

Міністерство охорони здоров'я України
Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика
ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології,
клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска»
Національної академії медичних наук України»
Всеукраїнська асоціація ревматологів України

ПОДАГРА

Монографія

Київ 2022

АВТОРСЬКИЙ СКЛАД

КОВАЛЕНКО Володимир Миколайович	академік Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, президент Всеукраїнської асоціації ревматологів України, м. Київ
ГОЛОВАЧ Ірина Юрївна	доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України, керівник центру ревматології Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ
КУШНІРЕНКО Стелла Вікторівна	доктор медичних наук, професор кафедри нефрології і нирково-замісної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
РЕКАЛОВ Дмитро Геннадійович	доктор медичних наук, професор кафедри внутрішніх хвороб № 3 Запорізького державного медичного університету МОЗ України, керівник «Клініки сучасної ревматології Запоріжжя», м. Запоріжжя
СМІЯН Світлана Іванівна	доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль

Рецензенти: О.Б. Яременко — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;

Р.І. Яцишин — доктор медичних наук, професор, професор кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету.

Анонімне рецензування: ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України.

Подрага. Монографія / Коваленко В.М., Головач І.Ю., Кушніренко С.В., Рекалов Д.Г., Сміян С.І. Київ, Моріон, 2022. 72 с.

Друкується за рішенням Вченої ради Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол від 21.09.2022 р. № 6).

Монографія присвячена одній з актуальних проблем ревматології — подагрі. Метою видання є підтримка фахівців охорони здоров'я у прийнятті раціонального рішення стосовно ведення пацієнтів із цим захворюванням. Монографія містить систематизовані положення щодо надання медичної допомоги хворим на подагру, розроблені з використанням методології доказової медицини. Детально висвітлено питання патогенезу та діагностики захворювання. Описано сучасні підходи до лікування пацієнтів з подагрою, критерії ефективності терапії. Включено рекомендації міжнародних товариств з менеджменту подагри, алгоритм дій у разі виявлення гіперурикемії та запропоновано основоположні принципи призначення уратнижувальної терапії. Монографія рекомендована для широкого кола фахівців: ревматологів, терапевтів, сімейних лікарів, наукових співробітників, викладачів вищих медичних навчальних закладів та закладів післядипломної освіти лікарів.

ISBN 978-617-7138-17-3 С-007296

© Авторське право належить авторському складу.

Жодна частина цього тексту, ілюстрацій, таблиць не може бути відтворена, скопійована, перекладена або збережена у будь-який спосіб без дозволу правовласників.

ЗМІСТ

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ	4
1. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ	6
1.1. Епідеміологія подагри	6
1.2. Патогенез подагри	7
1.3. Генетика подагри	10
1.4. Класифікація подагри	13
1.5. Кодування за Міжнародною класифікацією хвороб	14
2. ДІАГНОСТИКА	16
2.1. Скарги і анамнез	16
2.2. Фізикальне обстеження	25
2.3. Лабораторна діагностика	27
2.4. Інструментальна діагностика	28
2.4.1. Ультразвукове дослідження	28
2.4.2. Рентгенологічне обстеження	30
2.4.3. Візуалізація за допомогою комп'ютерної томографії	31
2.4.4. Значення двоенергетичної комп'ютерної томографії	31
2.4.5. Магнітно-резонансна томографія у діагностиці подагри	32
3. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ПОДАГРОЮ	33
3.1. Дієта та активність	33
3.2. Медикаментозне лікування	36
3.3. Огляд сучасних рекомендацій з лікування подагри	37
3.4. Критерії ефективності лікування (пріоритетний рейтинг основних компонентів модифікації захворювання при подагрі)	52
4. УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ ПОДАГРІ	53
5. ПРИКЛАДИ ФОРМУЛЮВАННЯ ДІАГНОЗУ	61
6. СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	62
7. ДОДАТКИ	67
Додаток 1. Методологія розробки	67
Додаток 2. Рекомендації міжнародних товариств щодо менеджменту подагри	69
Класифікаційні критерії для подагри ACR/EULAR: 2015	69
Алгоритм дій при виявленні гіперурикемії	70
Запропонований алгоритм призначення уратзнижувальної терапії при гіперурикемії	70

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АГ	Артеріальна гіпертензія
АФРТ	Аденозинфосфорибозилтрансфераза
ГК	Глюкокортикоїди
ГГФТ	Гіпоксантин-гуанін фосфорибозилтрансфераза
ДЕКТ	Двоенергетична комп'ютерна томографія
ІАПФ	Інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту
ІЛ	Інтерлейкін
ІМ	Інфаркт міокарда
ІСС	Інфекція сечовивідної системи
ІХС	Ішемічна хвороба серця
КТ	Комп'ютерна томографія
КХСПОЗ	Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я
МРТ	Магнітно-резонансна томографія
МУН	Моноурат натрію
НПЗП	Нестероїдний протизапальний препарат
ПФС	Плюснефаланговий суглоб
РКД	Рандомізовані контрольовані дослідження
РЕСК	Рівень екскреції сечової кислоти
СКХ	Сечокам'яна хвороба
СК	Сечова кислота
СН	Серцева недостатність
СР	Синовіальна рідина
ССЗ	Серцево-судинні захворювання
СФН	Ступінь функціональної недостатності
УЗД	Ультразвукове дослідження
УЗТ	Уратзнижувальна терапія

ХХН	Хронічна хвороба нирок
ХТІН	Хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит
ЦД	Цукровий діабет
ЦОГ	Циклооксигеназа
ШКТ	Шлунково-кишковий тракт
ШКФ	Швидкість клубочкової фільтрації
АСР	American College of Physicians — Американська колегія лікарів
АСР	American College of Rheumatology — Американська колегія ревматологів
АНС	Allorpurinol hypersensitivity syndrome — синдром гіперчутливості до алопуринолу
ES	Effect size — сила ефекту
EAU	European Association of Urology — Європейська асоціація урологів
EULAR	European League Against Rheumatism — Європейська протиревматична ліга
GWAS	Genome-wide association studies — повногеномний пошук асоціацій
ІА	Інтраартикулярно (внутрішньосуглобово)
ІNOS	Індуцибельна синтаза оксиду азоту
NIСE	National Institute for Health and Care Excellence — Національний інститут охорони здоров'я та досконалості надання медичної допомоги, Великобританія

ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

1.1 ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ПОДАГРИ

Подагра — це запальне захворювання, викликане відкладенням кристалів моноурату натрію (МУН) у суглобах та тканинах. Формування кристалів пов'язане з гіперурикемією, станом з підвищеним рівнем сечової кислоти (СК) >360 мкмоль/л [1]. Однак важливо підкреслити, що у переважній кількості пацієнтів з гіперурикемією немає клінічних ознак подагри [2].

Подагра є однією з найрозповсюджених запальних артропатій у чоловіків, але її виявляють і у жінок, особливо в постменопаузальний період. На жаль, на сьогодні відзначається тенденція до зростання захворюваності на подагру в індустріально розвинених країнах, при цьому поширеність у різних регіонах може коливатися від 1 до 10% дорослого населення. Так, у США в 1 з 25 чоловіків виявляють подагру [3].

В Україні така тенденція також зберігається, отже, кількість хворих поступово збільшується. За даними Міністерства охорони здоров'я України, у 2013 р. поширеність подагри становила 167,6 на 100 тис. населення, у 2017 р. — вже 190,4 на 100 тис. населення [4].

Подагра є тяжким захворюванням, оскільки значно погіршує якість життя, підвищує кардіоваскулярний ризик, призводить до інвалідизації та важкої нефропатії [5].

Депозиція кристалів МУН, відомих як тофуси, може спостерігатися як параартикулярно, так і в будь-яких локалізаціях. Ідентифікація кристалів МУН у синовіальній рідині (СР) під час загострення [6] або аспірація з тофусу дозволяють нескладними методами, але переконливо верифікувати діагноз. Ультразвукові дослідження (УЗД) продемонстрували відкладення кристалів МУН у пацієнтів з асимптоматичною гіперурикемією [7]. Захворювання маніфестує курабельними епізодами запалення суглобів. Можливо запобігти як суглобовому запаленню, так і формуванню тофусів, а в подальшому і нефролітіазу. Важливо, що кристали МУН зникають повільно та повністю зникають при досягненні порогових значень СК [8]. Слід зазначити, що у значної частини пацієнтів з гіперурикемією відмічають метаболічний синдром. Наяв-

ність подагри, пов'язаної з коморбідністю, яка потребує змін у харчуванні, звичках, способі життя, має насторожувати лікаря. Доведено, що подагра відіграє самостійну роль у якості фактора ризику розвитку атеросклеротичної кардіоваскулярної хвороби [9].

1.2 ПАТОГЕНЕЗ ПОДАГРИ

Патогенез подагри пов'язаний з ключовими точками: гіперурикемія, формування кристалів МУН та наявна вроджена імунна відповідь [10]. Прогресування через ці контрольні точки керується варіантами генотипу, факторами навколишнього середовища та їх взаємодією. Трансформація гіперурикемії в подагру проходить у чотири етапи (**рис. 1**): асимптомна гіперурикемія без наявних депозитів МУН, асимптомна гіперурикемія з підтвердженими депозитами МУН, кристали МУН з попередніми або наявними симптомами гострого подагричного артриту та хронічна подагра з тофусами [11].

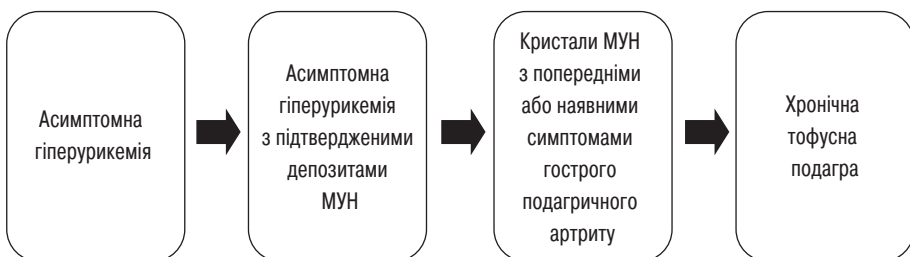


Рис. 1. Стадії розвитку подагри

Гострий напад подагри — це відповідь на зародження і зростання кристалів МУН при гіперурикемії. Враховуючи те, що тільки у 24% пацієнтів без симптомів і з вмістом СК >540 мкмоль/л підтверджують наявність тофусів та той факт, що локалізація депозитів найчастіше спостерігається у I плюснефаланговому суглобі (ПФС), ахілловому та надколінному сухожиллях — зрозуміло, що до кристалізації МУН залучені й інші, урат-незалежні механізми [12]. Загострення подагри є стерильною запальною відповіддю на кристали МУН, яке за відсутності втручання триває 7–10 діб. Хронічна подагра розвивається при персистуючому подагричному артриті та сформованих тофусах. Паралельно з прямим впливом гіперурикемії на формування кристалів МУН продукція інтерлейкіну (ІЛ)-1 β може бути потенційована розчинним уратом у механізми епігенетичного репрограмування мо-

ноцитів [13]. Саме ці дані наводять на думку щодо ролі гіперурикемії в потенціюванні хронічного подагричного запалення.

СК — це фінальний метаболіт пуринового метаболізму в людини. Пурини є гетероциклічними ароматичними органічними сполуками, що складаються з піримідинового кільця, вплавленого в імідазольне кільце. СК є слабкою кислотою з рКа 5,75. За фізіологічного рН 7,4 в екстрацелюлярному компартменті 98% СК — це іонізовані форми уратів. У зв'язку з високою концентрацією натрію в екстрацелюлярному компартменті урати широко представлені як МУН з низькою розчинністю, приблизно 380 мкмоль/л [2]. Таким чином, якщо концентрація уратів перевищує цей показник, ризик формування кристалів МУН значно зростає. Рівні СК залежать від балансу між споживанням, синтезом та деградацією пуринів. Споживання пуринів та/або уратів — обмежене та становить приблизно 10% від усього того, що є в організмі. Печінка є головним місцем локалізації синтезу пуринів. Під час деградації пуринів вмикається процес реутилізації, оскільки синтез є доволі складним. Реутилізація пуринів вважається одним з головних джерел нуклеотидів для синтезу ДНК, РНК та кофакторів ферментів. Ферменти, які залучені в зазначені процеси: аденозинфосфорибозилтрансфераза (АФРТ) та гіпоксантин-гуанін фосфорибозилтрансфераза (ГГФТ). На останньому етапі пуринового обміну залучається фермент ксантиноксидаза, що каталізує оксидацію гіпоксантину в ксантин та ксантину в СК.

Початковий етап синтезу СК — рибозо-5-фосфат, пентоза, яка трансформується у фосфорибозил пірофосфат (ФРПФ) та потім у фосфорибозиламін з подальшим перетворенням на інозинмонофосфат (ІМФ). Із цих компаундів відокремлюються аденозинмонофосфат (АМФ) та гуанозинмонофосфат (ГМФ), пуринові нуклеотиди, які є корисними для синтезу ДНК та РНК. ІМФ деградує до гіпоксантину та ксантину, та, нарешті, СК за допомогою ксантиноксидази (**рис. 2**).

Підвищений рівень СК може бути пов'язаний з надмірною деградацією пуринів — ендогенною, наприклад, від пухлин та при гематологічному захворюванні (лейкемія, лімфома, особливо під час лікування), у хворих на псоріаз, або екзогенною (підвищене вживання їжі та напоїв) [6, 14].

За даними досліджень, приблизно дві третини СК екскретується нирками, значна частина реабсорбується в каналцях [15].

Урати погано розчинюються, отже, потребують трансмембранного транспортування. На сьогодні ідентифіковано: URAT (урат-транспортер), GLUT (глюкоза-транспортер), два представники органічних аніон-транспортерів (OAT1, OAT3), пов'язаних з тубулярною секрецією уратів та головним протеїном, відповідальним за тубулярну реабсорбцію уратів [16].

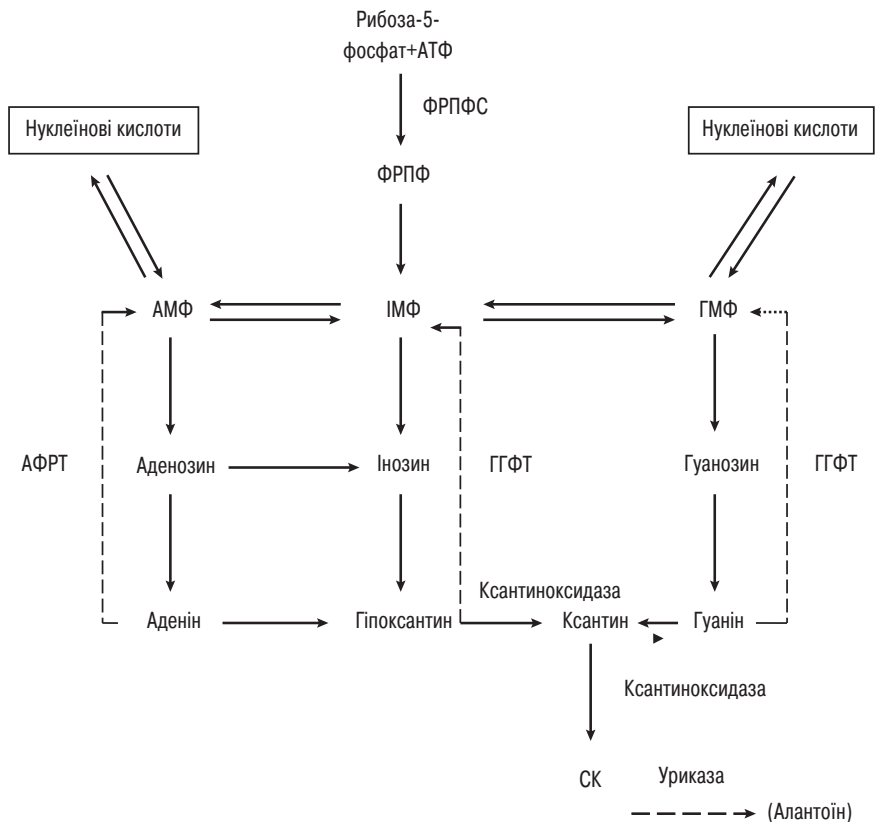


Рис. 2. Етапи синтезу СК (пояснення в тексті)

Незважаючи на недостатність даних щодо впливу рівня екскреції сечової кислоти (РЕСК) кишечником на вміст СК, вважається, що на цей шлях припадає до третини добової екскреції. Зниження інтестинальної екскреції СК може викликати розвиток гіперурикемії [17]. Але зниження РЕСК не завжди призводить до гіперурикемії. Так, у хворих на подагру чоловіків Маорі (Полінезія) РЕСК нижчий, ніж у європейців, за нормальних показників СК у крові. А от у жінок Маорі з нормоурикемією РЕСК вищий, ніж у чоловіків [18].

Зниження екскреції уратів спричиняє підвищення рівня СК, асоційованого з метаболічним синдромом [8], есенціальною артеріальною гіпертензією (АГ) [19], свинцевою подагрою [20]. Деякі ліки, наприклад, циклоспорин, низькодозова ацетилсаліцилова кислота, діуретики за рахунок зниження екскреції уратів можуть спричиняти розвиток гіперурикемії.

1.3 ГЕНЕТИКА ПОДАГРИ

Нові відкриття щодо генетичної основи гіперурикемії та подагри, взаємодії ген — середовище та фармакогенетики уратзнижувальної терапії (УЗТ) збільшили можливості використання підходів персоналізованої медицини у клінічній практиці. У сучасній терапії генетичне тестування є відносно дорогим і проводиться лише у разі, якщо існує гостра клінічна потреба в діагностиці або фармакогеноміці. Однак зараз вартість відтворення всієї послідовності геному для окремої особи становить менше 1000 дол. США і знижується. Тому майбутні підходи до охорони здоров'я можуть включати наявність електронної послідовності всього геному задля того, щоб генетичний результат був доступний миттєво [21].

На рівень уратів у сироватці крові та ризик розвитку подагри впливає поєднання спадкових генетичних варіантів та середовища. Спадковість визначається як відсоток відхилення у фенотипі, що пояснюється спадковими генетичними варіантами, які можна оцінити, вивчивши фенотипічні кореляції між спорідненими особами, як правило, близнюками. У таких дослідженнях оцінювали спадковість уратопатій на рівні 45–73% [22–24]. Для того, щоб охарактеризувати генетичну основу подагри, було використано повногеномний пошук асоціацій (genome-wide association studies — GWAS). GWAS систематично оцінює геном на предмет поширених (поширеність >1%) успадкованих генетичних варіантів, які беруть участь в етіології захворювання. Ці варіанти, як правило, мають слабкий ефект, причому більшість проявляє свою дію шляхом регулювання експресії генів, стабільності транскрипту та обробки транскриптів [25].

При подагрі найвагоміші результати були отримані з досліджень з результатами щодо вмісту уратів у сироватці крові. Найбільший GWAS у Європі охопив 110 000 осіб і виявив 28 асоційованих з уратами локусів [26], про 10 з яких раніше повідомлялося в менших GWAS [27–32]. У цих локусах переважають гени, що кодують транспортери сечової кислоти в нирках та кишечнику (*SLC2A9/GLUT9*, *ABCG2*, *SLC22A11/OAT4*, *SLC22A12/URAT1*, *SLC17A1/NPT1* та допоміжна молекула PDZK1). Статистично переконливі статеві ефекти виявляють у ло-

кусах найсильнішого впливу, при цьому *SLC2A9* має більш сильний ефект у жінок, а *ABCG2* — у чоловіків [28]. Ефекти 28 однонуклеотидних поліморфізмів (Single nucleotide polymorphism — SNP) були подібними для багатьох груп предків (європейського, афро-американського, індійського, японського походження) [26]. GWAS приблизно 33 000 осіб у східноазійській популяції ідентифікував чотири локуси (*SLC2A9*, *ABCG2*, *SLC22A12* та *MAF*) [33], усі вони перекриваються локусами, визначеними в європейців. Значно менші GWAS було проведено в наборах афро-американських зразків [34, 35], при цьому *SLC2A9* був ідентифікований в обох. GWAS у мікронезійській популяції Косрае виявив значну загальногеномну асоціацію з рівнем уратів у сироватці крові лише у *SLC22A12* [36], а дуже невеликий GWAS у мексиканських американців виявив лише *SLC2A9* [37]. Крім мікронезійського дослідження, ці GWAS підкреслюють відносну важливість *SLC2A9* у генетичному контролі уратів у групах предків.

Хоча відомо, що генетичні та екологічні фактори спричиняють гіперурикемію та подагру, повідомляється, що ці захворювання характеризуються більш сильними генетичними факторами, ніж багато інших поширених хвороб [38].

Популяційна варіабельність у фенотипах хвороби асоційована з вродженими генетичними варіаціями, впливом зовнішнього середовища та їх взаємодією. Спадковість визначається як пропорція варіантів фенотипу, що є обумовленими вродженими генетичними складовими у визначеній популяції у визначеному середовищі.

Наразі низка генів, пов'язаних із рівнем СК, була ідентифікована за допомогою досліджень асоціації загального геному (GWAS), таких як гени-переносники уратів *ABCG2* (також відомі як *BCRP*) та *SLC2A9* (також відомі як *GLUT9*) [27].

За даними GWAS серед європейського та азійського населення, включаючи мешканців Японії, існують генетичні відмінності між європейськими та азійськими популяціями, хоча у них є багато спільних асоційованих генів, таких як *ABCG2*, *SLC2A9* та *SLC22A12* — визнаних та відомих репрезентативних транспортерів уратів [39].

Так, у нещодавньому дослідженні, проведеному на Тайвані, з використанням записів медичного страхування було продемонстровано, що спадковий компонент для зазначеної популяції подагри становив 35% для чоловіків та 17% для жінок [3]. У дослідженні в США серед 512 пар близнюків не визначено значущої спадковості подагри, на противагу гіперурикемії [23]. Таким чином, існує чіткий спадковий компонент рівня сироваткового урату, навіть якщо оцінки спадковос-

ті при подагрі дуже невизначені, особливо під час розгляду можливого генетичного контролю формування кристалів МУН та вродженої імунної відповіді.

У найбільшому відомому дослідженні на сьогодні (дані щодо >140 000 мешканців ЄС) було виявлено 28 значущих локусів загального геному в поєднанні з концентраціями уратів у сироватці крові (18 нових локусів у або поблизу *TRIM46*, *INHBB*, *SFMBT1*, *TMEM171*, *VEGFA*, *BAZ1B*, *PRKAG2*, *STC1*, *HNF4G*, *A1CF*, *ATXN2*, *UBE2Q2*, *IGF1R*, *NFAT5*, *MAF*, *HLF*, *ACVR1B-ACVRL1* та *B3GNT4*). Асоціації для багатьох локусів мали однакову величину в осіб неєвропейського походження. Велике дослідження асоціації загального геному було проведено А. Kottgen та співавторами [26] у 2013 р. Авторами продемонстровано 18 нових локусів з незначним впливом на рівень уратів у порівнянні з попередніми даними. Зазначені нові 18 локусів можуть зумовлювати 1,8% варіацій концентрації уратів у порівнянні з 5,2%, обумовлених попередньо встановленими 10 локусами.

Виявлення генетичних варіацій, які передбачають відсутність відповіді на алопуринол та урикозурики, дає можливість генетичного тестування для персоналізації вибору УЗТ. *ABCG2* — єдиний на сьогодні ген, пов'язаний з відсутністю відповіді на алопуринол, найбільш широко використовуваний уратзнижувальний агент. У 2015 р. GWAS виявив асоціацію між алелем *ABCG2 141 K* та поганою реакцією на алопуринол, що визначається зміною рівня уратів у сироватці крові [40]. Ця асоціація була відтворена в наступному дослідженні з чітким визначенням поганої реакції, а саме: рівень уратів у сироватці крові $\geq 0,36$ мкмоль/л, незважаючи на дозу алопуринолу >300 мг на добу, при цьому прихильність підтверджувалася рівнями оксипуринолу в плазмі крові [41].

Фебуксостат — це препарат УЗТ, який також діє шляхом інгібування ксантиноксидази. Фебуксостат метаболізується в печінці шляхом кон'югації за допомогою ферментів глюкуронозилтрансферази уридиндифосфату та окислення за допомогою ферментів цитохрому Р450 (СYP), включаючи СYP 1A2, СYP 2C8 та СYP 2C9. На сьогодні немає генетичних досліджень, що визначали б реакцію на фебуксостат. Фебуксостат був ідентифікований як інгібітор *ABCG2* [42]. Залишається з'ясувати, чи це має вплив на зниження уратів та вплив *SNP ABCG2* на ефективність зниження рівня уратів під дією фебуксостату.

Визначення HLA-B*5801 як основного чинника ризику синдрому гіперчутливості до алопуринолу (Allopurinol hypersensitivity syndrome —

AHS) стало значним прогресом у безпечному призначенні цього препарату. Цей тест наразі впроваджений у клінічну практику серед груп ризику, і проведення такого скринінгу сприяло зниженню поширеності цього небезпечного для життя ускладнення [43].

У європейців HLA-B*5801 є суттєвим фактором ризику розвитку AHS, але не є достатнім або необхідним для пояснення виникнення захворювання, на відміну від китайців Хань та інших азійських груп населення [44]. GWAS серед осіб з випадками AHS в європейській популяції визначив шість гаплотипів SNP (CACGAC), які були значною мірою асоційовані з AHS (відношення ризиків 7, 77) [45].

Генетичне тестування також може впливати на вибір протизапальних препаратів для лікування пацієнтів з нападами подагри. CYP 2C9 також метаболізує багато нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), включаючи цефекоксиб, диклофенак, ібупрофен, напроксен та піроксикам. У дослідженні за участю пацієнтів, які часто застосовують НПЗП, ендоскопічно визначені гастродуоденальні кровотечі, пов'язані з прийомом цих лікарських засобів, були більш поширеними в осіб з «поганими» алелями метаболізму [46].

Стрімкий прогрес у галузі технологій та генетичні відкриття, специфічні для хвороби, мають потенціал для того, щоб персоналізована медицина стала реальністю в багатьох аспектах лікування пацієнтів з подагрою, включаючи оцінку ризику прогресування захворювання, індивідуальні поради щодо способу життя, вибір та дозування УЗТ та запобігання серйозним побічним ефектам ліків.

1.4 КЛАСИФІКАЦІЯ ПОДАГРИ

1) Клінічні стадії:

- a) *гострий подагричний артрит;*
- b) *інтервальна подагра;*
- c) *хронічний подагричний артрит:*
 - *загострення;*
 - *ремісія;*
- d) *хронічний тофусний артрит.*

2) Рентгенологічні стадії ураження суглобів:

I— великі кісти (тофуси) в субхондральній кістці та більш глибоких шарах, іноді ущільнення м'яких тканин;

II— великі кісти поблизу суглоба та дрібні ерозії суглобових поверхонь, постійне ущільнення навколосуглобових м'яких тканин, іноді з кальцифікатами;

III— великі ерозії не менше ніж на $\frac{1}{3}$ суглобової поверхні, остеоліз епіфізу, значне ущільнення м'яких тканин з кальцієвими депозитами.

3) Ступінь функціональної недостатності:

0— збережена;

I— збережена професійна здатність;

II— втрачена професійна здатність;

III— втрачена здатність до самообслуговування.

4) Типи нефропатії:

а) уролітіаз;

б) інтерстиційний нефрит;

в) гломерулонефрит;

г) артеріолосклероз.

1.5 КОДУВАННЯ ЗА МІЖНАРОДНОЮ КЛАСИФІКАЦІЄЮ ХВОРОБ

Кодування подагри відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) наведено в **табл. 1**.

Таблиця 1

Кодування за МКХ-10 (Австралійський класифікатор)

Код	Класифікація подагри за МКХ-10	Локалізація уражень кістково-м'язової системи за австралійською модифікацією, 10-ге видання від 1 липня 2017 р.
M10	Подагра	
M10.0	Ідіопатична подагра Подагричний бурсит Первинна подагра Відкладення уратів у серці (I43.8*)	0–9
M10.1	Подагра, спричинена свинцем	0–9
M10.2	Подагра, спричинена лікарськими засобами	0–9
M10.3	Подагра, пов'язана з порушенням функції нирок + ниркова недостатність (N17–N19)	0–9
M10.4	Інша вторинна подагра	0–9
M10.4	Подагра, неуточнена	

Кодування за МКХ 11-го перегляду

FA25 Подагра

FA25.0 Первинна подагра

FA25.1 Вторинна подагра

FA25.10 Подагра, спричинена свинцем

FA25.11 Подагра, спричинена лікарськими засобами

FA25.12 Подагра, спричинена дефектом ферментів або іншими спадковими порушеннями

FA25.1Y Інша вторинна подагра

FA25.1Z Подагра вторинна неуточнена

FA25.2 Подагра без уточнення, вторинна чи первинна

FA25.20 Тофусна подагра

FA25.2Y Інша специфічна подагра без уточнення, вторинна чи первинна

FA25.2Z Подагра, неуточнена

У грудні 2019 р. Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства затвердило НК 025:2019 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я» (КХСПОЗ). Класифікатор розроблено для уніфікації кодування хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я в первинній медичній документації та даних Електронної системи охорони здоров'я. КХСПОЗ використовується при створенні та впровадженні в Україні системи фінансування закладів охорони здоров'я, що надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу. КХСПОЗ гармонізований з Міжнародним статистичним класифікатором хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я 10-го перегляду, Австралійська модифікація (The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision, Australian Modification, ICD-10-AM), розробленим Австралійським консорціумом з розробки класифікацій (Australian Consortium for Classification Development — ACCD).

В останні кілька років переглянуто рекомендації з діагностики та лікування пацієнтів з подагрою Європейською протиревматичною лігою (European League Against Rheumatism — EULAR, 2016) [47], Американською колегією лікарів (American College of Physicians — ACP, 2016) [48], представлено нові класифікаційні критерії подагри Американської колегії ревматологів (American College of Rheumatology — ACR)/EULAR, 2015) [49].

2.1 СКАРГИ І АНАМНЕЗ

Для правильного встановлення діагнозу подагри й подагричного артриту потрібно зібрати анамнез з деталізацією характеру перебігу артритів, локалізації ураження; провести ретельне об'єктивне обстеження для виявлення утворень, за яких можна запідозрити тофуси; провести лабораторне обстеження для визначення сироваткового рівня СК; використовувати доступні методи візуалізації для підтвердження діагнозу. Класифікаційні критерії подагри відповідно до рекомендацій ACR/EULAR 2015 р. представлено в **табл. 2**.

Таблиця 2

Класифікаційні критерії подагри ACR/EULAR, 2015

Критерії	Категорії	Бали
Крок 1. Критерій включення (критерії, наведені нижче, застосовуються тільки до тих пацієнтів, у яких наявний вказаний критерій)	Наявність щонайменше одного епізоду набрякlosti, болю чи підвищеної чутливості в периферичному суглобі	
Крок 2. Достовірний критерій (за його наявності можна класифікувати стан як подагру без використання нижченаведених критеріїв)	Виявлення кристалів МУН в ураженому суглобі чи сумці (наприклад у СР) або тофусі	
Крок 3. Критерії (мають використовуватися, якщо достовірний критерій не виявлено)		

Критерії	Категорії	Бали
Клінічні		
Епізоди типових симптомів із залученням суглоба/сумки ¹	Гомілковостопний суглоб або суглоби середньої частини стопи (моно- чи олігоартрит без залучення І ПФС)	1
	Залучення І ПФС (моно- чи олігоартрит)	2
Особливості симптомів нападу, що стався коли-небудь в анамнезі: <ul style="list-style-type: none"> • еритема над ураженим суглобом (повідомлено пацієнтом чи спостерігається лікарем); • неможливість терпіти доторкання й тиск на уражений суглоб; • значні труднощі при ходьбі або нездатність використовувати уражений суглоб 	Наявність одного критерію	1
	Наявність двох критеріїв	2
	Наявність трьох критеріїв	3
Часова характеристика нападу, що стався коли-небудь в анамнезі		
Наявність коли-небудь ≥ 2 ознак, незалежно від протизапальної терапії: <ul style="list-style-type: none"> • розвиток болю максимальної вираженості впродовж <24 год; • розршення симптомів упродовж ≤ 14 днів; • повна регресія симптомів (до вихідного рівня) між епізодами 	Один типовий напад	1
	Типові напади, що повторюються	2
Клінічні ознаки тофусу		
Зовнішній вигляд: крейдоподібний підшкірний вузол під прозорою шкірою, часто з прилеглою ділянкою васкуляризації, з типовою локалізацією: суглоби, вуха, bursa ліктьового суглоба, подушки пальців, сухожилля (наприклад ахіллові)	Представлені	4
Лабораторні методи		
Сироватковий рівень СК: визначення уриказним методом		
В ідеалі аналіз має бути виконано в період, коли пацієнт не отримувал УЗТ і після періоду >4 тиж від початку епізоду (тобто в період між нападами); якщо можливо, аналіз потрібно перездати з дотриманням цих умов. Має бути обраний найвищий показник незалежно від часу проведення дослідження ²	<4 мг/дл (240 мкмоль/л)	-4
	6 — <8 мг/дл (360 —	2
	<480 мкмоль/л)	3
	8 — <10 мг/дл (480 —	4
	<600 мкмоль/л) ≥ 10 мг/дл (≥ 600 мкмоль/л)	
Аналіз СР, отриманої з коли-небудь ураженого суглоба або сумки (має бути проведений навченим фахівцем) ³	Кристали МУН не виявлено	-2

Критерії	Категорії	Бали
<i>Методи візуалізації¹</i>		
Візуальні ознаки депозитів уратів в коли-небудь ураженому суглобі або бурсі: УЗ ознака «подвійного контуру» ⁵ або демонстрація уратних депозитів за допомогою двоенергетичної комп'ютерної томографії (ДЕКТ) ⁶	Представлені (будь-яким способом)	4
Візуальні ознаки зумовленого подагрою пошкодження суглоба за даними звичайної рентгенографії кистей або стоп: демонстрація щонайменше 1 ерозії ⁷	Представлені	4

Примітки:

¹Епізоди наявних раніше симптомів, які включають припухлість, біль, болючість при пальпації в периферичному суглобі або бурсі.

²Якщо сироватковий рівень СК <4 мг/дл (240 мкмоль/л), слід відняти 4 бали; якщо сироватковий рівень СК в межах 4–6 мг/дл (240 — <360 мкмоль/л), вважати цей пункт як 0 балів.

³Якщо під час проведеної навченим фахівцем поляризаційної мікроскопії СР, отриманої з коли-небудь ураженого суглоба, не виявлено кристалів МУН, слід відняти 2 бали. Якщо СР не була оцінена, вважати цей пункт як 0 балів.

⁴Якщо методи недоступні, вважати цей пункт як 0 балів.

⁵Гіперехогенна переривчаста смужка по поверхні гіалінового хряща, яка не залежить від кута огляду (примітка: хібнопозитивна ознака подвійного контуру може з'являтися на поверхні хряща, але має зникнути при зміні кута огляду).

⁶Наявність уратів відповідних кольорів кодування за даними комп'ютерного аналізу зображень, отриманих за допомогою ДЕКТ, в ділянці суглобів або периартикулярно.

⁷Ерозія визначена як кортикальний дефект зі склеротичною облямівкою та нависаючими краями, виключаючи дистальні міжфалангові суглоби й ознаку «крила чайки».

Представлені класифікаційні критерії допускають «точкове» та послідовне їх застосування, зокрема, їх слід використовувати тільки за наявності в анамнезі епізоду артриту. З одного боку, виділення саме клінічних ознак, базових для проведення класифікації (див. крок 1 в **табл. 2**), дозволяє початково відсікти від класифікування пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією. Немає сумнівів, що ці критерії не можуть охопити всіх хворих на подагру, особливо у разі залучення в дебюті хвороби «атипових» суглобів, «стертої» клінічної картини, враховуючи нерідко зайвий суб'єктивізм при оцінці пацієнтами своїх скарг і симптомів, можливість відсутності, особливо при перших візитах, лабораторних даних і т.д. Однак саме такий підхід дозволяє мінімізувати помилку в діагнозі у пацієнтів зі «стереотипною» подагрою і дає можливість переглядати діагноз після отримання нових даних (перш за все лабораторних та інструментальних) [50].

EULAR у 2019 р. опублікувала **рекомендації щодо діагностики подагри** [51]. Запропоновано вісім оновлених рекомендацій. Нові дані щодо візуалізації та встановлення клінічного діагнозу стали доступними після публікації перших рекомендацій EULAR щодо діагностики подагри у 2006 р.

1. Виявлення кристалів МУН у СР або при аспірації вмісту тофусу рекомендується кожній особі з підозрою на подагру, оскільки виявлення кристалів МУН дозволяє остаточно встановити діагноз.

Група спеціалістів погодилася, що «золотий стандарт» для діагностики подагри все ще ґрунтується на виявленні кристалів МУН у СР з використанням мікроскопії в поляризованому світлі чи при аспірації вмісту тофусу, оскільки ці методи діагностики мають 100% специфічність. Кристали МУН можуть бути виявлені у СР як ураженого запаленням суглоба, так і безсимптомних суглобів, особливо І ПФС та суглобів, в яких раніше відмічали запалення. Це означає, що діагноз може бути встановлено навіть під час безсимптомного періоду між нападами подагри. Ця рекомендація також зумовлена відсутністю альтернативно підтвердженого методу діагностики з хорошим профілем безпеки. Визнано, що виявлення кристалів МУН у СР може бути складним завданням, оскільки дослідження СР вимагають навичок та обладнання, які не завжди є в закладах первинної медико-санітарної допомоги або у відділеннях швидкої допомоги.

2. Подагру слід розглядати під час діагностики будь-якого гострого запалення суглобів у дорослого населення. За неможливості проведення дослідження СР клінічний діагноз подагри підтверджується такими показовими ознаками: моносуглобове ураження стопи (особливо І ПФС) або гомілковостопного суглоба; наявність подібних нападів гострого артриту в минулому; раптове виникнення дуже сильного болю і набряку в суглобі; гіперемія шкіри; наявність гіперурикемії та серцево-судинних захворювань (ССЗ); чоловіча стать.

У попередніх рекомендаціях EULAR зазначалося, що за відсутності дослідження СР клінічний діагноз подагри може бути обґрунтовано встановлений при типових проявах хвороби, особливо коли у пацієнтів відмічають запалення І ПФС. З цього часу визначалися прогностичні значення типових клінічних ознак подагри й розроблено нові критерії та алгоритми класифікації, засновані винятково на клінічних ознаках та симптомах. Загалом чутливість і специфічність цих алгоритмів становила >80%. Отже, в цю рекомендацію включили найбільш характерні клінічні та лабораторні особливості діагностики подагри, хоча їх специфічність є недостатньо високою, щоб замінити ними виявлення кристалів МУН в СР під час діагностики подагри.

3. *Настійно рекомендується проводити дослідження СР та виявлення кристалів МУН у будь-якого пацієнта з нерозпізнаним запаленням у суглобі.*

Підвищення поширеності подагри робить її найчастішою причиною запалення в суглобах. Оскільки атипові прояви подагри не є рідкістю, а виявлення кристалів МУН дозволяє точно діагностувати цю патологію, група спеціалістів підкреслила необхідність обстеження СР у всіх випадках нерозпізаного запалення суглобів.

4. *Діагноз подагри не слід встановлювати лише на підставі наявності гіперурикемії.*

Епідеміологічні дослідження виявляють залежність між рівнем СК в сироватці крові та захворюваністю на подагру. Наприклад, лише у 22% безсимптомних пацієнтів з рівнем СК у крові >9 мг/дл протягом 5-річного періоду виявлено подагру. Специфічність гіперурикемії в діагностиці подагри коливається в межах 53–61%. Отже, гіперурикемію слід розглядати винятково як сильний фактор ризику розвитку подагри, а не як основний маркер її діагностики. І, навпаки, відсутність гіперурикемії робить діагноз подагри малоймовірним. Результати деяких досліджень свідчать про те, що у $\approx 10\%$ людей рівень СК в крові знаходиться на рівні <6 мг/дл під час нападу подагри. Таким чином, дослідження СК у крові має обмежене діагностичне значення, особливо під час нападу подагри, і його бажано визначати через деякий час після нападу. Водночас у 15–25% людей із безсимптомною гіперурикемією спостерігається безсимптомне відкладення (депонування) кристалів МУН.

5. *Якщо клінічний діагноз подагри не встановлено і виявлення кристалів МУН у СР неможливе, пацієнтів слід обстежити за допомогою методів візуалізації.*

Рекомендовано використовувати звичайні та/чи вдосконалені методи візуалізації, щоб допомогти лікарям діагностувати подагру в пацієнтів з атиповими клінічними ознаками або за неможливістю дослідження СР на вміст МУН. Починаючи з останніх рекомендацій EULAR, досягнуто значних успіхів у візуалізації подагри, особливо за допомогою УЗД, ДЕКТ, звичайної комп'ютерної томографії (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ). Усі ці методи дослідження здатні виявляти відкладення МУН, тофусів та ерозію кісток, але все ще не існує визначеності щодо найкращого методу візуалізації в діагностиці подагри. Група спеціалістів погодилася з тим, що хоча всі вони мають свої сильні та слабкі сторони, *загалом УЗД потенційно є найкращим методом діагнос-*

тики подагри. ДЕКТ — перспективний метод, що має перевагу в диференціації відкладень кристалів МУН від сполучних тканин і мінеральних відкладень, що містять кальцій, і також допомагає кількісно оцінити відкладення кристалів МУН у суглобах та навколо них. Слід зазначити, що значна частина спостережень з використанням ДЕКТ включала дослідження пацієнтів на пізніх стадіях захворювання, тобто осіб з наявністю тофусів та/чи ерозій у суглобах при хронічному подагричному артриті.

6. Звичайна рентгенографія призначається для виявлення відкладень кристалів МУН, але має обмежене значення в діагностиці нападу подагри. УЗД може бути кориснішим у встановленні діагнозу у пацієнтів з підозрою на напад подагри чи хронічний подагричний артрит шляхом виявлення тофусів або «подвійного контуру» на поверхні суглобового хряща, що не виявляють при клінічному обстеженні.

До типових рентгенографічних ознак, що розвиваються протягом кількох років, належать ерозії суглобової поверхні кісток із краями, що нависають, та склеротичною облямівкою; розростання кісткової тканини по краях суглобових поверхонь; звуження суглобової щілини, яке виникає на пізніх стадіях захворювання; утворення тофусів. УЗД становить значний інтерес для діагностики подагри у зв'язку з низькою вартістю, широкою доступністю та відсутністю радіаційного опромінення. Наявність гіперехогенних вогнищ за рахунок кристалів МУН у суглобовій щілині, що мають картину «снігової бурі», та наявність тофусів у вигляді гіперехогенних структур у межах суглоба чи вздовж сухожилля підтверджують наявність відкладень кристалів МУН при проведенні УЗД. Ці особливості мають високу специфічність (84%), а наявність ознаки «подвійного контуру» та виявлення тофусів при проведенні УЗД корисніші для діагностики подагричного артриту, ніж візуалізація «снігової бурі». Загалом чутливість УЗ-ознак є нижчою на ранніх стадіях захворювання. УЗ-ознака «подвійного контуру», виявлення відкладень кристалів МУН за допомогою ДЕКТ та отримання зображень, що підтверджують пошкодження суглобів при подагрі, за допомогою рентгенографії тепер включені до класифікаційних критеріїв подагри ACR/EULAR 2015.

7. Фактори ризику розвитку хронічної гіперурикемії слід шукати у кожного пацієнта з подагрою, зокрема: при прийомі деяких ліків (у тому числі діуретиків, ацетилсаліцилової кислоти в низьких дозах, циклоспорину і такролімусу); у пацієнтів

із хронічною хворобою нирок; з надмірною масою тіла, з надмірним споживанням алкоголю (особливо пива), недієтичних газованих напоїв, м'яса та морепродуктів.

Група спеціалістів підкреслює, що після встановлення діагнозу подагри виявлення специфічних факторів ризику розвитку гіперурикемії є вирішальним, оскільки деякі з них піддаються зміні. Наприклад, існують дані, що поступове зменшення маси тіла у пацієнтів з ожирінням знижує рівень СК в крові та ймовірність виникнення нападу подагри. Проте у зв'язку з високою поширеністю супутніх ССЗ у хворих на подагру впровадження модифікації способу життя рекомендується застосовувати для профілактики цих захворювань.

8. Рекомендується систематична оцінка щодо наявності супутніх захворювань у пацієнтів з подагрою, включаючи ожиріння, порушення функції нирок, АГ, ішемічну хворобу серця (ІХС), серцеву недостатність (СН), цукровий діабет (ЦД) і дисліпідемію.

Ця рекомендація підкреслює важливість скринінгу та профілактики супутніх захворювань, часто пов'язаних із подагрою. Визначення деяких із цих супутніх захворювань, зокрема хронічної хвороби нирок (ХХН) та ССЗ, є надзвичайно важливим, оскільки має значення під час вибору тактики лікування (табл. 3).

Таблиця 3

Вісім остаточних рекомендацій щодо діагностики подагри

	Рекомендації	Рівень доказовості	Клас рекомендації
1	Виявлення кристалів МУН у СР або вмісті тофусу рекомендується кожній людині з підозрою на подагру, оскільки наявність кристалів МУН дозволяє остаточно встановити діагноз	2 b	B
2	Варіант подагри слід розглядати під час діагностики будь-якого гострого запалення суглобів у дорослого населення. У разі неможливості проведення дослідження СР клінічний діагноз подагри підтверджується такими ознаками: моносуглобове ураження стопи (особливо І ПФС) чи гомілковостопного суглоба; наявність подібних нападів гострого артриту в минулому; швидке виникнення сильного болю й набряку; еритема; наявність гіперурикемії та ССЗ в осіб чоловічої статі	2 b	B
3	Наполегливо рекомендуються дослідження СР і виявлення кристалів МУН проводити у будь-якого пацієнта з нерозпізнаним запаленням у суглобі	3	C
4	Діагноз подагри не слід встановлювати лише на підставі наявності гіперурикемії	2 a	B

	Рекомендації	Рівень доказовості	Клас рекомендації
5	Якщо клінічний діагноз подагри не визначений і виявлення кристалів МУН у СР неможливе, пацієнтів слід досліджувати за допомогою методів візуалізації	1 b	A
6	Звичайна рентгенографія призначається для виявлення відкладень кристалів МУН, але має обмежене значення в діагностиці нападу подагри. УЗД може бути кориснішим у встановленні діагнозу у пацієнтів з підозрою на напад подагри або хронічний подагричний артрит шляхом виявлення «подвійного контуру» на поверхні суглобового хряща або тофусів, що не виявляються при клінічному обстеженні	1 b	A
7	Фактори ризику розвитку хронічної гіперурикемії слід шукати у кожного пацієнта з подагрою, зокрема в осіб з ХХН; з надмірною масою тіла, при прийомі деяких лікарських засобів (зокрема діуретиків, ацетилсаліцилової кислоти в низьких дозах, циклоспорину і такролімусу); з надмірним споживанням алкоголю (особливо пива), недієтичних газованих напоїв, м'яса та морепродуктів	1 a	A
8	Рекомендується систематична оцінка щодо наявності супутніх захворювань у людей з подагрою, включаючи ожиріння, порушення функції нирок, АГ, ІХС, СН, ЦД і дисліпідемію	1a	A

У оновлених рекомендаціях EULAR виявлення кристалів МУН у СР залишається золотим стандартом діагностики подагри в силу 100% специфічності. Це єдиний абсолютний критерій для встановлення такого діагнозу відповідно до критеріїв класифікації подагри ACR/EULAR. Однак група спеціалістів визнає, що діагностику та лікування більшість пацієнтів із подагрою отримують в умовах первинної медико-санітарної допомоги, а цей метод може мати деякі обмеження, адже дослідження СР вимагає як експертних знань спеціалістів, так і обладнання, яке не завжди є доступним.

Зважаючи на те що більшість випадків гострого подагричного артриту діагностують на первинній ланці медичної допомоги та без аналізу СР суглобів, було розроблено та запропоновано діагностичне правило щодо гострого нападу подагри (**табл. 4**) [52]. Це діагностичне дослідження є першою моделлю клінічного прогнозування для діагностики гострого подагричного артриту на первинній ланці.

За цим діагностичним правилом оцінка 4 або менше виключає подагру майже у 100% пацієнтів. У таких осіб необхідно враховувати можливість таких діагнозів, як ревматоїдний артрит, пірофосфатна артропатія, псоріатичний та реактивний артрити. Показник 4–8 балів — подагра підтверджена у 30% випадків. У таких пацієнтів слід

розглянути можливість проведення аналізу СР з ураженого суглоба на наявність кристалів МУН, якщо це необхідно для подальшого лікування. Показник вище 8 балів — діагноз подагричного нападу достовірний. Представлене діагностичне правило допомагає сімейним лікарям та лікарям первинної ланки медичної допомоги відрізнити пацієнтів з високою та низькою ймовірністю розвитку подагри та обмежити використання аспірації суглобової рідини для тестування на наявність кристалів МУН в осіб з невизначеністю щодо діагнозу.

Таблиця 4

Діагностичне правило гострого подагричного артриту на первинному рівні без аналізу суглобової рідини

Визначений критерій (похідна)	Клінічна оцінка
Чоловіча стать	2,0
Дані про попередні напади	2,0
Початок і розвиток нападу впродовж 1 дня	0,5
Почервоніння суглоба	1,0
Залучення І ПФС	2,5
АГ або ≥ 1 кардіоваскулярне захворювання	1,5
Сироватковий рівень СК $> 5,88$ мг/дл	3,5
Максимальна оцінка	13,0

У 2014 р. опубліковано міжнародні рекомендації з діагностики та лікування пацієнтів з подагрою, розроблені в рамках Міжнародної програми «3Е-ініціативи» (Evidence — докази, Expertise — експертиза, оцінка, Exchange — обмін). У цих рекомендаціях лише 2 пункти — 2 відповіді на актуальні питання клінічної практики, що базуються на даних доказової медицини, уточнюють діагностичну тактику при подагрі [53].

1. У яких випадках діагноз подагри може бути виставлений на підставі клінічної картини, із застосуванням чи без застосування лабораторних тестів або методів візуалізації, і коли є необхідною візуалізація кристалів МУН?

Ідентифікація кристалів має бути виконана для встановлення діагнозу подагри; якщо це неможливо, діагноз може бути підтверджений наявністю класичних клінічних ознак (таких як гострий артрит І ПФС, тофуси, швидка відповідь на колхіцин і/або виявлення типових ознак при томографії). Рівень доказовості — 1b.

2. Чи повинні лікарі поводити обов'язковий скринінг хворих із гіперурикемією і/або діагнозом подагри на наявність супутніх захворювань і факторів ризику розвитку ССЗ?

У пацієнтів з подагрою і/або гіперурикемією має бути визначена ниркова функція й рекомендується проведення оцінки кардіоваскулярного ризику. Рівень доказовості — 1с.

Класифікаційні критерії гострого артриту при подагрі розроблені Американською колегією ревматологів (ACR) і схвалені ВООЗ для використання в практиці [54].

Класифікаційні критерії гострого подагричного артриту

А. Наявність характерних кристалів МУН у СР.

Б. Наявність тофусів, вміст кристалів СК, які підтверджено хімічно або поляризаційною мікроскопією.

В. Наявність не менше ніж 6 з 12 перерахованих нижче ознак:

- 1) більше однієї атаки гострого артриту в анамнезі;
- 2) запалення суглоба сягає максимуму в 1-й день хвороби;
- 3) моноартрит;
- 4) гіперемія шкіри над ураженим суглобом;
- 5) припухання і біль в I ПФС;
- 6) однобічне ураження I ПФС;
- 7) однобічне ураження суглобів стопи;
- 8) підозра на тофуси;
- 9) гіперурикемія;
- 10) асиметричний набряк суглобів;
- 11) субкортикальні кісти без ерозій (рентгенографія);
- 12) негативні результати при посіві СР.

Для точного діагнозу подагри достатньо виявлення кристалів МУН в СР або тофусах (пункти А і Б рекомендацій); у разі неможливості проведення зазначених досліджень діагноз має бути обґрунтований наявністю сукупності клінічних, лабораторних та інструментальних ознак (пункт В рекомендацій).

2.2 ФІЗИКАЛЬНЕ ОБСТЕЖЕННЯ

Рекомендується виявлення факторів ризику розвитку подагри й супутніх хвороб у кожного пацієнта, включаючи ознаки метаболічного синдрому, АГ, СН, ниркову патологію. До найбільш значущих чинників ризику виникнення подагри відносять також прийом деяких лікарських препаратів (діуретиків, циклоспорину А, саліцилатів), ниркову недостатність, зловживання алкого-

лем, надмірне споживання цукровмісних (фруктозовмісних) напоїв і продуктів харчування (продукти, багаті на пурини тваринного походження, — м'ясо, морепродукти).

Клінічна характеристика типового гострого нападу подагричного артриту:

- суглобова атака починається раптово, переважно вночі чи рано вранці;
- характеризується високою інтенсивністю болю. Больовий синдром є настільки вираженим, що найменше доторкання до ділянки запаленого суглоба викликає біль — симптом «простирадла»;
- швидке наростання місцевих симптомів запалення, що сягає максимуму через декілька годин. набряк ділянки суглоба й гіперемія шкіри над ним можуть бути настільки вираженими, що нагадують флегмону;
- повний спонтанний зворотний розвиток симптомів через 3–7–10 днів;
- найчастіше виникнення гострих нападів у нічний час пов'язують зі зниженням температури тіла вночі, що призводить до більш високого ризику кристалізації СК, деяким зневодненням під час сну, периартикулярною дегідратацією, що пов'язана з положенням тіла під час сну, зниженням рівня кортизолу в нічний час [55].

При гострому нападі подагри найчастіше уражається І ПФС (~76%), гомілковостопний (~50%), колінний (~32–35%), суглоби склепіння стопи (~25–30%). У період інтермітуючої подагри гострі напади чергуються зі «світлими» міжнападними періодами, коли клінічні прояви хвороби відсутні. Тривалість таких «світлих проміжків» є різною, залежить від прихильності хворого до дієти, здатності відмовитися від алкоголю і зменшити масу тіла, а також від терапії супутніх захворювань (прийом препаратів, що по-різному впливають на рівень СК). У 60–80% хворих повторний напад розвивається вже протягом першого року. Перебіг кожної наступної кристалічної атаки є тяжчим, міжнападний період коротшає, залучаються нові суглобові групи, захворювання набуває інтермітуючого поліартрикулярного мігруючого характеру [56].

Хронічна тофусна подагра — період структурних пошкоджень суглобів та формування значних депозитів кристалів МУН (тофусів). Уратні депозити зумовлюють постійне низькорівневе запалення в тканинах, підвищення запальних маркерів у СР, тканинах

суглоба і в крові, призводячи в кінцевому підсумку до ерозивно-деструктивного ураження суглобів і формування коморбідності.

При огляді, крім візуальної оцінки наявності артриту (видима оком припухлість і гіперемія), рекомендується окремо оглядати місця можливої локалізації підшкірних тофусів (найчастіше це вушні мушлі, 1-ші пальці стоп, ліктьові суглоби, подушки пальців). Пальпаторно визначаються болючі й запалені суглоби, розміри тофусів (за їх наявності), які частіше локалізовані в місцях, схильних до тиску або тертя; при формуванні в ділянці дрібних суглобів можуть симулювати вузлову форму остеоартрозу. У ділянці вушної мушлі їх виявляють у 12% випадків, частіше у чоловіків. У пацієнтів, які приймають глюкокортикоїди (ГК), формування підшкірних тофусів відбувається швидше. У деяких випадках підшкірні тофуси можуть бути першим клінічним проявом захворювання, але частіше за все відносяться до пізніх симптомів подагри (у середньому формуються через 7–10 років від дебюту подагри) [57, 58]. При фізикальному обстеженні необхідно оцінити функціональний стан суглобів.

2.3 ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Усім пацієнтам з підозрою на подагру рекомендується визначати сироватковий рівень СК. Однак, незважаючи на те що гіперурикемія є найважливішим фактором ризику розвитку подагри, сироватковий рівень СК не є фактором виключення або підтвердження наявності цієї патології: у багатьох людей з гіперурикемією не розвивається подагра, а під час гострого нападу подагричного артриту сироватковий рівень СК може бути нормальним. Правила визначення СК в сироватці крові та трактування показників представлено в класифікаційних критеріях подагри ACR/EULAR, 2015.

Для встановлення точного діагнозу подагри рекомендується виявлення кристалів МУН у СР або у вмісті тофусу методом поляризаційної мікроскопії. Зразки слід перевірити якомога швидше, краще протягом 6 год. Специфічність методу поляризаційної мікроскопії для демонстрації кристалів вкрай висока (близька до 100%), що дозволяє вважати цей метод «золотим стандартом» діагностики подагри. Відсутність кристалів МУН в СР не дозволяє повністю виключити діагноз подагри (чутливість методу становить лише 70%). Для підвищен-

ня достовірності діагнозу подагри рекомендується проведення пошуку кристалів у будь-якій СР, отриманій із запаленого суглоба у хворих з відсутністю точного діагнозу. Рутинний пошук кристалів підвищує ймовірність встановлення правильного діагнозу, враховуючи максимальну чутливість методу поляризаційної мікроскопії. У пацієнтів, у яких відсутній точний діагноз, рекомендується проводити пошук будь-яких кристалів у СР, отриманій із запалених суглобів. При світловій мікроскопії кристали СК мають голкоподібну форму з різними розмірами. Їх можна легко відрізнити від кристалів пірофосфату кальцію (псевдоподагра), які зазвичай мають ромбоподібну форму.

Діагностичну пункцію суглоба рекомендується проводити не тільки в гострий період, але й між нападами (у такому разі бажано проводити пункцію суглоба, запаленого раніше). Ідентифікація кристалів МУН з незапалених суглобів дозволяє діагностувати подагру в період між нападами, хоча ймовірність їх виявлення в цьому випадку є нижчою (біля 40%). За найменшої підозри на септичний характер артриту рекомендується проводити фарбування за Грамом і дослідження культури СР, навіть за умов виявлення кристалів МУН [59–61].

2.4 ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА

Нові вдосконалені методики візуалізації змінили погляди на перебіг хвороби та довели, що будь-яка подагра є тофусною. Для діагностики подагри використовують рентгенологічний, ультразвуковий методи, МРТ та ДЕКТ.

2.4.1 УЛЬТРАЗВУКОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

УЗД суглобів є важливим діагностичним методом у ранній діагностиці подагри, причому навіть на преклінічній стадії захворювання, оскільки у частини пацієнтів з гіперурикемією спостерігаються типові УЗ-ознаки подагри («подвійний контур», симптом «хуртовини» у СР), а гіперехогенні гетерогенні пошкодження, оточені анехогенними краями (тофуси), можуть виявляти раніше, ніж хвороба маніфестує гострим нападом артриту (**рис. 3**).

Подагри властиві наступні УЗ-симптоми:

1) синовіальна рідина: зміна СР від абсолютно неехогенної до сукупності агрегатів змінної ехогенності, агрегати мікрокристалів МУН можуть бути виявлені як гіперехогенні плями або ехо-

позитивні точкові фокуси. Вони, як правило, знаходяться в підвищеному стані в суглобовому просторі, іноді даючи появу «снігової бурі» або «хуртовини» при пальпації суглоба під час дослідження;

2) синовіальна проліферація і гіперваскуляризація: доплерівський режим дозволяє 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;

3) ерозії кісток: визначаються при подагрі як інтра- та/або екстраартикулярна перерваність поверхні кістки у двох перпендикулярних площинах. УЗД має втричі більшу чутливість, ніж рентгенографічне дослідження, у виявленні ерозій;

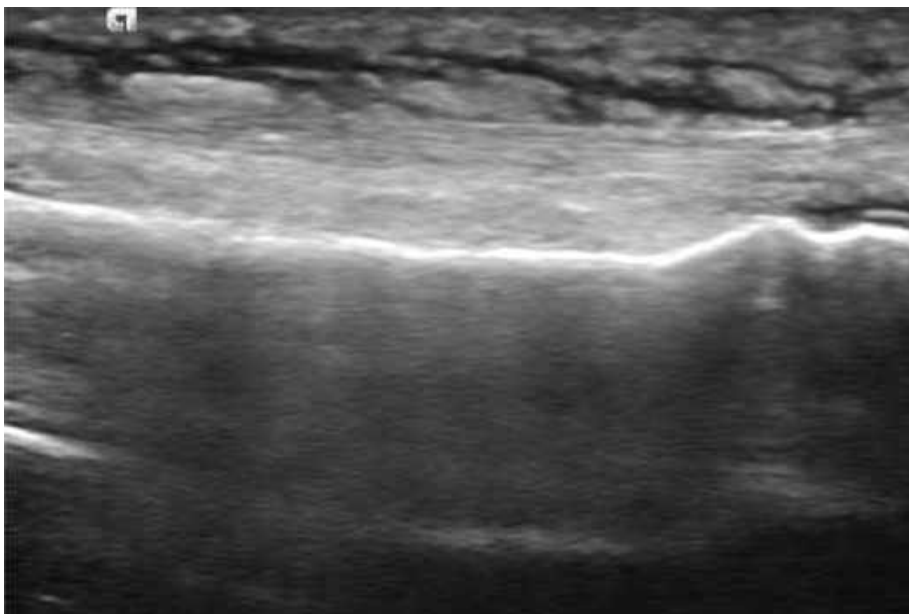


Рис. 3. УЗД І ПФС: хрящ головки плеснової кістки покритий білою лінією кристалів МУН, сконцентрованих на поверхні. Синовіт візуалізується як темний простір (УЗ-зображення, професор Д.Г. Рекалов)

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 кристалів МУН 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 ульт-

тразвукового променя. Повідомлялося також про хибно позитивні результати — псевдопозитивний симптом «подвійного контуру», який може виникати на поверхні хряща, однак має зникати після зміни кута прикладання датчика. Симптом «подвійного контуру» може зникнути при досягненні стійко низьких рівнів СК (нижче ніж 360 мкмоль/л або 6 мг/дл) протягом щонайменше 7 міс;

5) депозити МУН можна виявити у вигляді тофусів чи агрегатів. Тофус — це обмежена, неоднорідна, гіперехогенна та/або гіпоехогенна депозиція, яка генерує акустичну тінь і може бути оточена анехогенним обідком. Агрегати є гетерогенними гіперехогенними вогнищами, які зберігають свій високий ступінь відбивної здатності навіть за нижчого коефіцієнта підсилення або зміни кута інсонації. Тофуси також можуть бути виявлені під час УЗД як «мокрый згусток цукру» («wet sugar clumps») овальної або ж неправильної форми. 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. За допомогою ультразвукової доплерографії також можна розрізнити активні («гарячі») тофуси і неактивні («холодні»), залежно від доплерівського сигналу [56, 62, 63].

2.4.2 РЕНТГЕНОЛОГІЧНЕ ОБСТЕЖЕННЯ

Рентгенологічне дослідження суглобів допомагає в проведенні диференціальної діагностики й може демонструвати типові ознаки хронічної подагри, але не є інформативним у ранній діагностиці подагри. Рентгенологічні зміни, як правило, формуються та виявляються через 7–10 років після дебюту подагри, не завжди спостерігаються навіть у пацієнтів із хронічним артритом і відносяться до пізніх проявів хвороби. При хронічній тофусній подагрі головними рентгенологічними ознаками є: 1) тофуси, артикулярні або периартикулярні щільні вузлики; 2) відкладення кристалів МУН у хрящовій тканині; 3) звуження суглобових щілин; 4) ерозії кісток з навислими краями; оскільки вони є результатом росту тофусів у кістковій тканині, тому зазвичай спостерігаються поблизу тофусів; 5) периартикулярна остеопенія, як правило, відсутня; відзначається проліферація кісткової тканини у вигляді нерівномірних спікул; 6) кальцифіковані кристали МУН можуть пенетрувати кістку в тяжких випадках, їх не слід плутати з кістко-

вими 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». 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 кристали МУН не затримують рентгенівських променів). Виявляючи «пробійник», ми відразу визначаємо стадію хвороби як хронічну тофусну подагру. Загальноприйнято вважати тофуси будь-якої локалізації прямим показанням для початку УЗТ. Симптом «пробійника» у хворих на первинну подагру є пізньою ознакою, що асоціюється з тривалим перебігом хвороби і хронічним артритом [56, 64, 65].

2.4.3 ВИЗУАЛІЗАЦІЯ ЗА ДОПОМОГОЮ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ

КТ характеризується відмінною роздільною здатністю й високою контрастністю, отже, є однією з найкращих методик для оцінки та характеристики кристалічних артропатій. КТ має малу інформативність при гострому нападі подагри, оскільки не дозволяє візуалізувати запалення, синовіт, тендиніт та остейт; утім значення КТ важко переоцінити в діагностиці хронічної подагри. Цей метод здатний краще виявляти ерозії, ніж МРТ або рентгенографія. Ерозії описують як чітко визначені, літичні ураження кісток зі склеротичними навислими краями — симптом «пробійника». Специфічність КТ для оцінки тофусів перевищує специфічність УЗД або МРТ, оскільки КТ здатна більш точно диференціювати тофусні маси, а середній показник за шкалою ослаблення рентгенівського випромінювання (шкала Гаунсфілда) для депозитів кристалів МУН досить стабільний і істотно відрізняється від такого для депозитів кристалів кальцію, причому незалежно від ступеня кальцифікації тофусу [66].

2.4.4 ЗНАЧЕННЯ ДВОЕНЕРГЕТИЧНОЇ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ

ДЕКТ перевершує всі інші доступні методи візуалізації уратних депозитів. Висока роздільна здатність ДЕКТ робить цей швидкий, неінвазивний метод дослідження першорядним у візуалізації кристалів МУН, їх депозицій, змін м'яких тканин і ранніх ерозій. ДЕКТ має високу точність у виявленні кристалів МУН у суглобах, сухожиллях, зв'язках і м'яких тканинах і може бути використана

для виявлення субклінічної подагри з високою специфічністю. Однак ДЕКТ не візуалізує відкладення кристалів на поверхні хряща, незначна щільність тофусів унаслідок нижчих концентрацій кристалів і невеликі їх розміри (менше ніж 2 мм) зумовлюють хибно негативні результати. ДЕКТ не є широко доступною, що обмежує її застосування для клінічних і дослідницьких цілей [67].

2.4.5 МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНА ТОМОГРАФІЯ У ДІАГНОСТИЦІ ПОДАГРИ

МРТ може бути надінформативною при встановленні диференціального діагнозу. При МРТ добре візуалізується запалення, зміни синовіальної оболонки, наявність випоту, ерозії та набряк кісткового мозку. МРТ є хорошим засобом контролю при проведенні УЗТ завдяки можливості оцінювати розміри й 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 у разі наявності великої кількості кальцію, фібрину і кристалів, а гіперінтенсивний сигнал, навпаки, характерний для гідратованих тофусів. МРТ є надзвичайно корисним методом для оцінки наявності подагри в незвичних місцях: ураження хребта, сакроілеальних зчленувань, синдром карпального каналу, параспінальний абсцес або внутрішньочеревні депозити МУН [68].

ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ПОДАГРОЮ

У клінічній практиці надзвичайно важливо розглядати подагру як хронічне захворювання, а не просто варіант позитивного лікування при гострому нападі артриту, як це часто відмічається в рутинних методах надання медичної допомоги. Коли у пацієнта виникає перший напад подагри, будь-які схеми прийому ліків, які могли спричинити напад подагри, мають бути змінені, а також усунути будь-які схильності до захворювання чи звички [69, 70].

3.1 ДІЄТА ТА АКТИВНІСТЬ [71] (ТАБЛ. 5)

Оскільки СК є продуктом розпаду пуринів, їжі з високим їх вмістом слід або уникати, або вживати лише в помірних кількостях.

До продуктів з високим вмістом пуринів належать:

- органічне м'ясо;
- корюшка;
- сардини;
- мідії.

До продуктів з помірно високим вмістом пуринів належать:

- анчоуси;
- форель;
- гребінці;
- баранина;
- телятина;
- печінка;
- бекон;
- лосось;
- нирки;
- індичка.

Пурини містяться в усіх білкових продуктах, але всі джерела пуринів неможливо ліквідувати. У цілому обмеження спожи-

вання пуринів, як правило, знижує рівень СК в сироватці крові не більше ніж на 1 мг/дл, але дієти з дуже низьким їх вмістом не є приємними на смак. Слід зауважити, що дотримання лише дієти досить рідко здатне знизити рівень гіперурикемії настільки, щоб запобігти накопиченню уратів, але такий спосіб життя може допомогти зменшити тригери гострих нападів подагри. Пацієнтам з подагрою слід уникати надмірного вживання спиртних напоїв, особливо пива, оскільки вживання алкоголю підвищує рівень СК і, отже, може спровокувати напади подагри. Дійсно, у тих, хто вживає алкоголь, набагато частіше виникають періодичні напади подагри, навіть при лікуванні алопуринолом. Помірне споживання вина не пов'язане з підвищенням ризику розвитку інцидентної подагри [72], але надлишок алкоголю в будь-якому вигляді у хворих на подагру асоціюється із загостренням.

Пацієнтам слід уникати газованих напоїв та інших напоїв або продуктів, підсолоджених кукурудзяним сиропом з високим вмістом фруктози. Рекомендовано також обмежити вживання натуральних солодких фруктових соків, столового цукру, підсолоджених напоїв та десертів, а також кухонної солі [73]. Пацієнтам, які приймають колхіцин, слід уникати включення в раціон грейпфрута та грейпфрутового соку.

Підтримання високого рівня гідратації (щонайменше 8 склянок рідини на день) може допомогти уникнути нападів подагри. З огляду на асоціацію подагри з атеросклерозом, діагноз подагри є можливістю для клініциста порадити дієту з низьким вмістом холестерину та жировмісних продуктів.

Зменшення маси тіла у пацієнтів з ожирінням може також мати позитивний вплив на зниження гіперурикемії. Однак слід уникати дієт, що викликають кетоз (наприклад голодування). У **табл. 5** наведено міфи та правду щодо дієти при подагрі, які дають відповіді на багато запитань.

Оскільки гострі напади вже достатньо обмежують активність, додаткові обмеження активності не потрібні. Пацієнту слід уникати травм ураженого суглоба; в інших випадках активність і лікувальна фізкультура покращують загальний стан і позитивно впливають на нормалізацію маси тіла.

Міфи та правда про дієту при подагрі

Фактори	Міфи	Правда
Пурини	Усі харчові продукти з високим вмістом пурину визначають рівні СК в сироватці однаковою мірою	Аденін і гіпоксантин вважаються найбільш урикогенними з усіх пуринів у порівнянні з гуаніном і ксантином
Низькопурино-ва дієта	Важливе значення в лікуванні гіперурикемії та подагри	Це не тільки дієта з низьким вмістом пурину, але й лужна дієта, яка значною мірою впливає на рівень СК в сироватці крові у зв'язку з більш швидким і легким усуненням цієї сполуки із сечею
Фактори ризику розвитку подагри	Їжа з високим вмістом пуринів впливає на рівні СК однаковою мірою в усіх пацієнтів	Для пацієнтів з ожирінням і осіб літнього віку дієта з високим вмістом пурину більшою мірою небезпечна щодо виникнення і загострення подагри
Споживання білків	У кожному випадку подагри білок має бути виключеним з раціону, тому що продукти, багаті на білки, містять велику кількість пуринів	Білки виявляють урикозуричні властивості й не мають бути повністю виключені, їх кількість навіть не обмежена в дієті; крім того, молоко і молочні продукти сприяють виведенню СК завдяки їх залужнювальному впливу на системні рідини
Споживання жирів	Якість жирів (особливо тваринних) є основним фактором, що визначає кількість СК, що виробляється	Важливішою є кількість, а не якість жирів у раціоні, оскільки екскреція СК залежить, головним чином, від вмісту кетонівих сполук, які утворюються незалежно від якості жирів. Рекомендована частка жирів у раціоні не має перевищувати 30% загального добового енергетичного споживання
Алкоголь	Якість алкоголю визначає розвиток подагри	Алкоголь підвищує ризик розвитку подагри й має бути виключений з дієти в усіх випадках; однак найбільш потужним фактором, який відповідає за гіперурикемію та розвиток подагри, є споживання великої кількості алкоголю, особливо пива
Епідеміологічні дослідження	У більшості опублікованих популяційних досліджень підкреслюють роль дієти в розвитку подагри	Якість досліджень, вибір групи та методологія суттєво впливають на остаточні висновки. На сьогодні немає високодоказових даних щодо цього питання

Загальними підходами щодо контролю подагри в рекомендаціях ACR (2020) [69] є обмеження споживання алкоголю, пуринів, фруктози, а також зменшення маси тіла у пацієнтів з надмірною масою тіла або ожирінням. EULAR (2016) [47] акцентує увагу на контрольному списку (check list) коморбідного фону — систематична оцінка на наявність порушення функції нирок, ІХС, СН, інсульту, захворювань периферичних артерій, ожиріння, гіперліпідемії, АГ, ЦД та куріння, що, на думку авторів, є важливою складовою ведення пацієнтів цієї когорти. Комітетом Національного інституту охорони здоров'я та досконалості надання медичної допомоги (National Institute for Health and Care Excellence — NICE) (2022) [97] розглянуто різноманітні дієтичні втручання при подагрі, які включали дієтичні поради, вживання екстракту вишні та вітаміну С. Було відзначено, що в усіх дослідженнях брала участь невелика кількість учасників, а періоди спостереження були короткими. Комітет погодився, що на практиці буде важко впровадити дієтичні втручання, і дійшов висновку, що немає достатньо переконливих доказів на підтримку будь-якої конкретної дієти. Його учасники також хотіли уникнути суперечливих порад, оскільки багато людей з подагрою мають супутні захворювання та, можливо, вже отримували поради щодо дієти при цих захворюваннях. Комітет NICE (2022) [97] погодився з тим, що пацієнтам з подагрою слід повідомити, що немає достатніх доказів на підтримку будь-якої конкретної дієти при цій патології, і вони повинні дотримуватися здорового, збалансованого раціону. Поряд із цим слід наголошувати на тому, що надлишкова маса тіла, ожиріння або надмірне споживання алкоголю можуть посилити напади подагри.

3.2 МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ

Міжнародна робоча група розробила рекомендації щодо лікування пацієнтів з подагрою, які потрібно імплементувати в клінічну практику в Україні. Принцип цільового лікування «treat-to-target» передбачає наступне:

- рівень СК в сироватці крові має бути нижче 6 мг/дл (360 мкмоль/л) або 5 мг/дл (300 мкмоль/л) у пацієнтів з тяжкою подагрою з тофусами та/або частими нападами;

- тофуси мають зменшуватися за кількістю та/або розміром;
- зменшення вираженості болю;
- відсутність загострень (нападів гострого артриту).

Із цією метою пацієнти мають проходити регулярний моніторинг для оцінки досягнення цілі лікування.

Для боротьби з хворобою необхідна постійна УЗТ, зниження рівня СК нижче порогу насичення (6,8 мг/дл) та протизапальна профілактика, особливо під час початку УЗТ.

Лікування пацієнтів з подагрою включає:

1) надання допомоги у разі гострого нападу (може використовуватися на будь-якому етапі контролю захворювання при загостренні);

2) ініціація УЗТ, яка проводиться від моменту встановлення діагнозу до підбору дози препаратів і включає профілактичні заходи щодо виникнення гострого артриту (триває переважно 3–6 міс);

3) тривала УЗТ, що проводиться невизначено довго.

3.3 ОГЛЯД СУЧАСНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ З ЛІКУВАННЯ ПОДАГРИ

У рутинній клінічній практиці ревматологи керуються кількома основними рекомендаціями — Американської колегії ревматологів (2020 р.) [69], Європейської ліги проти ревматизму [47] та NICE (2022 р.) [97], які мають деякі відмінності, однак зі збереженням основних принципів лікування пацієнтів з подагрою.

Гострий подагричний артрит. Однотипний підхід до ведення пацієнтів з гострим нападом у всіх країнах світу включає ранній початок лікування — до 12 год, або «ліки в кишені». Вважається, що чим раніше настає цей етап, тим кращий результат буде отримано в подальшому.

I лінія препаратів

- Колхіцин 1 мг (1,2 мг), а через 1 год — 0,5 мг (0,6 мг) протягом 1-го дня.
- НПЗП (диклофенак, німесулід, кетопрофен, мелоксикам) у достатніх добових дозах коротким курсом. Щоб контролювати напад подагри якомога швидше й безпечніше, рекомендовано використання НПЗП з коротким періодом напівви-

ведення в максимальній дозі приблизно 10–14 днів, залежно від реакції пацієнта.

- ГК — перорально преднізолон у дозі 30–35 мг/добу протягом 3–5 днів або внутрішньосуглобові ін'єкції.

II лінія препаратів — ІЛ-1 інгібітор.

Колхіцин. Враховуючи подібну ефективність та нижчий ризик розвитку побічних ефектів, наполегливо рекомендується застосовувати низькі дози колхіцину, що мають переваги над високими, коли колхіцин є обраним засобом. Рекомендації щодо дозування колхіцину при лікуванні пацієнтів з гострим нападом подагри зазнали змін, оскільки стало відомо про його токсичність. Нові рекомендації демонструють тенденцію до зниження добових та кумулятивних доз.

Колхіцин слід застосовувати в загальній дозі в 1-й день (доза не має перевищувати 1,8 мг, або використовувати по 0,6 мг тричі в 1-й день, або шляхом прийому 1,2 мг для першої дози, а потім 0,6 мг через годину); в подальшому колхіцин приймають один або два рази на добу в дозі 0,5–0,6 мг до повного усунення нападу. У деяких країнах колхіцин випускається у вигляді таблеток 0,5 мг, а не таблеток 0,6 мг, тому загальні дози можуть відрізнятися. Щоб досягти ефекту, терапію колхіцином ідеально розпочинати протягом 36 год від початку гострого нападу. У разі застосування при гострій подагрі в класичних погодинних режимах дозування (більше не рекомендується) колхіцин викликає несприятливі ефекти з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), особливо діарею та блювання у 80% пацієнтів.

Дані 7 окремих досліджень взаємодії між лікарськими засобами свідчать про можливість зниження дози колхіцину на 33–66% для лікування пацієнтів з гострою подагрою та на 50–75% для профілактики, коли колхіцин призначається в комбінації з блокаторами кальцієвих каналів з пролонгованим вивільненням — верапамілом чи дилтіаземом або з численними інгібіторами СYP 3A4 (наприклад кларитроміцином та циклоспорином). Крім того, пацієнтам слід уникати вживання грейпфрутового соку. Дози колхіцину не потрібно коригувати при одночасному застосуванні препарату з азитроміцином.

Як правило, слід уникати застосування колхіцину, якщо швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) нижче 10 мл/хв, і дозу слід знизити щонайменше наполовину, якщо ШКФ нижче 50 мл/хв. Слід також уникати застосування колхіцину у пацієнтів з пору-

шенням функції печінки, обструкцією жовчних шляхів або нездатністю переносити діарею.

Хоча колхіцин є ефективним протизапальним препаратом, він має вузький терапевтичний індекс. Дозозалежні токсичні ефекти включають діарею, нудоту, блювання та міелосупресію; ризики підвищуються у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю.

НПЗП є препаратами вибору для більшості пацієнтів з гострою подагрою, у яких не відмічають інших серйозних проблем зі здоров'ям. Незважаючи на те що індометацин є НПЗП, який традиційно обирають для лікування пацієнтів з гострою подагрою, більшість інших препаратів цієї групи також можна використовувати. Бажано надати перевагу лікарським засобам із швидким початком дії. Не можна використовувати ацетилсаліцилову кислоту, оскільки вона може змінити рівень СК та потенційно подовжити та посилити гострий напад. Низькі дози ацетилсаліцилової кислоти змінюють рівень СК, підвищуючи ризик нападів подагри, і зумовлюють потребу в ретельному моніторингу перебігу захворювання у разі, якщо ацетилсаліцилова кислота додається до схеми лікування.

Потрібно уникати прийому НПЗП у пацієнтів з виразковою хворобою в анамнезі або з шлунково-кишковою кровотечею за умови ниркової недостатності, порушення функції печінки, ССЗ, а також у тих, хто приймає варфарин (може використовуватися селективний інгібітор циклооксигенази (ЦОГ)-2). Рекомендовано обмежити застосування НПЗП у пацієнтів літнього віку через потенційну небезпечну дію на центральну нервову систему. Обережно застосовувати НПЗП у пацієнтів із ЦД та тих, хто одночасно приймає інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ).

Для контролю гострого нападу НПЗП призначають у повній дозі протягом 2–5 днів (не більше 14 днів). Після того, як гострий напад буде контрольованим, дозу знижують приблизно до половини, потім до $\frac{1}{4}$ цієї кількості. Бажано знижувати дозу приблизно протягом 2 тиж. Симптоми подагри мають бути відсутні як мінімум за 2 дні до припинення прийому НПЗП.

ГК. ГК можна призначати пацієнтам з подагрою, які не можуть використовувати НПЗП або колхіцин. Ці препарати застосовують перорально, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або внутрішньосуглобово. Прийом парентеральних ГК не дає жодної переваги, якщо пацієнт не може приймати пероральні ліки. Так, пред-

нізолон можна вводити в дозі приблизно 40 мг протягом 1–3 днів, а потім знижувати її приблизно протягом 2 (швидке зниження дози ГК може призвести до загострення). Рекомендовано уважно стежити за ефектами такої терапії (якщо лікування триває більше 2 тиж, потрібно взяти до уваги заходи щодо запобігання остеопорозу).

Внутрішньосуглобові ГК тривалої дії (депо) особливо корисні для пацієнтів з моносуглобовим гострим артритом, що зменшує системну дію пероральних стероїдів. Особливо важливо стежити за тим, щоб суглоб не був інфікований перед введенням.

Інгібітори ІЛ-1. ІЛ-1 β , прозапальний цитокін, відіграє ключову роль в опосередкуванні подагричного запалення. Анакінра є рекомбінантним антагоністом рецептора ІЛ-1 людини (ІЛ-1Ra) для щоденного введення. Канакінумаб, з іншого боку, повністю моноклональне антитіло до ІЛ-1 β з тривалим періодом напіввиведення з плазми крові (3–4 тиж), що забезпечує потужне та тривале зниження рівня запалення зі зменшенням його клінічних ознак через 3 дні після прийому дози. Канакінумаб асоціюється зі значно меншою вираженістю болю через 24 год після прийому дози [74, 75].

Незважаючи на те що виробник анакінри не подавав заявку на схвалення препарату до Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) за показанням лікування пацієнтів з подагрою, його використовують ревматологи, особливо у госпіталізованих пацієнтів із супутніми захворюваннями. Канакінумаб, схвалений у ЄС для лікування хворих з гострою подагрою, був відхилений FDA через побоювання щодо тривалого періоду напіввиведення препарату та побічних ефектів. Таким чином, інгібітори ІЛ-1 відіграють роль протизапальних препаратів при рефрактерній подагрі, а також у пацієнтів з частими загостреннями, які мають протипоказання до прийому колхіцину, НПЗП та ГК. Однак вони в основному показані хворим, у яких не досягається відповідь на стандартне лікування.

Комбінована терапія. Якщо у пацієнта немає адекватної відповіді на початкову терапію одним препаратом, рекомендації ACR передбачають, що допустимим є додавання другого відповідного засобу. Використання комбінованої терапії з самого початку підходить у разі гострого, тяжкого нападу подагри, особливо якщо напад охоплює кілька великих суглобів або є полісуглобовим.

Прийнятні схеми включають будь-яку з наведених нижче в повній або профілактичній дозі відповідних препаратів [76]:

- колхіцин плюс НПЗП;
- пероральні ГК плюс колхіцин;
- внутрішньосуглобові ГК плюс колхіцин або НПЗП.

Терапія на тлі супутньої патології. Препарат вибору при ЦД, ССЗ, ожирінні, захворюваннях ШКТ, ХХН — колхіцин. Коронавірусна хвороба: слід уникати ГК для лікування пацієнтів з нападами подагри, коли спостерігається високий рівень ризику зараження SARS-CoV-2, враховуючи вищий ризик негативних результатів COVID-19 у пацієнтів, які приймають ГК. Колхіцин та анакінра — кращі варіанти для лікування хворих з гострою подагрою, враховуючи їх потенціал для покращення результатів у контексті важкого COVID-19. Існує додаткова користь при застосуванні щоденних низьких доз колхіцину в якості профілактики гострої подагри, коли існує високий ризик зараження.

Профілактика гострого нападу подагри проводиться на фоні ініціації УЗТ. Оскільки алопуринол, фебуксостат та пробенецид змінюють рівень СК у сироватці крові та тканинах, вони можуть викликати гострі напади подагри. Щоб знизити ризик виникнення цього небажаного ефекту, лікування колхіцином або низькими дозами НПЗП проводиться щонайменше протягом 6 міс. У пацієнтів, які не можуть приймати колхіцин або НПЗП, можна розглянути можливість застосування низьких доз преднізолону. При профілактичному застосуванні колхіцин може знизити ризик розвитку таких загострень на 85%. Пацієнти з подагрою можуть перервати напад, прийнявши одну таблетку колхіцину під час першого нападу.

Стандартна доза колхіцину для профілактики становить 0,6 мг двічі на добу, але також пропонуються більш низькі дози. Значне зниження дози має вирішальне значення для пацієнтів, які також приймають блокатори кальцієвих каналів (наприклад верапаміл або дилтіазем). У пацієнтів із нирковою недостатністю частоту застосування доведеться зменшити до одного разу на добу або через день.

Побічні ефекти з боку ШКТ є нечастими для цієї дози, їх відмічають лише у 4% пацієнтів, на відміну від 80% ризику розвитку таких ефектів при застосуванні класичної погодинної схеми прийому колхіцину для лікування пацієнтів із гострою подагрою. Однак тривале застосування колхіцину навіть у профілактичних до-

зах може призвести до проявів токсичності з боку кісткового мозку та до нейроміопатії, з підвищенням рівня креатинфосфокінази та, як наслідок, м'язовою слабкістю. Нейроміопатія, спричинена колхіцином, становить особливий ризик для пацієнтів з нирковою недостатністю.

Якщо після початку терапії препаратом, що знижує рівень СК, у пацієнта розвивається напад, застосування препарату не слід припиняти, тому що це призведе лише до іншої зміни рівня СК, що може продовжити та посилити напад. Ризик загострення є найбільш значним, коли зниження СК відбувається швидко, незалежно від обраної УЗТ. Було висловлено припущення, що кращим є повільне титрування дози препаратів УЗТ з протизапальною профілактикою. Цей підхід може затримати досягнення цілі (6 мг/дл), але ризик нападів знижується й може сприяти кращому дотриманню режиму лікування пацієнтами. З іншого боку, різке зниження СК за допомогою пеглотикази пов'язане з високою частотою нападів, однак після досягнення цільового рівня СК гострі напади подагричного артриту припиняються [77].

Вибір протизапального препарату для профілактики має ґрунтуватися на індивідуальних особливостях пацієнта. Найчастіше використовуються низькі дози перорального колхіцину (0,5 мг або 0,6 мг один або два рази на добу), НПЗП та інгібітори ІЛ-1 (друга лінія).

На який термін слід призначати профілактику? Щонайменше на 3–6 міс. Коментарі ACR (2020) включають інформацію про можливість профілактичного прийому препаратів протягом 3 міс за умови досягнення цільового рівня СК в сироватці крові. Однак існують повідомлення, що багато пацієнтів проходили профілактичне лікування більше 1 року [78].

Відповідно до рекомендацій, колхіцин є препаратом вибору для профілактики у пацієнтів із ССЗ або СН. У настанові перелічено низькі дози ГК та НПЗП як альтернативу для широкої популяції пацієнтів з подагрою, які не переносять колхіцин. Однак, враховуючи те, що профілактичне застосування є тривалим, ГК слід застосовувати з обережністю, а НПЗП слід уникати [79].

Лікування пацієнтів із хронічною подагрою (табл. 6). У багатьох випадках пацієнти з першим нападом подагри мають отримувати УЗТ, враховуючи високий ризик подальших нападів запалення та потенціал руйнівного відкладення кристалів СК у кістці, синовії та нирках, навіть без епізодів гострого запалення. Однак, якщо

перший напад не є важким, деякі ревматологи виступають за те, щоб чекати другого нападу, перш ніж розпочати таку терапію; не в усіх пацієнтів виникає другий напад, і деколи надзвичайно важко переконати в необхідності довічної терапії.

Ризик повторного нападу подагри після першого становить 62% через 1 рік, 78% через 2 роки і 93% через 10 років. Рішення про початок терапії частково залежить від вихідного рівня СК в сироватці крові (>9 мг/дл означає вищий ризик рецидиву подагричного артриту та виникнення тофусів). Рівні СК у сироватці крові $>6,8$ мг/дл перевищують насиченість МУН у розчині та спричиняють осідання кристалів. Щоб назавжди усунути основний фактор ризику гострих нападів та пошкодження суглобів, СК слід знизити <6 мг/дл (або нижче у деяких пацієнтів).

Довгострокове лікування пацієнтів з подагрою спрямоване на зниження рівня СК як мінімум до 6 мг/дл (360 мкмоль/л). У багатьох випадках зниження рівня СК до менш ніж 5 мг/дл необхідно для зменшення вираженості ознак та симптомів подагри. У рекомендаціях ACR пропонують для усунення гострих та хронічних симптомів подагри продовжувати УЗТ нескінченно довго, якщо вона добре переноситься й не обтяжує хворого.

Вважається, що як тільки буде досягнуто розчинення наявних кристалів СК, може бути достатньо менш жорсткого контролю, щоб запобігти утворенню нових кристалів [80].

Терміни початку УЗТ суперечливі. Не існує єдиної думки щодо цього питання. З одного боку, деякі лікарі вважають, що першому нападу подагри передують роки мовчазного осадження кристалів СК, а отже, схильні почати УЗТ після першого нападу гострого артриту. Вони припускають, що відстрочене лікування може призвести до подальшого осадження кристалів і таким чином спричинити запалення та руйнування суглобів. Була також запропонована рання УЗТ для пацієнтів із супутніми захворюваннями, але необхідні подальші дослідження для надання доказів на підтвердження цієї гіпотези. З іншого боку, деякі дослідники вважають, що для того щоб у пацієнта розвинувся тофус та тяжка симптоматична подагра, потрібні роки рецидивних нападів.

Рекомендації Американської колегії ревматологів 2020 р. підтримують початок УЗТ, якщо в минулому було два або більше нападів, наявні тофуси або рентгенологічні дані щодо ушкоджень, пов'язаних із подагрою, і умовно рекомендують почати УЗТ при ХХН 3-ї стадії, підвищенні рівня СК >9 мг/дл або за умов на-

явності сечокам'яної хвороби (СКХ). Комітет NICE (2022 р.) [97] рекомендує використовувати стратегію лікування до цілі у пацієнтів з подагрою, у яких відмічають тофуси, часті або тяжкі напади, хронічний подагричний артрит, ХХН 3–5-ї стадії (ШКФ категорії G3–G5), а також які отримують діуретики.

Чи можна почати УЗТ під час гострого нападу? Вважається, що ініціювання УЗТ під час загострення подагри може погіршити або подовжити тривалість гострого артрити. Крім того, у пацієнтів, які починають УЗТ, існує ризик розвитку нових загострень. Ймовірність виникнення і погіршення серцево-судинної патології на тлі початку УЗТ в період гострого нападу схиляє багатьох ревматологів-практиків розпочинати УЗТ після усунення загострення. Вважається, що можна УЗТ починати після зменшення вираженості гострого артрити, зазвичай через 14 днів після початку нападу подагри.

З часу затвердження FDA у 1966 р. алопуринол був препаратом вибору для корекції гіперурикемії у хворих на подагру. Лише у 2009 р. інший інгібітор ксантиноксидази, ще один уратзнижувальний препарат було схвалено для використання в США, і він став основою УЗТ поряд з алопуринолом. Однак у 2019 р. FDA оголосила попередження про безпеку через підвищений ризик смерті у пацієнтів, які отримували фебуксостат. У 2010 р. пегілювану рекомбінантну уриказу, пеглотиказу, було схвалено FDA для корекції гіперурикемії у пацієнтів з подагрою, у яких не вдалося нормалізувати рівень СК (<6 мг/дл), або у тих, у кого продовжують відмічати ознаки та симптоми подагри при стандартній УЗТ.

Алопуринол відзначений у якості терапії першої лінії для зниження рівня СК в рекомендаціях EULAR і ACR. Комітет NICE 2022 р. на підставі аналізу наявних даних дійшов висновку, що фебуксостат є більш ефективним, ніж алопуринол, щодо зменшення кількості епізодів загострень та зниження рівня уратів у сироватці крові, а також взяв до уваги той факт, що порівняльний аналіз витрат у перший рік лікування між алопуринолом і фебуксостатом продемонстрував мінімальну різницю у вартості за дотримання стратегії «від лікування до цілі» (treat-to-target). Комітет з рекомендацій констатував, що цільові рівні СК у сироватці крові, ймовірно, будуть досягнуті швидше за умови отримання фебуксостату, на підставі чого **визнав фебуксостат як терапію першої лінії під час ініціації УЗТ у пацієнтів без супутніх ССЗ**, тоді як алопу-

ринол рекомендував як лікування першої лінії особам з подагрою, які мають серйозні ССЗ (наприклад попередній інфаркт міокарда або інсульт чи нестабільна стенокардія). Слід також зазначити, що згідно з рекомендаціями EULAR щодо менеджменту серцево-судинного ризику при ревматичних захворюваннях (2022 р.) у пацієнтів з подагрою не надається перевага конкретному препарату УЗТ з точки зору серцево-судинних подій (LoE: 1b, GoR: B). Показано, що через обмеження дослідження CARES (велика кількість вибухів, відсутність різниці в первинних результатах, більшість подій відбулося після припинення дослідження) EULAR не рекомендує використовувати специфічний препарат УЗТ щодо серцево-судинних результатів [98].

Алопуринол. З метою мінімізації ризику небажаних явищ слід починати терапію алопуринолом з дози ≤ 100 мг/добу (≤ 50 мг/добу для пацієнтів з ХХН) з подальшим титруванням дози протягом тижнів/місяців до досягнення рівня СК < 6 мг/дл.

Як показала практика, найпоширеніша доза алопуринолу становить 300 мг/добу, але у 30–50% пацієнтів з нормальною функцією нирок вона не дозволяє досягти цільового рівня СК, що зумовлює подальше підвищення дози з метою досягнення мети. Лікування алопуринолом у дозі 600–800 мг/добу дозволяє досягти концентрації СК < 6 мг/дл (360 мкмоль/л) у 75–80% пацієнтів. Відтермінування початку УЗТ до 2-го і більше нападу може призвести до прискореного відкладення кристалів МУН, важкого їх розчинення в подальшому і тривалої стійкої гіперурикемії, що негативно впливає на коморбідні стани. Доза алопуринолу підбирається з урахуванням кліренсу креатиніну. Найбільше побоювань при прийомі алопуринолу пацієнтами з порушенням функції нирок викликає можливість розвитку побічних реакцій, таких як шкірний висип, що супроводжується еозинофілією та системними проявами, синдром Стівенса — Джонсона і токсичний епідермальний некроліз, які є досить рідкісними (0,7/1000 пацієнто-років, але смертність при цьому досить висока й може досягати 30% [81]. Також слід пам'ятати про лікарські взаємодії, що обмежують застосування алопуринолу та описані в інструкції для медичного застосування лікарського засобу, а саме:

- при одночасному застосуванні алопуринолу з ампіциліном або амоксициліном існує вірогідність виникнення шкірних алергічних реакцій (екзантема), тому пацієнтам, які приймають алопуринол, слід застосовувати інші антибіотики;

- одночасне застосування алопуринолу та фуросеміду може підвищити концентрацію уратів та оксипуринолу в плазмі крові. Повідомлялося про підвищений ризик виникнення гіперчутливості при застосуванні алопуринолу з діуретиками, зокрема з тіазидами, особливо при порушенні функції нирок;
- повідомлялося про підвищений ризик виникнення гіперчутливості при застосуванні алопуринолу з ІАПФ, особливо при порушенні функції нирок;
- при одночасному застосуванні з гідроксидом алюмінію ефект алопуринолу може послаблюватися. Між прийомом обох лікарських засобів слід дотримуватися інтервалу не менше 3 год.

Фебуксостат. Перший непуринний селективний інгібітор ксантиноксидази, є потенційною альтернативою алопуринолу у пацієнтів з подагрою, що позбавлений цих ризиків лікарських взаємодій. Фебуксостат застосовується перорально, метаболізується переважно в печінці й виводиться з організму практично у співвідношенні 50/50 (нирки/печінка), на відміну від алопуринолу, що виводиться переважно нирками. Тому фебуксостат можна застосовувати у пацієнтів з нирковою недостатністю без коригування дози. У результаті селективного інгібування фебуксостатом ксантиноксидази (окисненої і відновленої форм) відбувається зниження концентрації сироваткової СК, інгібування *in vitro* становить менше 1 нМ. У терапевтичних концентраціях фебуксостат (добова доза 80 та 120 мг) не пригнічує інші ферменти, що беруть участь у метаболізмі пуринів або піримідинів. Застосування фебуксостату (80 або 120 мг) призводить до більш ефективного зниження концентрації СК і підтримки її рівня в сироватці крові в порівнянні з алопуринолом у стандартній добовій дозі 300 мг [82].

Препарат метаболізується в печінці, при цьому нирки не є основним шляхом виведення, що дозволяє використовувати його для лікування пацієнтів з ХХН легкого або помірного ступеня. В опорних дослідженнях при застосуванні фебуксостату було відзначено розвиток небажаних реакцій. Незважаючи на відомості про серйозні небажані шкірні реакції в осіб, що приймають алопуринол, нещодавні дані не підтвердили перехресну реактивність цих двох препаратів. Наявність алергічних реакцій на алопуринол в анамнезі не є протипоказанням для прийому фебуксостату. Наполегливо рекомендується починати лікування низькими дозами фебуксостату (≤ 40 мг/добу у пацієнтів з ХХН ≥ 3 -ї стадії) з подальшим титруванням дози. Поетапне введення фебуксостату — 10 мг/добу протягом 4 тиж, потім 20 мг/добу протягом 4 тиж, далі 40 мг/добу — виявило зменшення кількості нападів подагри в рандомі-

зованому відкритому порівняльному дослідженні [83]. Хоча загострення все ще виникали, їх частота була нижчою, навіть, за відсутності прийому колхіцину, тому такий підхід також може бути корисним для осіб зі значними протипоказаннями до використання колхіцину або НПЗП.

Останнє дослідження FAST щодо порівняння ефективності й безпечності алопуринолу та фебуксостату мало на меті оцінити серцево-судинну безпеку у понад 6000 європейців з подагрою, середній вік яких становив $\geq 60,24$ року. Пацієнти впродовж 6 років застосовували алопуринол (доза оптимізована для всіх хворих для досягнення рівня СК < 6 мг/дл), причому за наявності ≥ 1 фактору ризику розвитку ССЗ та/або тяжкої СН пацієнти не залучалися до дослідження. У подальшому використана рандомізація для прийому алопуринолу порівняно з фебуксостатом у дозі 80 мг/добу (її можна було підвищити до 120 мг/добу (доза, не схвалена FDA), якщо рівень СК становив > 6 мг/дл). Первинним результатом була комбінована госпіталізація з приводу нелетального ІМ або біомаркер-позитивного гострого коронарного синдрому, нефатального інсульту або смерті від ССЗ. Лише у 33% пацієнтів було встановлено ССЗ, більшість осіб з групи фебуксостату отримували колхіцин. Встановлено, що фебуксостат не поступався алопуринолу щодо первинного результату (тобто мети лікування), і його тривале застосування не асоціювалося з підвищеним ризиком смерті. Випробування FAST може забезпечити більш високий рівень комфорту для ревматологів, які застосовують фебуксостат. Однак лише у третини пацієнтів у дослідженні FAST відмічали ССЗ, тоді як у всіх учасників дослідження CARES фіксували ССЗ. Встановлено, що фебуксостат у дозах 80–120 мг/добу не поступався алопуринолу в дозах 100–900 мг/добу щодо його впливу на несприятливі серцево-судинні події. Автори цього дослідження зробили висновок, що «Нормативні рекомендації щодо уникнення використання фебуксостату у пацієнтів із ССЗ мають бути переглянуті та змінені!!!» [84].

Також слід зазначити, що в систематичному огляді економічних оцінок алопуринолу та фебуксостату (Cochrane CENTRAL, Web of Science, PubMed, Embase та реєстр аналізу економічної ефективності, усього 94 дослідження) констатується, що за всіх послідовностей лікування, за яких застосовували рівень СК як маркер, фебуксостат є більш економічно доцільним, ніж алопуринол. Крім того, в дослідженнях, у яких оцінювали якість життя як показник ефективності, фебуксостат виявився дуже економічно ефективним як лікування другої лінії [85].

У **табл. 6** наведено порівняння рекомендацій ACR 2020 р. та EULAR 2016 р. щодо УЗТ у пацієнтів з подагрою.

Таблиця 6

**Порівняння рекомендацій щодо УЗТ при подагрі
Американської колегії ревматологів (2020 р.), Європейської
протиревматичної ліги (2016 р.), NICE (2022 р.)**

Рекомендації	EULAR 2016	ACR 2020	NICE 2022
Показання до призначення УЗТ	Рецидивні напади гострого артриту (≥ 2 /рік), тофуси, уратна артропатія, СКХ	≥ 1 підшкірних тофусів, рентгенологічні ознаки подагри, часті напади подагри (≥ 2 щорічно)	Наявність тофусів, часті або тяжкі напади хронічного подагричного артриту, ХХН 3–5-ї стадії (ШКФ категорії G3-G5), факт отримання діуретиків
Умовне показання до призначення УЗТ (близько до моменту встановлення первинного діагнозу)	Молодий вік (< 40 років), рівень СК > 480 мкмоль/л (8 мг/дл) та ХХН, АГ, ІХС, СН	Перший напад подагри з ХХН ≥ 3 -ї стадії, СК > 9 мг/дл або СКХ	Перший та наступний напад у пацієнтів, які не належать до перелічених вище груп
Асимптомна гіперурикемія	—	Не рекомендовано	Не зазначено
Початок УЗТ	Після усунення гострого нападу	Під час гострого нападу на фоні профілактики гострих нападів (колікцин, НПЗП)	Через 2–4 тиж після усунення нападу. Під час гострого нападу, якщо спостерігаються часті напади
Цільовий рівень СК	< 360 мкмоль/л (6 мг/дл) довгостроково. < 300 мкмоль/л (5 мг/дл) для часто рецидивуючої або тофусної подагри, але не довгостроково	< 360 мкмоль/л (6 мг/дл)	< 360 мкмоль/л (6 мг/дл). < 300 мкмоль/л (5 мг/дл) — за наявності тофусів та за умови частих гострих нападів при рівні < 360 мкмоль/л (6 мг/дл)
I лінія УЗТ	Алопуринол	Алопуринол, включаючи ХХН ≥ 3 -ї стадії	Фебуксостат. Алопуринол (за наявності серйозних ССЗ)
Початкова доза алопуринолу, мг/добу	100	≤ 100 (≤ 50 у пацієнтів з ХХН)	Згідно з інструкцією для застосування препарату
Максимальна доза алопуринолу, мг/добу	800	800	Не вказана. Підкреслено, що дози алопуринолу до 300 мг часто є надто низькими для досягнення цільового рівня СК у сироватці крові

Рекомендації	EULAR 2016	ACR 2020	NICE 2022
Частота титрування дози алопуринолу	Підвищення дози на 100 мг кожні 2–4 тиж, до досягнення цільового рівня СК	Від тижнів до місяців (а не років) до досягнення цільового рівня СК	Не вказано. Згідно з інструкцією для застосування препарату
II лінія УЗТ	Фебуксостат, якщо цільовий рівень СК не може бути досягнутий алопуринолом	Фебуксостат, якщо алопуринол не є ефективним у максимальній дозі (СК > 6 мг/дл, є > 2 нападів на рік та наявність тофусів)	Фебуксостат і алопуринол. Перехід з алопуринолу на фебуксостат або з фебуксостату на алопуринол
Початкова доза фебуксостату	40 мг	40 мг	Згідно з інструкцією для застосування препарату. Констатовано, що фебуксостат легше титрувати, ніж алопуринол, оскільки є лише дві доступні дози, і його приймають лише один раз на добу

Досягнення і підтримка цільового рівня СК < 6 мг/дл необхідні для всіх пацієнтів, які отримують УЗТ. Для осіб з клінічною ремісією, які приймають УЗТ (наприклад без нападів протягом ≥ 1 року і без тофусів), можливе припинення або зниження дози. У разі неефективності або неможливості використання стандартної терапії варто подумати про зміну стратегії УЗТ. Урикозуричні препарати рекомендовано застосовувати окремо від алопуринолу/фебуксостату або в комбінації з ними у тих пацієнтів, у яких монотерапія інгібіторами ксантиноксидази не дозволяє досягти належного рівня СК, навіть за умови максимальної дози, що зазначена в інструкції для медичного застосування препарату, якщо спостерігаються часті напади подагри (> 2/рік) або є підшкірні тофуси, які не розчиняються. Препаратом вибору є пробенецид (500 мг 1–2 рази на добу) з подальшим титруванням дози. Необхідно забезпечувати залуження сечі у пацієнтів, які отримують урикозуричні препарати. При супутній ХХН вище 3-ї стадії препаратами вибору є фебуксостат або алопуринол замість пробенециду.

При неефективному попередньому лікуванні рекомендовано перейти на рекомбінантну уриказу, яка використовується у ЄС для профілактики тяжкої гіперурикемії, спричиненої хіміотерапією, у пацієнтів зі злоякісними пухлинами, а також в окремих осіб з рефрактерною

до лікування подагрою. У 2009 р. FDA схвалено рекомбінантну уриказу (расбуриказу) для профілактики синдрому лізису пухлини. Однак вона має високу імуногенність і може викликати анафілаксію. У 2010 р. FDA схвалило кон'юговану поліетиленгліколем уриказу (пеглотиказу) для лікування пацієнтів з тяжкою подагрою. Урикозуричні агенти (пробенецид, сульфінпіразон) можуть застосовуватися як альтернатива алопуринолу у пацієнтів з нормальною функцією нирок, але відносно протипоказані хворим з уролітазом та не мають використовуватися в осіб зі зниженою функцією нирок. Бензбромарон може застосовуватися у хворих з легкою та помірною нирковою недостатністю в деяких випадках, але вимагає контролю у зв'язку з ризиком гепатотоксичності.

Коморбідні стани. У чинні рекомендації включена інформація щодо АГ, дисліпідемії та супутніх препаратів, що можуть впливати на рівень СК (табл. 7).

Таблиця 7

Порівняння рекомендацій щодо вибору лікування при супутніх станах Американської колегії ревматології (2020 р.) та Європейської протиревматичної ліги (2016 р.)

Рекомендації	EULAR 2016	ACR 2020
АГ	Розглянути лозартан або блокатори кальцієвих каналів. Замінити петльові або тіазидні діуретики, якщо це можливо	Вибір лозартану як антигіпертензивного засобу. Перехід від дієвого ІАПФ на лозартан не рекомендується. Перехід з гідрохлоротіазиду на альтернативний гіпотензивний засіб, коли це можливо, умовно рекомендується
Гіперліпідемія	Статини або фенофібрат	Не рекомендовано додавати або переходити на фенофібрат, незважаючи на його уратзнижувальний ефект, оскільки побічні ефекти переважають потенційні переваги.
Ацетилсаліцилова кислота	—	Не рекомендовано відмінити ацетилсаліцилову кислоту, призначену за відповідними показаннями

Слід зазначити, що у хворих з подагрою прийом діуретиків за можливості відмінюють, але це не стосується випадків, коли діуретики призначені за життєвими показаннями. У якості альтернативи можуть бути використані інші гіпотензивні препарати.

Лікарі повинні знати, що низька доза ацетилсаліцилової кислоти підвищує рівень СК в сироватці крові приблизно на 0,3 мг/дл (17 мкмоль/л), гідрохлоротіазид у дозах 12,5 або 25 мг 1 раз на добу підвищує рівень СК в сироватці крові на 0,8 мг/дл (47,7 мкмоль/л) у пацієнтів з нормальною функцією нирок.

Також необхідно відмітити, що лозартан та фенофібрат мають помірний урикозуричний ефект, що дозволяє їх застосовувати у резистентних хворих або тих, хто погано переносить алопуринол або урикозурики, за наявності АГ або метаболічного синдрому. Клінічне значення такої терапії і її рентабельність поки невідомі. Препарат, що знижує рівень ліпідів, фенофібрат, похідне фібринової кислоти, знижує рівень СК в сироватці крові, одночасно знижуючи рівень ліпопротеїнів дуже низької щільності, загальної холестерину та тригліцеридів.

Тофуси не слід видаляти хірургічним шляхом, якщо вони не знаходяться в критичному місці або не інфікуються. Хірургічне втручання може бути показане при ускладненнях, включаючи інфекцію, деформацію суглоба, стиснення, а також неконтрольований біль, наявність виразкування, але слід зауважити, що затримка загоєння відзначається у 50% пацієнтів.

Довгостроковий моніторинг

- Після діагностики та лікування епізоду гострого подагричного артриту пацієнт повинен повернутися на контрольний візит приблизно через 1 міс для обстеження та лікування (зниження рівня СК в сироватці крові).
- Якщо розпочинається УЗТ, пацієнтів слід оглянути протягом 2 тиж, щоб переконатися у відсутності небажаної токсичності, а потім кожні 1–2 міс, поки доза препарату коригується для досягнення цільового рівня СК 5–6 мг/дл.
- Після досягнення та підтримки цього рівня пацієнтів можна оглядати кожні 6–12 міс, а також контролювати рівень СК у сироватці крові, щоб оцінити ефективність та прихильність до терапії. Слід проводити моніторинг супутніх станів (серцево-судинний ризик, ШКФ, ССЗ, дисліпідемія, АГ, ХХН).

3.4 КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ (ПРІОРИТЕТНИЙ РЕЙТИНГ ОСНОВНИХ КОМПОНЕНТІВ МОДИФІКАЦІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ ПРИ ПОДАГРІ) [99]

1. Зменшення кількості загострень/відсутність гострих артритів — відсутність потреби в ГК, НПЗП або колхіцині протягом останніх 12 міс. За допомогою УЗТ контролюються всі симптоми захворювання.

2. Зниження рівня СК у сироватці крові на рівні <6 мг/дл/цільової розчинності СК та в окремих випадках до рівня <5 мг/дл (тофуси, часті напади за рівня <6 мг/дл).

УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ ПОДАГРІ

Поняття «подагрична нефропатія» включає різні форми ураження нирок, які обумовлені порушеннями пуринового обміну та іншими метаболічними й судинними змінами, притаманними подагрі.

Виділяють декілька форм «подагричної нефропатії», нерідко в комбінації: гостра сечокисла нефропатія, уратний нефролітіаз, хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит (ХТІН).

Подагра асоціюється з підвищеним ризиком прогресування ХХН [86]. Порушення функції нирок поширене у людей з подагрою: приблизно у 70% дорослих з цією патологією спостерігають ШКФ на рівні <60 мл/хв/1,73 м², а у 20–24% відмічають ШКФ <30 мл/хв/1,73 м². Знижена ШКФ є фактором ризику раннього розвитку тофусів, що свідчить про те, що функція нирок може модулювати тяжкість подагри. І навпаки, поширеність подагри є вищою у людей з ХХН: у 24% дорослих із ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² відмічають подагру порівняно з 2,9% дорослих зі ШКФ >90 мл/хв/1,73 м². Поширеність подагри є вищою у чоловіків із ХХН, ніж у жінок [87, 88].

Обстеження пацієнта з ураженням нирок на тлі подагри включає обов'язкове визначення ШКФ — як маркера функціонального стану нирок і маркера ренопротекції з використанням СКД-ЕРІ Creatinine, СКД-ЕРІ Creatinine-Cystatin С та СКД-ЕРІ Cystatin С. Обов'язковою опцією є також визначення рівня екскреції альбуміну (РЕА) та співвідношення альбумін/креатинін (САК) в добовій сечі. Ураження нирок при подагрі — це ХХН. Залежно від ШКФ виділяють 5 стадій ХХН. З 2012 р. Настанови KDIGO рекомендують 3-тю стадію ХХН поділяти на дві підстадії: 3а і 3б, і користуватися категоріями альбумінурії. Дані наведені в **табл. 8 і 9** (KDIGO, 2012 [89]).

Стадії ХХН

Категорія ШКФ	Значення	ШКФ (мл/хв/1,73 м ²)
G1	Нормальна або висока	≥90
G2	Незначно знижена	60–89
G3a	Незначно або помірно знижена	45–59
G3b	Помірно або значно знижена	30–44
G4	Значно знижена	15–29
G5	Ниркова недостатність	<15

Категорії альбумінурії при ХХН

Категорія	РЕА (мг/24 год)	САК (приблизний еквівалент)		Значення
		мг/ммоль	мг/г	
A1	<30	<3	<30	Нормальна або незначно підвищена
A2	30–300	3–30	30–300	Помірно підвищена
A3	>300	>30	>300	Виразно підвищена

Концепція ХХН при різних варіантах ураження нирок при подагрі є універсальним інструментом для визначення ступеня порушення функції нирок, розрахунку ризику розвитку термінальної стадії ниркової недостатності, оцінки ефективності й безпеки заходів ренопротекції.

Гостра сечокисла (подагрична) нефропатія

Гостра подагрична нефропатія зумовлена осадженням кристалів СК в каналцях, зазвичай збиральних протоках. У пацієнтів з гострою подагричною нефропатією відмічають тяжку гіперурикемію та гостру олігурію або анурію. Це часто відбувається внаслідок синдрому лізису пухлини або пошкодження. Сечокислі конкременти можуть виникати при гострій подагричній нефропатії у 15–20% пацієнтів. Хронічна подагрична нефропатія пов'язана з відкладенням кристалів урату натрію переважно в мозковій речовині й зазвичай спостерігається у пацієнтів з подагрюю, хронічною гіперурикемією та АГ [90].

При світловій мікроскопії у разі гострої подагричної нефропатії спостерігаються внутрішньопросвітні скупчення кристалів уратів у збірних протоках із супутнім гострим ураженням каналців. Гол-

часті кристали подвійного заломлення урату натрію можна побачити в закріплених спиртом або заморожених зрізах. Ці кристали розчиняються під час обробки тканини, залитої парафіном, а потім з'являються у вигляді голчастих щілин. При хронічній подагричній нефропатії спостерігаються медулярні внутрішньоканальцеві та/або інтерстиціальні мікротофи, що складаються з центральних голчастих щілин з оточуючою клітинною реакцією, що включає синцитіальні гігантські клітини, епітеліоїдні макрофаги, лімфоцити та еозинофіли. Тубулоінтерстиціальний фіброз варіабельний. Зміни клубочків можуть включати збільшення мезангіального матриксу та подвійні контури базальних мембран [90].

Гостру гіперурикемію спричиняє підвищення метаболізму пуринів як результат збільшеного клітинного обміну або агресивних режимів хіміотерапії при онкологічних захворюваннях, які викликають лізис клітин і вивільнення метаболітів пурину. Відкладення і накопичення СК в ниркових каналцях призводить до розвитку гострої сечо кислотої (уратної) нефропатії, гострого ураження нирок, що характеризується підвищеною концентрацією СК в сироватці крові (зазвичай більше 10–15 мг/дл), наявністю кристалів СК в сечовому осаді і підвищеним співвідношенням СК до креатиніну в сечі.

Пацієнти відмічають відносно короточасний період зменшення діурезу зі зміною кольору сечі на «цегляний». Олігурія може змінюватися анурією з подальшою появою компенсаторної поліурії. Патологічні ознаки гострої сечо кислотої нефропатії, як правило, зворотні та можуть передувати першому нападу суглобової подагри. Навіть короточасна сечова обструкція приводить до резидуального функціонального дефекту нирки через часткову втрату нефронів.

Лікування при гострій сечо кислотої нефропатії проводиться відповідно до принципів терапії при гострому ураженні нирок, яке викликає внутрішньоканальцева обструкція. За відсутності анурії, ознак обструкції сечоводів уратами (постренального гострого ураження нирок) або двобічного атеросклеротичного стенозу ниркових артерій застосовується консервативне лікування. Рекомендована інфузійна терапія з використанням ізотонічного розчину хлориду натрію, 4% розчин гідрокарбонату натрію і 5% глюкози. При цьому діурез має підтримуватися на рівні 100–200 мл/год, а рН сечі досягати значення 6,5, що забезпечує розчинення уратів і виведення СК. Одночасно призначають алопуринол у дозі 8 мг/кг/добу або уратоксидазу в дозі 0,2 мг/кг/добу внутрішньовенно. Найбільш ефективним препаратом для різкого зниження рівня СК є расбури-

каза, рекомбінантна форма уратоксидази, протеолітичний фермент, який окислює СК до алантоїну, швидкорозчинного метаболіту. Терапія расбуриказою набагато швидше та ефективніше знижує рівень СК в сироватці крові, ніж алопуринол. Алопуринол запобігає утворенню нової СК, проте не видаляє наявну. Крім того, алопуринол також збільшує виведення з сечею ксантину, який може кристалізуватися й викликати ушкодження каналців.

За відсутності ефекту від вказаної терапії протягом 60 год пацієнта переводять на гострий гемодіаліз. У разі якщо гостра сечокисла нефропатія розвинулася як ускладнення хіміотерапії в рамках вторинної гіперурикемії — при синдромі лізису пухлини, одразу показане проведення екстреного гемодіалізу (гемодіафільтрації). Перитонеальний діаліз набагато менш ефективний у зниженні концентрації СК.

Уратний нефролітіаз

Уратний (сечокислий) нефролітіаз є причиною виникнення приблизно 10% ниркових конкрементів і пов'язаний з гіперурикозурією та/або низьким рН сечі та характеризується високим ризиком рецидиву. Гіперурикозурія може бути наслідком строгої дієти, ендогенної надлишкової продукції (ферментні дефекти), мієлопроліферативних розладів, застосування хіміотерапевтичних препаратів, подагри або катаболізму. Низький рН сечі може бути викликаний зниженням екскреції амонію із сечею (інсулінорезистентність, ЦД або подагра), збільшенням вироблення ендогенної кислоти (резистентність до інсуліну, метаболічний синдром або лактоацидоз, викликаний фізичними навантаженнями, збільшенням споживання кислоти (високе споживання тваринного білка) або збільшенням втрати лугів (діарея) [91].

Конкременти з урату амонію відмічають надзвичайно рідко, і вони становлять <1% усіх типів сечових конкрементів, асоціюються з інфекцією сечовидільної системи (ІСС) і формуванням ХХН. Конкременти СК і уратів амонію утворюються в абсолютно різних біохімічних умовах. Кислотне припинення (циркадний рН сечі постійно <5,8) спричиняє кристалізацію СК.

Гіперурикозурія визначається як екскреція СК >4 ммоль/добу у дорослих або >0,12 ммоль/кг/добу у дітей. Кристали урату амонію утворюються в сечі за рН >6,5, високої концентрації СК за наявності амонію [91].

При утворенні конкрементів з оксалату кальцію найпоширенішими метаболічними порушеннями є гіперкальціурія (30–60% пацієнтів),

гіпероксалурія (26–67%) і гіперурикозурія (15–46%). Проте діапазони, як правило, відрізняються залежно від етнічної приналежності [91].

Враховуючи різноманітний спектр метаболічних порушень, у пацієнтів з подагрою й ураженням нирок з діагностичною метою та для створення лікувальної тактики необхідно визначати 24-годинну екскрецію СК (табл. 10).

Таблиця 10

24-годинна екскреція СК, оксалатів, кальцію і фосфору

Показник	Кров	Сеча
pH	7,35–7,45	6,2–6,5
Оксалати		<45 мг/1,73м ² /добу
СК	119–380 мкмоль/л (EAU 2021)	До 4,0 ммоль/добу (для чоловіків — до 5,0 ммоль/добу)
Кальцій	2,2–2,6 ммоль/л	2,5–8,0 ммоль/добу
Фосфор	0,81–1,29 ммоль/л	до 35 ммоль/добу

Наявність уратного нефролітіазу у пацієнта з подагрою диктує необхідність проведення ряду досліджень згідно з Настановою Європейської асоціації урологів (European Association of Urology — EAU) 2021 р. (табл. 11).

Таблиця 11

Настанова з лабораторних досліджень і аналізу конкрементів (EAU, 2021)

Рекомендації	Рейтинг сили рекомендації
Сеча	
Тест-смужка або зразок сечі: <ul style="list-style-type: none"> • еритроцити • лейкоцити • нітрити • pH сечі • мікроскопія сечі і/або бактеріальний посів сечі 	Слабкий
Кров	
Зразок сироватки крові: <ul style="list-style-type: none"> • креатинін • СК • (іонізований) кальцій • натрій • калій • загальний аналіз крові • С-реактивний білок 	Сильний

Рекомендації	Рейтинг сили рекомендацій
Виконайте тест на коагуляцію (активованій частковий тромбoplastиновий час, міжнародне нормалізоване відношення), якщо втручання є вірогідним або запланованим	Сильний
Виконайте аналіз конкременту (при першому епізоді), використовуючи валідну процедуру (рентгенівську дифракцію або інфрачервону спектроскопію)	Сильний
Повторіть аналіз конкременту у пацієнтів з: рецидивними конкрементами, не дивлячись на медикаментозну терапію; раннє рецидивування після повного позбавлення від конкрементів, пізній рецидив після тривалого періоду відсутності конкрементів, оскільки склад конкрементів може змінитися	Сильний

Клініка уратного нефролітіазу не відрізняється від інших варіантів цього ураження нирок. Тривала, безсимптомна наявність уратних конкрементів у нирках може змінюватися епізодами ниркової кольки. Конкременти із СК та урату амонію рентгеннегативні.

УЗД слід використовувати в якості основного діагностичного інструменту візуалізації при уратному нефролітіазі і нирковій кольці. Має чутливість 45% і специфічність 94% для конкрементів сечоводу; чутливість 45% і специфічність 88% для конкрементів нирок. КТ без контрастування застосовується для підтвердження діагнозу СКХ у пацієнтів з гострим боєм у боці, так як вона є точнішою за внутрішньовенну урографію (рівень доказів 1a, EAU, 2021) [91].

Зміни в аналізах сечі при уратному нефролітіазі можуть не спостерігатися. Ниркова колька супроводжується гематурією, уратною кристалурією. Лейкоцитурія та піурія є важливими симптомами приєднання ІСС. Проте при асептичних конкрементах у загальному аналізі сечі можливим є виявлення абактеріальної лейкоцитурії. Урат амонію є інфекційним конкрементом і показанням до повного хірургічного видалення та призначення антибактеріальної терапії. Ускладненнями ниркової кольки є калькульозний піелонефрит, уросепсис, постренальне гостре ураження нирок, гідронефротична трансформація нирки, формування стриктури сечоводу.

Резюме доказів і рекомендацій щодо менеджменту пацієнтів з нирковою колькою наведено в **табл. 12**.

Діагностичний та лікувальний алгоритм щодо пацієнтів з конкрементами СК та урату амонію наведено на **рис. 4**.

За наявності гіперурикозурії та гіперурикемії >380 мкмоль/л у Настанові EAU 2021 р. рекомендується призначати лужний цитрат 9–12 г/добу + алопуринол 100–300 мг або фебуксостат

80–120 мг/добу. За наявності гіперурикозурії >4 ммоль/добу — лужний цитрат 9–12 г/добу або бікарбонат натрію 1,5 г 3 рази на добу, або алопуринол 100 мг/добу.

Таблиця 12

Резюме доказів і рекомендацій щодо менеджменту пацієнтів з нирковою колькою (EAU, 2021)

Рекомендації	Рейтинг сили рекомендацій
Запропонуйте НПЗП в якості препарату першої лінії; наприклад метамізол* (діпірон); альтернативно парацетамол, або залежно від наявності факторів ризику розвитку ССЗ диклофенак**, індометацин, або ібупрофен***	Сильний
У якості другого варіанту вибору запропонуйте опіати (гідроморфін, пентазоцин або трамадол)	Слабкий
Запропонуйте ниркову декомпресію або уретероскопічне видалення конкременту у разі рефрактерного болю при нирковій кольці	Сильний
*Максимальна рекомендована разова доза для перорального прийому — 1000 мг, загальна добова доза — до 5000 мг, не рекомендується в останні 3 міс вагітності. **Впливає на ШКФ у пацієнтів зі зниженою функцією нирок. ***Рекомендується при рецидивному болю після ниркової кольки.	

Хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит

ХТІН — найчастіша форма уратної нефропатії, протягом тривалого часу перебіг є безсимптомним, спричиняє прогресування ХХН. Розвиток ХТІН може передувати першому суглобовому нападу. Клініка інтерстиціального нефриту не має яскраво виражених особливостей. «Строкатий» сечовий синдром характеризується протеїнурією (не більше 1,5–2,0 г/л), незначною гематурією і лейкоцитурією, зниженням питомої ваги сечі. Зменшення екскреції СК з сечею в поєднанні з вираженою гіперурикемією вказує на вираженість ураження тубулоінтерстицію нирок. Типовим є раннє приєднання гіпостенурії та ніктурії, а також АГ з гломерулосклерозом. Поява важко контрольованої АГ свідчить про прогресування гломерулосклерозу або формування атеросклеротичного стенозу ниркових артерій [92].

Лікування при ХТІН має бути комплексним, впливати на патогенетичні фактори захворювання й різні його симптоми. УЗТ поєднується з антигіпертензивною терапією (ІАПФ або блокатори рецепторів ангіотензину II), спрямованою на нормалізацію артеріального тиску, зменшення вираженості або усунення протеїнурії, покращення функціонального стану нирок. Призначаються антиагреганти/антикоагулянти.

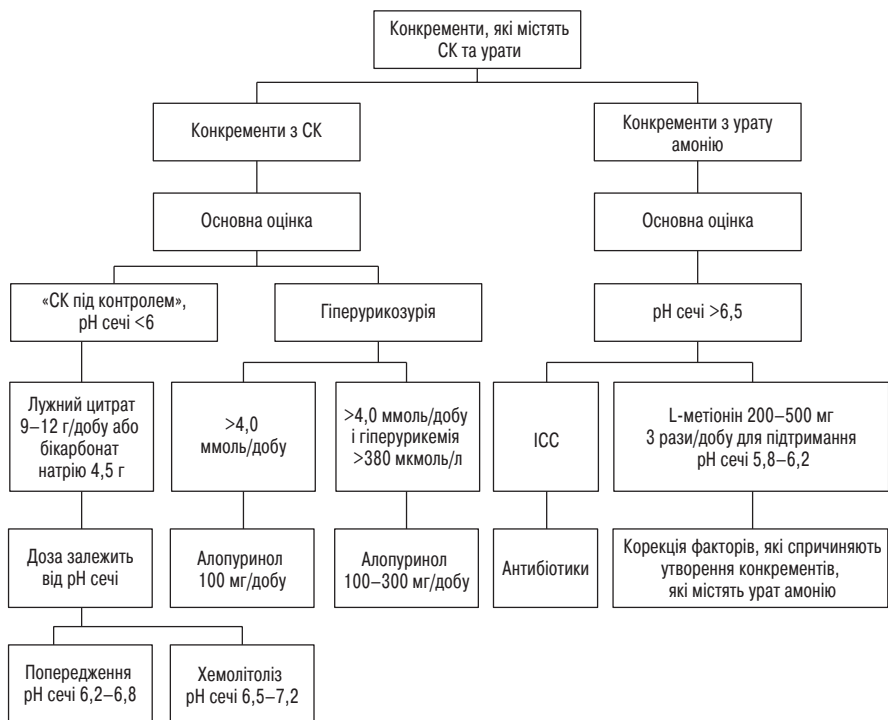


Рис. 4. Діагностичний і терапевтичний алгоритм при конкрементах із СК і урату амонію

Терапія при уратній нефропатії визначається її своєчасною діагностикою. Це одне з небагатьох хронічних прогресуючих захворювань, яке може бути попереджено за умови ранньої та адекватної первинної і вторинної профілактики уратного дисметаболізму. Нормалізація рівня СК спрямована на запобігання виникненню ураження нирок, прогресуванню ХХН, а також зниження ризику серцево-судинних ускладнень [93, 94].

ПРИКЛАДИ ФОРМУЛЮВАННЯ ДІАГНОЗУ

1) Гострий подагричний артрит, 1 атака з ураженням великого пальця стопи, рентген-стадія 0, СФН ІІІ. СКХ. ХХН 1 ст.

2) Хронічний подагричний артрит, поліартрит, загострення з переважним ураженням суглобів стопи, колінних суглобів, з наявністю периферичних тофусів у ділянці вушних раковин, рентген-стадія ІІ, СФН ІІ. ХХН 2 ст.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Richette P., Perez-Ruiz F., Doherty M. et al.** (2014) Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol*, Nov; 10(11): 654–61. doi: 10.1038/nrrheum.2014.124. Epub 2014 Aug 19.
2. **Richette P., Bardin T.** (2010) Gout. *Lancet*, Jan 23; 375(9711): 318–28. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7. Epub 2009 Aug 17. PMID: 19692116.
3. **Kuo C.F., Grainge M.J., Zhang W., Doherty M.** (2015) Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*, Nov; 11(11): 649–62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91. Epub 2015 Jul 7.
4. **Коваленко В.М., Корнацький В.М. (ред.)** (2018) Актуальні проблеми здоров'я та мінімізація їх в умовах збройного конфлікту в Україні (Посібник). Київ, 215 с.
5. **Chandratne P., Roddy E., Clarson L. et al.** (2013) Health-related quality of life in gout: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*, Nov; 52(11): 2031–40. doi: 10.1093/rheumatology/ket265. Epub 2013 Aug 11.
6. **McCarthy D.J., Hollander J.L.** (1961) Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Ann Intern Med*, Mar; 54: 452–60. doi: 10.7326/0003-4819-54-3-452. PMID: 13773775.
7. **Pineda C., Amezcu-Guerra L.M., Solano C. et al.** (2011) Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: an ultrasound controlled study. *Arthritis Res Ther*, Jan 17; 13(1): R4. doi: 10.1186/ar3223.
8. **Pascual E., Sivera F.** (2007) Why is gout so poorly managed? *Ann Rheum Dis*, Oct; 66(10): 1269–70. doi: 10.1136/ard.2007.078469.
9. **Krishnan E., Baker J.F., Furst D.E., Schumacher H.R.** (2006) Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum*, Aug; 54(8): 2688–96. doi: 10.1002/art.22014.
10. **Merriman T.R., Dalbeth N.** (2011) The genetic basis of hyperuricaemia and gout. *Joint Bone Spine*, Jan; 78(1): 35–40. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.02.027. Epub 2010 May 15.
11. **Dalbeth N., Stamp L.** (2014) Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann Rheum Dis*, Sep; 73 (9): 1598–600. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205304. Epub 2014 Apr 9.
12. **Chhana A., Lee G., Dalbeth N.** (2015) Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review. *BMC Musculoskelet Disord*, Oct 14; 16: 296. doi: 10.1186/s12891-015-0762-4.
13. **Crışan T.O., Cleophas M., Oosting M. et al.** (2016) Soluble uric acid primes TLR-induced pro-inflammatory cytokine production by human primary cells via inhibition of IL-1Ra. *Ann Rheum Dis*, Apr; 75(4): 755–62. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206564. Epub 2015 Feb 3.
14. **Choi H.K., Willett W., Curhan G.** (2010) Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA*, Nov 24; 304(20): 2270–8. doi: 10.1001/jama.2010.1638. Epub 2010 Nov 10.
15. **Hediger M.A., Johnson R.J., Miyazaki H., Endou H.** (2005) Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)*, Apr; 20: 125–33. doi: 10.1152/physiol.00039.2004.
16. **Gibson T.** (2012) Hyperuricemia, gout and the kidney. *Curr Opin Rheumatol*, Mar; 24(2): 127–31. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834f049f.
17. **Ichida K., Matsuo H., Takada T. et al.** (2012) Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun*; 3: 764. <https://doi.org/10.1038/ncomms1756>.
18. **Gibson T., Waterworth R., Hatfield P. et al.** (1984) Hyperuricaemia, gout and kidney function in New Zealand maori men. *Rheumatology*, Nov; 23(4): 276–282. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/23.4.276>.
19. **Tykariski A.** (1991) Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate secretion. *Nephron*, 59(3): 364–8. doi: 10.1159/000186593.

20. **Lin J.L., Yu C.C., Lin-Tan D.T., Ho H.H.** (2001) Lead chelation therapy and urate excretion in patients with chronic renal diseases and gout. *Kidney Int*, Jul; 60(1): 266–71. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00795.x.
21. **Dalbeth N., Stamp L.K., Merriman T.R.** (2017) The genetics of gout: towards personalised medicine? *BMC Med*, 15: 108. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0878-5>.
22. **Kalousdian S., Fabsitz R., Havlik R. et al.** (1987) Heritability of clinical chemistries in an older twin cohort: the NHLBI Twin Study. *Genet Epidemiol*, 4(1): 1–11. doi: 10.1002/gepi.1370040102.
23. **Krishnan E., Lessow-Schlaggar C.N., Krasnow R.E., Swan G.E.** (2012) Nature versus nurture in gout: a twin study. *Am J Med*, 125(5): 499–504. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.11.010>.
24. **Whitfield J.B., Martin N.G.** (1983) Inheritance and alcohol as factors influencing plasma uric acid levels. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 32(2): 117–26. doi: 10.1017/s0001566000006401.
25. **Maurano M.T., Humbert R., Rynes E. et al.** (2012) Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA. *Science*, 337(6099): 1190–5. doi: 10.1126/science.1222794. Epub 2012 Sep 5.
26. **Kottgen A., Albrecht E., Teumer A. et al.** (2013) Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat Genet*, 45(2): 145–54. doi: 10.1038/ng.2500. Epub 2012 Dec 23.
27. **Li S., Sanna S., Maschio A. et al.** (2007) The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti cohorts. *PLoS Genet*, 3(11), e194. doi: 10.1371/journal.pgen.0030194.
28. **Doring A., Gieger C., Mehta D. et al.** (2008) SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet*, 40(4): 430–6. doi: 10.1038/ng.107. Epub 2008 Mar 9.
29. **Vitart V., Rudan I., Hayward C. et al.** (2008) SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet*, 40(4): 437–42. doi: 10.1038/ng.106. Epub 2008 Mar 9.
30. **Dehghan A., Kottgen A., Yang Q. et al.** (2008) Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet*, 372(9654): 1953–61. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61343-4. Epub 2008 Oct 1.
31. **Kolz M., Johnson T., Sanna S. et al.** (2009) Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. *PLoS Genet*, 5(6), e1000504. doi: 10.1371/journal.pgen.1000504. Epub 2009 Jun 5.
32. **Yang Q., Kottgen A., Dehghan A. et al.** (2010) Multiple genetic loci influence serum urate levels and their relationship with gout and cardiovascular disease risk factors. *Circ Cardiovasc Genet*, 3(6): 523–30. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.109.934455. Epub 2010 Sep 30.
33. **Okada Y., Sim X., Go M.J. et al.** (2012) Meta-analysis identifies multiple loci associated with kidney function-related traits in east Asian populations. *Nat Genet*, 44(8): 904–9. doi: 10.1038/ng.2352.
34. **Charles B.A., Shriner D., Doumatey A. et al.** (2011) A genome-wide association study of serum uric acid in African Americans. *BMC Med Genomics*, 4: 17. doi: 10.1186/1755-8794-4-17.
35. **Tin A., Woodward O.M., Kao W.H. et al.** (2011) Genome-wide association study for serum urate concentrations and gout among African Americans identifies genomic risk loci and a novel URAT1 loss-of-function allele. *Hum Mol Genet*, 20(20): 4056–68. doi: 10.1093/hmg/ddr307. Epub 2011 Jul 18.
36. **Kenny E.E., Kim M., Gusev A. et al.** (2011) Increased power of mixed models facilitates association mapping of 10 loci for metabolic traits in an isolated population. *Hum Mol Genet*, 20(4): 827–39. doi: 10.1093/hmg/ddq510. Epub 2010 Nov 30.
37. **Voruganti V.S., Kent Jr.J.W., Debnath S. et al.** (2013) Genome-wide association analysis confirms and extends the association of SLC2A9 with serum uric acid levels to Mexican Americans. *Front Genet*, 4: 279. doi: 10.3389/fgene.2013.00279.
38. **Nakayama A., Matsuo H., Nakaoka H. et al.** (2014) Common dysfunctional variants of ABCG2 have stronger impact on hyperuricemia progression than typical environmental risk factors. *Sci Rep*, 4: 5227. <https://doi.org/10.1038/srep05227>.
39. **Matsuo H., Chiba T., Nagamori S. et al.** (2008) Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am J Hum Genet*, 83: 744–51. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.11.001. Epub 2008 Nov 20.
40. **Wen C., Yee S., Liang X. et al.** (2015) Genome-wide association study identifies ABCG2 (BRCP) as an allopurinol transporter and a determinant of drug response. *Clin Pharm Ther*, 97(5): 518–25. doi: 10.1002/cpt.89. Epub 2015 Apr 6.

41. **Roberts R.L., Wallace M.C., Phipps-Green A.J. et al.** (2017) ABCG2 loss-of-function polymorphism predicts poor response to allopurinol in patients with gout. *Pharmacogenomics J*, Mar; 17(2): 201–203. doi: 10.1038/tpj.2015.101. Epub 2016 Jan 26.
42. **Miyata H., Takeda T., Toyoda Y. et al.** (2016) Identification of febuxostat as a new strong ABCG2 inhibitor: potential applications and risks in clinical situations. *Front Pharmacol*, 7: 518. Published online 2016 Dec 27. doi: 10.3389/fphar.2016.00518.
43. **Ko T.M., Tsai C.Y., Chen S.Y. et al.** (2015) Use of HLA-B*58:01 genotyping to prevent allopurinol induced severe cutaneous adverse reactions in Taiwan: national prospective cohort study. *BMJ*, 351: h4848. doi: 10.1136/bmj.h4848.
44. **Lonjou C., Borot N., Sekula P. et al.** (2008) A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics*, 18(2): 99–107. doi: 10.1097/FPC.0b013e3282f3ef9c.
45. **Genin E., Schumacher M., Roujeau J.C. et al.** (2011) Genome-wide association study of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Europe. *Orphanet J Rare Dis*, Jul 29; 6: 52. doi: 10.1186/1750-1172-6-52.
46. **Pilotto A., Seripa D., Franceschi M. et al.** (2007) Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology*, Aug; 133(2): 465–71. doi: 10.1053/j.gastro.2007.05.025. Epub 2007 May 21.
47. **Richette P., Doherty M., Pascual E., et al.** (2017) 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*, 76(1): 29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-20970.
48. **Qaseem A., Harris R.P., Forciea M.A.** (2017) Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 166(1): 58–68. doi: 10.7326/M16-0570.
49. **Neogi T., Jansen T.L., Dalbeth N. et al.** (2015) 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, 74(10): 1789–98. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208237.
50. **Елисеєв М.С.** (2015) Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR). *Научно-практическая ревматология*, 53(6): 581–585. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-581-585>.
51. **Richette P., Doherty M., Pascual E. et al.** (2020) 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis*, 79(1): 31–38. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215315.
52. **Janssens H.J., Fransen J., van de Lisdonk E.H. et al.** (2010) A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med*, Jul 12; 170(13): 1120–6. doi: 10.1001/archinternmed.2010.196.
53. **Sivera F., Andres M., Carmona L. et al.** (2014) Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis*, 73(2): 328–335. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203325.
54. **Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al.** (1977) Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout. *Arthritis Rheum*, Apr; 20(3): 895–900. doi: 10.1002/art.1780200320.
55. **Дзяк Г.В., Коваленко В.Н., Хомазюк Т.А.** (2020) Подагра: взгляд в будущее, Киев, МОРИОН, 192 с.
56. **Головач І.Ю., Єрудіна Є.Д.** (2019) Подагра: стара знайома в рамках сучасних рекомендацій. *Практикуючий лікар*, 8(2): 9–27.
57. **Taylor W.J., Fransen J., Jansen T.L. et al.** (2015) Study for Updated Gout Classification Criteria: Identification of Features to Classify Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 67(9): 1304–1315. doi: 10.1002/acr.22585.
58. **Zhang W., Doherty M., Pascual E. et al.** (2006) EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, Oct; 65(10): 1301–11. doi: 10.1136/ard.2006.055251. Epub 2006 May 17.
59. **Барскова В.Г., Елисеєв М.С., Владимиров С.А.** (2010) Диагностика микрокристаллической патологии суставов методом поляризационной микроскопии (трактовка и методические рекомендации к исследованию). *Современная ревматология*, 1: 84–88.

60. **Jansen T.L., Rasker J.J.** (2011) Therapeutic consequences of crystals in the synovial fluid: a review for clinicians. *Clin Exp Rheumatol*, 29(6): 1032–1039.
61. **Swan A., Amer H., Dieppe P.** (2002) The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey. *Ann Rheum Dis*, 61(6): 493–498. doi:10.1136/ard.61.6.493.
62. **Ottaviani S., Bardin T., Richette P.** (2012) Usefulness of ultrasonography for gout. *Joint Bone Spine*, 79(5): 441–5. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.01.012.
63. **Thiele R.G., Schlesinger N.** (2007) Diagnosis of gout by ultrasound. *Rheumatology (Oxford)*, 46(7): 1116–21. doi: 10.1093/rheumatology/kem058.
64. **Durcan L., Grainger R., Keen H.I. et al.** (2016) Imaging as a potential outcome measure in gout studies: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*, 45(5): 570–579. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.09.008.
65. **Gentili A.** (2003) Advanced imaging of gout. *Semin Musculoskelet Radiol*, 7(3): 165–174. doi: 10.1055/s-2003-43227.
66. **McQueen F.M., Doyle A., Dalbeth N.** (2011) Imaging in gout--what can we learn from MRI, CT, DECT and US? *Arthritis Res Ther*, 13(6): 246. doi: 10.1186/ar3489.
67. **Melzer R., Pauli C., Treumann T., Krauss B.** (2014) Gout tophus detection-a comparison of dual-energy CT (DECT) and histology. *Semin Arthritis Rheum*, 43(5): 662–665. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.11.002.
68. **Lambert R.G.W., Ostergaard M., Jaremko J.L.** (2018) Magnetic Resonance Imaging in Rheumatology. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 26(4): 599–613. doi: 10.1016/j.mric.2018.06.008.
69. **FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al.** (2020) 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, Jun; 72(6): 744–760. doi: 10.1002/acr.24180. Epub 2020 May 11.
70. **Roddy E.** (2008) Hyperuricemia, gout, and lifestyle factors. *J Rheumatol*, 35(9): 1689–91 (ISSN: 0315-162X).
71. **Bruce M., Rothschild M.D.** (2021) Gout and Pseudogout Treatment & Management. Updated: Jan 26. <https://emedicine.medscape.com/article/329958-treatment#d12>.
72. **Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W. et al.** (2004) Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*, Apr 17; 363(9417): 1277–81. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16000-5.
73. **Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P. et al.** (2012) 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, Oct; 64(10): 1431–1446. doi: 10.1002/acr.21772.
74. **Saag K., So A., Khanna P. et al.** (2020) THU0409 A randomized, Phase 2 study evaluating the efficacy and safety of ANAKINRA in difficult-to-treat acute Gouty Arthritis: The AnaGo Study. *Ann Rheum Dis*, 79(Suppl 1): 442. doi:10.1136/annrheumdis-2020-eular.
75. **Schlesinger N., Alten R.E., Bardin T. et al.** (2012) Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis*, 71(11): 1839–1848. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200908.
76. **Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D. et al.** (2012) 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64(10): 1447–61. doi: 10.1002/acr.21773.
77. **Talaat M., Park K., Schlesinger N.** (2021) Contentious Issues in Gout Management: The Story so Far. *Open Access Rheumatol*, May 12; 13: 111–122. doi: 10.2147/OARRR.S282631. eCollection 2021.
78. **Schlesinger N., Etzel C.J., Greenberg J. et al.** (2016) Gout prophylaxis evaluated according to the 2012 American College of Rheumatology Guidelines: analysis from the CORRONA Gout Registry. *J Rheumatol*, 43(5): 924–930. doi:10.3899/jrheum.
79. **Mouradjian M.T., Plazak M.E., Gale S.E.** (2020) Pharmacologic Management of Gout in Patients with Cardiovascular Disease and Heart Failure. *Am J Cardiovasc Drugs*, Oct; 20(5): 431–445. doi: 10.1007/s40256-020-00400-6.
80. **FitzGerald J.D., Mikuls T.R., Neogi T. et al.** (2018) Development of the American College of Rheumatology Electronic Clinical Quality Measures for Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, May; 70(5): 659–671. doi: 10.1002/acr.23500. Epub 2018 Apr 12.
81. **Chung W.H., Chang W.C., Stocker S.L. et al.** (2015) Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma

- levels of oxypurinol and granulysin. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(12): 2157–2164. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205577>.
82. **Kuo C.F., Grainge M.J., Mallen C. et al.** (2015) Eligibility for and Prescription of Urate-Lowering Treatment in Patients With Incident Gout in England. *JAMA*, 312(24): 2684–2685. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.14484>.
 83. **Yamanaka H., Tamaki S., Ide Y. et al.** (2018) Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study. *Ann Rheum Dis*, Feb; 77(2): 270–276. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211574. Epub 2017 Nov 4.
 84. **Mackenzie I.S., Ford I., Nuki G. et al.** (2020) Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*, Nov 28; 396(10264): 1745–1757. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0. Epub 2020 Nov 9.
 85. **Rezapour A., Alidoost S., Asgharzadeh A. et al.** (2020) Cost-effectiveness of allopurinol versus febuxostat in the treatment of gout patients: A systematic review. *Med J Islam Repub Iran*, 34: 41. Published 2020 Apr 30. doi:10.34171/mjiri.34.41.
 86. **Watanabe K., Nakayama M., Yamamoto T. et al.** (2021) Different clinical impact of hyperuricemia according to etiologies of chronic kidney disease: Gonryo Study. *PLoS One*, 25; 16(3): e0249240. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249240>.
 87. **Stack A.G., Johnson M.E., Blak B. et al.** (2019) Gout and the risk of advanced chronic kidney disease in the UK health system: a national cohort study. *BMJ Open*, 9(8): e031550. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031550.
 88. **Piani F., Johnson R.J.** (2021) Does gouty nephropathy exist, and is it more common than we think? *Kidney Int, Jan*; 99(1): 31–33. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.015.
 89. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group** (2013) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter. Suppl*, 3: 1–150. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.
 90. **Lusco M.A., Fogo A.B., Najafian B. et al.** (2017) AJKD Atlas of Renal Pathology: Gouty Nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 69(1): e5–e6. DOI:<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.11.006>.
 91. **Turk C., Neisius A., Petrik A. et al.** (2021) EAU guidelines on urolithiasis. *Eur Assoc Urol*. <https://uroweb.org/guideline/urolithiasis>.
 92. **Михайлова З., Михайлова Ю.** (2018) Подагрическая нефропатия: диагностика, подходы к лечению. *Врач*, 29(7): 26–29. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-07-04>.
 93. **Stamp L.K., Farquhar H., Pisaniello H.L. et al.** (2021) Management of gout in chronic kidney disease: a G-CAN Consensus Statement on the research priorities. *Nature Reviews Rheumatology*, 17: 633–641. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00657-4>.
 94. **Viazzi F., Russo E., Leoncini G. et al.** (2021) Serum uric acid and kidney disease measures independently predict cardiovascular and total mortality: the uric acid right heart health (URRAH) PROJECT. *Front Cardiovasc Med*, Sep 27; 8: 713652. doi: 10.3389/fcvm.2021.713652. eCollection 2021.
 95. **Bardin T., Richette P.** (2014) Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol*, Mar; 26(2): 186–91. doi: 10.1097/BOR.0000000000000028.
 96. **Perez-Ruiz F., Marimon E., Chinchilla S.P.** (2015) Hyperuricaemia with deposition: latest evidence and therapeutic approach. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, Dec; 7(6): 225–233. doi: 10.1177/1759720X15599734.
 97. **Neilson J., Bonnon A., Dickson A., Roddy E.; Guideline Committee** (2022) Gout: diagnosis and management—summary of NICE guidance. *BMJ*, Aug 30; 378: o1754. doi:10.1136/bmj.o1754. PMID: 36041743.
 98. **Drosos G.C., Vedder D., Houben E. et al.** (2022) EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*, Jun; 81(6): 768–779. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221733. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35110331.
 99. **Singh Jasvinder A.** (2022) Disease modification in gout: a qualitative study of gout expert rheumatologists. *Rheumatology advances in practice*, 3 Jan; 6(1): rkab107.

ДОДАТОК 1. МЕТОДОЛОГІЯ РОЗРОБКИ

Опис методів, використовуваних для аналізу доказів:

Відбір публікації як потенційного джерела доказової інформації відбувався після вивчення використаної в роботі методології, для визначення її валідності та рівня доказовості. Написання монографії відповідає міжнародним стандартам, викладеним в Опитувальнику з експертизи та оцінки настанов (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation — AGREE), і рекомендаціям Міжнародної мережі розробників клінічних настанов (Guidelines International Network — GIN).

Індикатори належної практики (Good Practice Points — GPPs).

GPPs базується на клінічному досвіді експертів робочої групи з розробки рекомендацій.

Цільова аудиторія цих клінічних рекомендацій:

- 1) лікарі-ревматологи;
- 2) лікарі-терапевти;
- 3) лікарі загальної практики (сімейні лікарі);
- 4) лікарі — ортопеди-травматологи;
- 5) лікарі фізичної реабілітації.

Коментарі, отримані від експертів, систематизувалися та обговорювалися головою та членами робочої групи, реєструвалися зміни кожного пункту рекомендацій.

Таблиця 1

Рівні переконливості із зазначенням використаної класифікації рівнів переконливості

Рівень переконливості	Визначення	Пропозиції щодо застосування
1a	Метааналізи високої якості, систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) або РКД з дуже низьким ризиком систематичних помилок	Рекомендовано/ показано
1b	Якісно проведені метааналізи, систематичні, або як мінімум одне проведене РКД з низьким ризиком систематичних помилок	Рекомендовано/ показано
2a	Проведене як мінімум одне РКД без рандомізації, низький рівень помилки	Варто застосовувати
2b	Проведені дослідження випадок-контроль або когортні дослідження із середнім ризиком ефектів змішування або систематичних помилок і середньою ймовірністю причинного взаємозв'язку	Можна застосовувати
3	Неаналітичні дослідження (наприклад описи випадків, серії випадків, дослідження випадок-контроль)	Не рекомендовано
4	Думка експертів/клінічний досвід, спостереження	Не рекомендовано

Таблиця 2

Рівні доказовості рекомендацій із зазначенням використаної класифікації рівнів доказовості

Рівні доказовості	Опис
A	Щонайменше один метааналіз, систематичний огляд або РКД, оцінені як 1a, безпосередньо застосовні до цільової популяції та демонструють стійкість результатів <i>або</i> група доказів, що включає результати досліджень, оцінені як 1b, безпосередньо застосовні до цільової популяції та демонструють загальну стійкість результатів
B	Група доказів, що включає результати досліджень, оцінені як 2b, безпосередньо застосовні до цільової популяції та демонструють загальну стійкість результатів <i>або</i> екстрапольовані докази з досліджень, оцінених як 1a або 1b
C	Група доказів, що включає результати досліджень, оцінені як 2a, безпосередньо застосовні до цільової популяції та демонструють загальну стійкість результатів <i>або</i> екстрапольовані докази з досліджень, оцінених як 2b
D	Докази рівня 3 або 4; <i>або</i> екстрапольовані докази з досліджень, оцінених як 2a

ДОДАТОК 2. РЕКОМЕНДАЦІЇ МІЖНАРОДНИХ ТОВАРИСТВ ЩОДО МЕНЕДЖМЕНТУ ПАЦІЄНТІВ З ПОДАГРОЮ

Класифікаційні критерії для подагри ACR/EULAR, 2015 (адаптовано нами за Neogi et al. [50])

Як мінімум, один епізод припухання, болю або болючості суглоба або суглобової капсули

- Без аспірації
- Аспірація негативна на кристали МУН

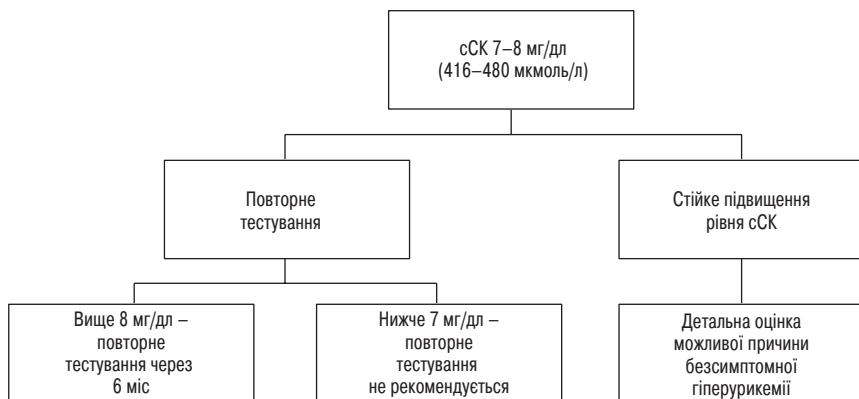
Аспірація позитивна на кристали МУН:
класифікація подагри та діагноз

Інші класифікаційні критерії:

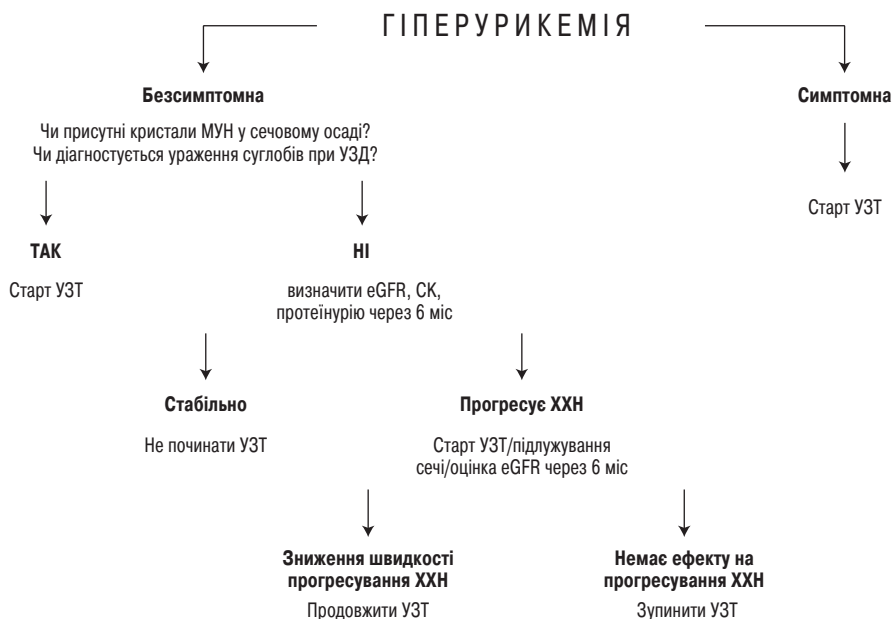
- Клінічні (4 критерії, загальний рахунок 0–11 балів)
- Лабораторні (2 критерії, загальний рахунок 6–4 бали)
- Візуалізація (2 критерії, загальний рахунок 0–8 балів, включаючи DECT)

Класифікується як подагра, якщо сума балів більше 8

Алгоритм дій при виявленій гіперурикемії (адаптовано нами за Bardin et al. [95])



Запропонований алгоритм призначення уратзнижувальної терапії при гіперурикемії (адаптовано нами за Perez-Ruiz et al. [96])



Примітка: GFR— швидкість клубочкової фільтрації.

ПОДАГРА
Монографія

Редактор: *А.М. Галета*
Коректор: *Т.О. Ткачук*
Комп'ютерна верстка: *Т.О. Полічева*
Дизайн: *О.Ю. Лебедєв*

Підписано до друку
Формат 60×80^{1/16}.
Друк офсетний.
Ум.-др. арк. 4,3. Обл.-вид. арк. 3,7.
Зам. № . Наклад 5000 прим.

Видавець: ТОВ «МОРІОН»
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 642 від 22.10.2001 р.
02140, Київ, просп. Бажана, 10А
Тел./факс: (44) 585-97-10 (багатоканальний)
E-mail: public@morion.ua
<http://www.morion.ua>

Видруковано:
ТОВ «Бізнес-Логіка»: пров. Радищева, 4, м. Київ, 03124.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3693
від 02.02.2010 р.