТ. Пацієнтам із кристал-верифікованою важкою, виснажливою, хронічною тофусною подагрюю і низькою якістю життя, у яких цільові сироваткові рівні СК не можуть бути досягнуті при застосуванні будь-яких інших лікарських препаратів у максимальній дозі (включаючи комбінації), рекомендована до застосування пеглотиказа. Препарат вводять внутрішньовенними інфузіями по 8 мг кожні 2 тижні [105]. Водночас препарат має несприятливий профіль безпеки: приблизно в половині пацієнтів розвиваються антитіла, що призводить до втрати відповіді до лікування і підвищеного ризику серйозних інфузійних реакцій, що потребує особливих умов використання — у стаціонарі з досвідченим персоналом. Рекомендується вимірювати урикемію протягом 24 годин, що передують



**Рис. 7. Рекомендація EULAR щодо лікування загострень подагричного артриту в пацієнтів із подагрюю (адаптовано з [67])**

Примітка. ІПП — інгібітори протонної помпи, НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати, УЗТ — уратзнижувальна терапія.

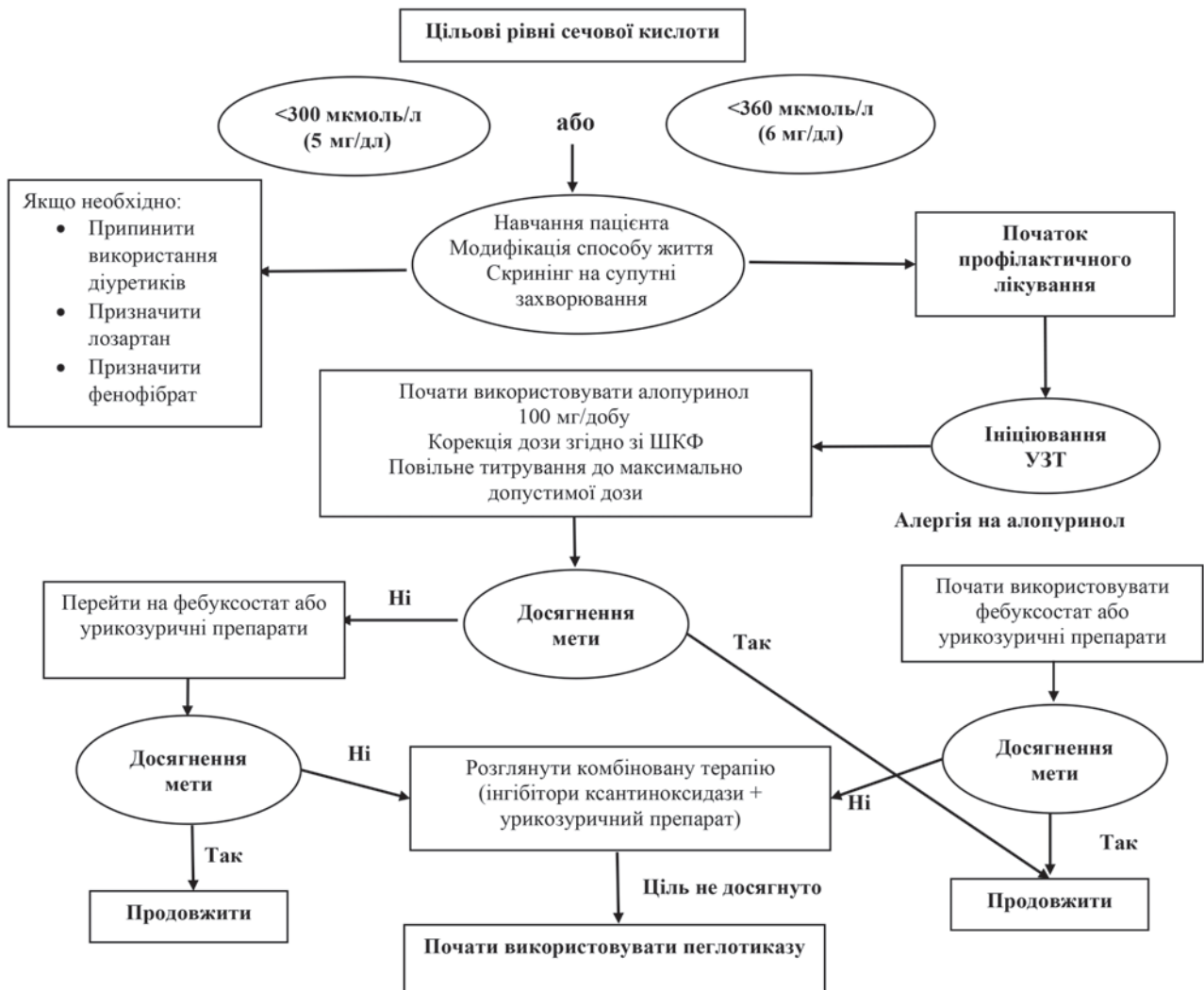


Рис. 8. Рекомендація EULAR щодо лікування гіперурикемії в пацієнтів із подагрою (адаптовано нами за [67])

Примітки. УЗТ — уратзнижувальна терапія, ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації.

кожній запланованій реінфузії, і припинити приймання препарату, якщо урикемія не зменшилася; препарат не слід комбінувати з іншими препаратами цієї групи [106]. Призначення пеглотикази дозволяє досягти цільового рівня СК у 42% пацієнтів, але широке його застосування обмежене через часті алергічні реакції і високу вартість [107].

**Висновки та подальші перспективи.** Зрозуміти патогенез подагри, а отже, і керувати нею стало викликом майстерності лікарів за всю історію медицини. Успіхи в цій галузі, які набули форми постійного прогресу, нещодавно стали свідками гігантського прориву. Ми глибше розуміємо патогенез захворювання, можемо покладатися на більш складні діагностичні заходи і, найголовніше, маємо у своєму розпорядженні більш широкий спектр терапевтичних стратегій для вирішення цієї проблеми.

Подагра вважалася заклятим ворогом довголіття. Цей похмурий світогляд ілюструється лор-

дом Байроном (1788-1824) у роздумах про старість: «Вони люб'язно залишають нас, хоч і не зовсім самих; але в добрій компанії — подагра або камінь». Але зараз ми маємо право на більш оптимістичний погляд, яким ми зобов'язані сучасній науці.

Програма подальшої діяльності, імовірно, вирішить такі питання:

1. Інтенсивні дослідження в геномі та протеомі будуть сприяти нашому розумінню схильності до захворювань та побічних ефектів від лікарських засобів. Вони також будуть сприяти потенційним терапевтичним проривам.
2. Дослідження можливої ролі мікробіому в патогенезі подагри паралельно його метаболічним аналогам.
3. Спроби стандартизувати міжнародні медичні підходи щодо подагри.
4. Зробити акцент на освіті пацієнта його лікарем.



## Список використаної літератури

1. Dalbeth N., Merriman T.R., Stamp L.K. Gout // *Lancet*. — 2016. — Vol. 388, № 10055. — P. 2039-2052.
2. Singh J.A. Challenges faced by patients in gout treatment: a qualitative study // *J. Clin. Rheumatol.: Practical Rep. Rheum. Musculoskelet. Dis.* — 2014. — Vol. 20, № 3. — P. 172-174.
3. Kuo C.F., Grainge M.J., Zhang W., Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2015. — Vol. 11, № 11. — P. 649-662.
4. Mandal A.K., Mount D.B. The molecular physiology of uric acid homeostasis // *Annu Rev. Physiol.* — 2015. — Vol. 77. — P. 323-345.
5. Kamei K., Konta T., Hirayama A., et al. A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in a community-based population // *Nephrol, Dialysis, Transplant: official publication of the European Dialysis and Transplant Association — European Renal Association*. — 2014. — Vol. 29, № 12. — P. 2286-2292.
6. Torres R.J., Puig J.G. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome // *Orphanet. J. Rare Dis.* — 2007. — Vol. 2. — P. 48.
7. Reginato A.M., Olsen B.R. Genetics and experimental models of crystal-induced arthritis. Lessons learned from mice and men: is it crystal clear? // *Curr. Opin Rheumatol.* — 2007. — Vol. 19, № 2. — P. 134-145.
8. Bedir A., Topbas M., Tanyeri F., et al. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans // *Jpn. Heart J.* — 2003. — Vol. 44, № 4. — P. 527-536.
9. Towiwat P., Li Z.G. The association of vitamin C, alcohol, coffee, tea, milk and yogurt with uric acid and gout // *Int. J. Rheum. Dis.* — 2015. — Vol. 18, № 5. — P. 495-501.
10. Kanbara A., Seyama I. Effect of urine pH on uric acid excretion by manipulating food materials // *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*. — 2011. — Vol. 30, № 12. — P. 1066-1071.
11. Ichida K., Matsuo H., Takada T., et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia // *Nature Commun.* — 2012. — Vol. 3. — P. 764.
12. Bobulescu I.A., Moe O.W. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties // *Adv. Chronic Kidney Dis.* — 2012. — Vol. 19, № 6. — P. 358-371.
13. Han J., Liu Y., Rao F., et al. Common genetic variants of the human uromodulin gene regulate transcription and predict plasma uric acid levels // *Kidney Int.* — 2013. — Vol. 83, № 4. — P. 733-740.
14. Cho S.K., Kim S., Chung J.Y., Jee S.H. Discovery of URAT1 SNPs and association between serum uric acid levels and URAT1 // *BMJ Open*. — 2015. — Vol. 5, № 11. — P. e009360.
15. Tan P.K., Ostertag T.M., Miner J.N. Mechanism of high affinity inhibition of the human urate transporter URAT1 // *Sci. Rep.* — 2016. — Vol. 6. — P. 34995.
16. Phipps-Green A.J., Merriman M.E., Topless R., et al. Twenty-eight loci that influence serum urate levels: analysis of association with gout // *Ann. Rheum. Dis.* — 2016. — Vol. 75, № 1. — P. 124-130.
17. Cronstein B.N., Sunkureddi P. Mechanistic aspects of inflammation and clinical management of inflammation in acute gouty arthritis // *J. Clin. Rheumatol.: Practical Rep. Rheumat. Musculoskelet. Dis.* — 2013. — Vol. 19, № 1. — P. 19-29.
18. Busso N., Ea H.K. The mechanisms of inflammation in gout and pseudogout (CPP-induced arthritis) // *Reumatism*. — 2012. — Vol. 63, № 4. — P. 230-237.
19. Шуба Н.М., Воронова Т.Д. Подагра — мультиморбидная патология // *Український ревматологічний журнал*. — 2015. — Т. 1, № 59. — С. 72-83.
20. Dalbeth N., Lauterio T.J., Wolfe H.R. Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout // *Clin. Ther.* — 2014. — Vol. 36, № 10. — P. 1465-1479.
21. Cronstein B.N., Sunkureddi P. Mechanistic aspects of inflammation and clinical management of inflammation in acute gouty arthritis // *J. Clin. Rheumatol.: Practical Rep. Rheumat. Musculoskelet. Dis.* — 2013. — Vol. 19, № 1. — P. 19-29.
22. Steiger S., Harper J.L. Mechanisms of spontaneous resolution of acute gouty inflammation // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2014. — Vol. 16, № 1. — P. 392.
23. Grassi W., De Angelis R. Clinical features of gout // *Reumatism*. — 2012. — Vol. 63, № 4. — P. 238-245.
24. Gonzalez E.B. An update on the pathology and clinical management of gouty arthritis // *Clin. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 31, № 1. — P. 13-21.
25. Schlesinger N., Thiele R.G. The pathogenesis of bone erosions in gouty arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010. — Vol. 69, № 11. — P. 1907-1912.
26. Kosmadakis G., Viskaduraki M., Michail S. The validity of fractional excretion of uric acid in the diagnosis of acute kidney injury due to decreased kidney perfusion // *Am. J. Kidney Dis.* — 2009. — Vol. 54, № 6. — P. 1186-1187.
27. Burns C.M., Wortmann R.L. Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know // *Therap. Adv. Chronic Dis.* — 2012. — Vol. 3, № 6. — P. 271-86.
28. Kanbay M., Huddam B., Azak A., et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*. — 2011. — Vol. 6, № 8. — P. 1887-1894.
29. Yokose C., Chen M., Berhanu A., et al. Gout and osteoarthritis: associations, pathophysiology, and therapeutic implications // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2016. — Vol. 18, № 10. — P. 65.
30. Kosmadakis G., Viskaduraki M., Michail S., et al. The validity of fractional excretion of uric acid in the diagnosis of acute kidney injury due to decreased kidney perfusion // *Am. J. Kidney Dis.* — 2009. — Vol. 54, № 6. — P. 1186-1187.
31. Головач І.Ю. Гіперурикемія, подагра і артеріальна гіпертензія: просте співпадіння чи закономірне поєднання? // *Здоров'я України. Тематичний номер «Кардіологія. Кардіохірургія. Ревматологія»*. — 2014. — № 4 (35). — P. 59-61.
32. Євудіна Є.Д., Ханюков О.О., Калашникова О.С. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів з гіперурикемією: основи патогенезу, клінічне значення, діагностика, підходи до лікування // *Артеріальна гіпертензія*. — 2018. — Vol. 3, № 59. — <http://www.mif-ua.com/archive/article/46279>
33. Katsiki N., Papaian N., Fonseca V.A., et al. Uric acid and diabetes: Is there a link? // *Curr. Pharm. Des.* — 2013. — Vol. 19, № 27. — P. 4930-4937.
34. Perez-Ruiz F., Castillo E., Chinchilla S.P., et al. Clinical manifestations and diagnosis of gout // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 2014. — Vol. 40, № 2. — P. 193-206.
35. Chhana A., Dalbeth N. The gouty tophus: a review // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2015. — Vol. 17, № 3. — P. 9.
36. Dincer HE, Dincer AP, Levinson DJ, et al. Asymptomatic hyperuricemia: to treat or not to treat // *Cleveland Clin. J. Med.* — 2002 — Vol. 69, № 8. — P. 594.
37. Neogi T., Jansen T., Dalbeth N., et al. Gout Classification Criteria // *Ann. American. College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative Arthritis & Rheumatology*. — 2015. — Vol. 67, № 10. — P. 2557-2568.
38. Underwood M. Diagnosis and management of gout // *BMJ (Clin. Res. Ed)*. — 2006. — Vol. 332, № 7553. — P. 1315-1319.
39. Strasinger S.K., Di Lorenzo M.S. Urinalysis & body fluids // F.A. Davis Company. — 2008. — P. 345.
40. Kramer H.M., Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994 // *Am. J. Kidney Dis.* — 2002. — Vol. 40, № 1. — P. 37-42.
41. Omoumi P., Zufferey P., Malghem J., et al. Imaging in gout and other crystal-related arthropathies // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 2016. — Vol. 42, № 4. — P. 621-644.
42. Gentili A. Advanced imaging of gout // *Semin. Musculoskelet. Radiol.* — 2003. — Vol. 7, № 3. — P. 165-174.
43. Durcan L., Grainger R., Keen H.I., et al. Imaging as a potential outcome measure in gout studies: A systematic literature review // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2016. — Vol. 45, № 5. — P. 570-579.
44. Nestorova R., Fodor D. Crystal-induced arthritis. In: El. Miedany Y., editor. *Musculoskeletal ultrasonography in rheumatic diseases* // Cham: Springer International Publishing. — 2015. — P. 137-167.

45. Filippucci E., Di Geso L., Grassi W., et al. *Tips and tricks to recognize microcrystalline arthritis* // *Rheumatol. (Oxford, England)*. — 2012. — Vol. 51, № 7. — P. 18-21.
46. Gutierrez M., Smith W., Thiele R., et al. *Defining elementary ultrasound lesions in gout. Preliminary results of Delphi consensus and web-exercise reliability* // *Ann. Rheum. Dis.* — 2014. — Vol. 73, № 2. — P. 302.
47. Filippucci E., Riveros M.G., Georgescu D., et al. *Hyaline cartilage involvement in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease. An ultrasound study* // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2009. — Vol. 17, № 2. — P. 178-181.
48. Thiele R.G., Schlesinger N. *Ultrasonography shows disappearance of monosodium urate crystal deposition on hyaline cartilage after sustained normouricemia is achieved* // *Rheumatol. Int.* — 2010. — Vol. 30, № 4. — P. 495-503.
49. Thiele R.G., Schlesinger N. *Diagnosis of gout by ultrasound* // *Rheumatol. (Oxford, England)*. — 2007. — Vol. 46, № 7. — P. 1116-21.
50. Naredo E., Usón J., Jimenez-Palop M., et al. *Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition: which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout?* // *Ann. Rheum. Dis.* — 2014. — Vol. 73, № 8. — P. 1522-1528.
51. Dalbeth N., Clark B., Gregory K., et al. *Mechanisms of bone erosion in gout: a quantitative analysis using plain radiography and computed tomography* // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 68, № 8. — P. 1290-1295.
52. McQueen F.M., Doyle A., Dalbeth N., et al. *Imaging in gout—what can we learn from MRI, CT, DECT and US?* // *Arthritis Res. Therapy*. — 2011. — Vol. 13, № 6. — P. 246.
53. Durcan L., Grainger R., Keen H.I., et al. *Imaging as a potential outcome measure in gout studies: A systematic literature review* // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2016. — Vol. 45, № 5. — P. 570-579.
54. Nicolaou S. *Invited commentary* // *Radio Graph*. — 2011. — Vol. 31, № 5. — P. 1376-7.
55. Huppertz A., Hermann K.G., Diekhoff T., et al. *Systemic staging for urate crystal deposits with dual-energy CT and ultrasound in patients with suspected gout* // *Rheumatol. Int.* — 2014. — Vol. 34, № 6. — P. 763-771.
56. Melzer R., Pauli C., Treumann T., et al. *Gout tophus detection—a comparison of dual-energy CT (DECT) and histology* // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2014. — Vol. 43, № 5. — P. 662-665.
57. Nunes E.A., Rosseti Jr A.G., Ribeiro D.S., et al. *Gout initially mimicking rheumatoid arthritis and later cervical spine involvement* // *Case Rep. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 357826.
58. Hsu C.Y., Shih T.T., Huang K.M., et al. *Tophaceous gout of the spine: MR imaging features* // *Clin. Radiol.* — 2002. — Vol. 57, № 10. — P. 919-25.
59. Toprover M., Krasnokutsky S., Pillinger M.H., et al. *Gout in the spine: imaging, diagnosis, and outcomes* // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2015. — Vol. 17, № 12. — P. 70.
60. Zhao Z., Wang Y., Jin J., et al. *An analysis of abnormal magnetic resonance imaging of sacroiliac joints in patients misdiagnosed as spondyloarthritis* // *Zhonghua nei ke za zhi*. — 2014. — Vol. 53, № 9. — P. 724-729.
61. Chen C.K., Chung C.B., Yeh L., et al. *Carpal tunnel syndrome caused by tophaceous gout: CT and MR imaging features in 20 patients* // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2000. — Vol. 175, № 3. — P. 655-659.
62. Udayakumar D., Kteleh T., Alfata S., et al. *Spinal gout mimicking paraspinal abscess: A case report* // *J. Radiol. Case Rep.* — 2010. — Vol. 4, № 6. — P. 15-20.
63. Chen C.H., Chen C.K., Yeh L.R., et al. *Intra-abdominal gout mimicking pelvic abscess* // *Skeletal. Radiol.* — 2005. — Vol. 34, № 4. — P. 229-33.
64. Chowalloor P.V., Siew T.K., Keen H.I., et al. *Imaging in gout: A review of the recent developments* // *Therap. Adv. Musculoskelet. Dis.* — 2014. — Vol. 6, № 4. — P. 131-143.
65. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P., et al. *2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia* // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. — 2012. — Vol. 64, № 10. — P. 1431-1446.
66. Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D., et al. *2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis* // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. — 2012. — Vol. 64, № 10. — P. 1447-1461.
67. Richette P., Doherty M., Pascual E., et al. *2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout* // *Ann. Rheum. Dis.* — 2017. — Vol. 76, № 1. — P. 29-42.
68. De Vera M.A., Marcotte G., Rai S., et al. *Medication adherence in gout: a systematic review* // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. — 2014. — Vol. 66, № 10. — P. 1551-1559.
69. Zgaga L., Theodoratou E., Kyle J., et al. *The association of dietary intake of purinerich vegetables, sugar-sweetened beverages and dairy with plasma urate, in a crosssectional study* // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7, № 6. — P. 38123.
70. Terkeltaub R.A., Furst D.E., Bennett K., et al. *High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-fourhour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group, dose-comparison colchicine study* // *Arthritis Rheum.* — 2010 — Vol. 62, № 4. — P. 1060-1068.
71. Richette P., Bardin T. *Colchicine for the treatment of gout* // *Expert Opin Pharmacother.* — 2010. — Vol. 11. — P. 2933-2938.
72. Terkeltaub R.A., Furst D.E., Digiacinto J.L., et al. *Novel evidence based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors* // *Arthritis Rheum.* — 2011. — Vol. 63, № 8. — P. 2226-2237.
73. Boonmuang P., Nathisuwan S., Chaiyakunapruk N., et al. *Characterization of statin-associated myopathy case reports in Thailand using the health product vigilance center database* // *Drug Saf.* — 2013. — Vol. 36, № 9. — P. 779-787.
74. Janssens H.J., Janssen M., van de Lisdonk E.H., et al. *Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial* // *Lancet*. — 2008. — Vol. 371, № 9627. — P. 1854-1860.
75. Richette P., Bardin T. *Should prednisolone be first-line therapy for acute gout?* // *Lancet*. — 2008. — Vol. 372, № 9646. — P. 1301.
76. Головач І.Ю. *Сучасна терапія подагри крізь призму ефективності і безпечності* // *Боль. Суставы. Позвоночник*. — 2015. — Т. 2, № 18. — P. 37-43.
77. Ottaviani S., Molto A., Ea H.K., et al. *Efficacy of anakinra in gouty arthritis: a retrospective study of 40 cases* // *Arthritis Res. Ther.* — 2013. — Vol. 15, № 5. — P. 123.
78. Qaseem A., Harris R.P., Forciea M.A., et al. *Management of acute and recurrent gout: a clinical practice guideline from the American College of Physicians* // *Ann. Intern. Med.* — 2017. — Vol. 166, № 1. — P. 58-68.
79. Rees F., Jenkins W., Doherty M., et al. *Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study* // *Ann. Rheum. Dis.* — 2013. — Vol. 72, № 6. — P. 826-830.
80. Dalbeth N., Wong S., Gamble G.D., et al. *Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial* // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010. — Vol. 69, № 9. — P. 1677-1682.
81. Dessen P.H., Shipton E.A., Stanwix A.E., et al. *Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study* // *Ann. Rheum. Dis.* — 2000. — Vol. 59, № 7. — P. 539-543.
82. Beyl Jr R.N., Hughes L., Morgan S., et al. *Update on importance of diet in gout* // *Am. J. Med.* — 2016. — Vol. 129, № 11. — P. 1153-1158.
83. Kontogianni M.D., Chrysohoou C., Panagiotakos D.B., et al. *Adherence to the Mediterranean diet and serum uric acid: the ATTICA study* // *Scand. J. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 41, № 6. — P. 442-9.
84. Kiltz U., Smolen J., Bardin T., et al. *Treat-to-target (T2T) recommendations for gout* // *Ann. Rheum. Dis.* — 2017. — Vol. 76, № 4. — P. 632-638.
85. Latourte A., Bardin T., Richette P., et al. *Prophylaxis for acute gout flares after initiation of urate-lowering therapy* // *Rheumatology (Oxford)*. — 2014. — Vol. 53, № 11. — P. 1920-1926.
86. Richette P., Perez-Ruiz F., Doherty M., et al. *Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target?* // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 10, № 11. — P. 654-661.

87. Nidorf S.M., Eikelboom J.W., Budgeon C.A., et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 61, № 4. — P. 404-10.
88. Reach G. Treatment adherence in patients with gout // *Joint. Bone Spine.* — 2011. — Vol. 78, № 5. — P. 456-459.
89. Wright D.F., Duffull S.B., Merriman T.R., et al. Predicting allopurinol response in patients with gout // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2016. — Vol. 81, № 2. — P. 277-289.
90. Кондратюк В.Є., Тарасенко О.М. Гіперурикемія та подагра: сучасний стан проблеми // *Український ревматологічний журнал.* — 2016. — Т. 3, № 65. — P. 30-37.
91. Becker M.A., Fitz-Patrick D., Choi H.K., et al. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The LASSO study // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2015. — Vol. 45, № 2. — P. 174-183.
92. Reinders M.K., van Roon E.N., Jansen T.L., et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 68, № 1. — P. 51-56.
93. Sidoroff A., Halevy S., Bavinck J.N., et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—a clinical reaction pattern // *J. Cutan. Pathol.* — 2001. — Vol. 28, № 3. — P. 113-9.
94. Kim S.C., Newcomb C., Margolis D., et al. Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: a populationbased cohort study // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* — 2013. — Vol. 65, № 4. — P. 578-584.
95. Dalbeth N., Kumar S., Stamp L., et al. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout // *J. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 33, № 8. — P. 1646-1650.
96. Becker M.A., Schumacher Jr.H.R., Wortmann R.L., et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353, № 23. — P. 2450-2461.
97. Schumacher Jr H.R., Becker M.A., Wortmann R.L., et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial // *Arthritis Rheum.* — 2008. — Vol. 59, № 11. — P. 1540-1548.
98. Juge P.A., Truchetet M.E., Pillebout E., et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers // *Joint Bone Spine.* — 2017. — Vol. 84, № 5. — P. 595-98.
99. Chou H.Y., Chen C.B., Cheng C.Y., et al. Febuxostat associated drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) // *J. Clin. Pharm. Ther.* — 2015. — Vol. 40, № 6. — P. 689-692.
100. Сняченко О.В., Федоров Д.М., Ермолаєва М.В., Пилипенко В.В. Метаболічні фактори, що визначають ефективність гіпоурикемічного лікування подагричного артриту // *Боль. Суставы. Позвоночник.* — 2018. — Vol. 8, № 3. — P. 124-128.
101. Pui K., Gow P.J., Dalbeth N., et al. Efficacy and tolerability of probenecid as urate-lowering therapy in gout; clinical experience in high-prevalence population // *J. Rheumatol.* — 2013. — Vol. 40, № 6. — P. 872-876.
102. Bardin T., Keenan R.T., Khanna P.P., et al. Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR2 study) // *Ann. Rheum. Dis.* — 2017. — Vol. 76, № 5. — P. 811-820.
103. Saag K.G., Fitz-Patrick D., Kopicko J., et al. Lesinurad combined with allopurinol: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with an inadequate response to standard-of-care allopurinol (a US-based study) // *Arthritis Rheumatol.* — 2017. — Vol. 69, № 1. — P. 203-212.
104. Richette P., Briere C., Hoenen-Clavert V., et al. Rasburicase for tophaceous gout not treatable with allopurinol: an exploratory study // *J. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 34, № 10. — P. 2093-2098.
105. Sundy J.S., Baraf H.S., Yood R.A., et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials // *JAMA.* — 2011. — Vol. 306, № 7. — P. 711-720.
106. Sundy J.S., Becker M.A., Baraf H.S. et al. Reduction of plasma urate levels follow-up, treatment with multiple doses of pegloticase in patients with treatment failure gout: results of a phase II randomized study // *Arthritis Rheum.* — 2008. — Vol. 58. — P. 2882-2891.
107. Lipsky P.E., Calabrese L.H., Kavanaugh A., et al. Pegloticase immunogenicity: the relationship between efficacy and antibody development in patients treated for refractory chronic gout // *Arthritis Res. Ther.* — 2014. — Vol. 16. — P. 60.

Надійшла до редакції 15.01.2019 р.

## GOUT: AN OLD FRIEND IN THE FRAMEWORK OF CURRENT RECOMMENDATIONS

I.Yu. Golovach, Ye.D. Yehudina

### Abstract

Gout is a systemic disease that results from the deposition of monosodium urate crystals (MSU) in tissues as a result of uric acid metabolic disorders. It is the most well understood and described type of arthritis. New insights into the pathophysiology of hyperuricemia and gouty arthritis provide new opportunities in the development of diagnostic and therapeutic strategies. The role of genetic predisposition is becoming more evident. The clinical picture of gout is divided into asymptomatic hyperuricemia, acute gouty arthritis, intercritical period, and chronic tophaceous gout. Diagnosis is based on laboratory and radiological features. The gold standard of diagnosis is identification of characteristic MSU crystals in the synovial fluid using polarized light microscopy. Imaging modalities include conventional radiography, ultrasonography, computerized tomography, magnetic resonance imaging, nuclear scintigraphy, and positron emission tomography. Management of gout includes management of flares, chronic gout and prevention of flares, as well as management of comorbidities. Newer drugs in the pharmacological armamentarium are proving successful and supplement older ones. Other important points in its management include patient education, diet and life style changes, as well as cessation of hyperuricemic drugs.

**Keywords:** gout, hyperuricemia, pathogenesis, gouty arthritis, uric acid, diagnosis, treatment, urate-lowering therapy, febuxostat.