

## НАУКОВІ ОГЛЯДИ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(4)-26

УДК: 616-002.78:93

### ПОДАГРА: ВІД ІСТОРІЇ ДО СЬОГОДЕННЯ

Слепченко Н. С.<sup>1</sup>, Побережець В. Л.<sup>1</sup>, Ліваковський К. С.<sup>2</sup>, Керніцький В. В.<sup>1</sup>, Матвієнко К. М.<sup>1</sup>, Бохан А. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018),

<sup>2</sup>Комунальне неприбуткове підприємство "Вінницька міська клінічна лікарня №1" (Хмельницьке шосе, 96, м. Вінниця, Україна, 21029)

Відповідальний за листування:  
e-mail: nataliaslepchenko@gmail.com

Статтю отримано 11 вересня 2024 р.; прийнято до друку 16 жовтня 2024 р.

**Анотація.** Подагра (англ. Gout) - це метаболічне захворювання, спричинене відкладанням кристалів моноурату натрію (МУН) в суглобах, що призводить до запалення та пошкодження тканин. У зв'язку з підвищенням рівня життя кількість хворих на подагру у світі постійно зростає. Наукові погляди на причини появи та клінічні прояви цієї хвороби з часом змінювались і доповнювались. Метою нашої роботи є вивчення історії подагри, дослідження останніх даних про неї. Ми провели огляд та аналіз літератури на основі настанов EULAR, ACR, NICE та статей із фахових медичних журналів, використовуючи базу PubMed. За запитом знайдено майже 20 тисяч результатів, проте лише 36 статей були пов'язані з поставленою метою. Увагу зосередили на статтях, опублікованих упродовж останніх 5-10 років. Під час пошуку інформації ми виділили основні моменти з рекомендацій і узагальнили відому на сьогодні інформацію. Перспективним напрямом є дослідження всіх аспектів цього захворювання, що сприятиме розвитку системи охорони здоров'я, запобігатиме поширенню подагри.

**Ключові слова:** подагра, історія медицини, EULAR, ACR, NICE, сечова кислота, гіперурикемія.

#### Вступ

В останні десятиліття кількість випадків захворювань на подагру постійно зростає. Це пояснюється такими чинниками, як: зміни в харчуванні, зокрема надмірне споживання пуринів (органічне м'ясо, морепродукти, пиво); збільшення тривалості життя; збільшене використання діуретиків та препаратів, що сприяють гіперурикемії [6]. Існують деякі географічні відмінності поширення цього захворювання в Європі та Азії. Частково це пояснюється традиційною їжею жителів Азії: рисом та овочами, які містять дуже низьку кількість пуринів, на відміну від європейців, які споживають значно більше м'яса, алкоголю та морепродуктів. Згідно з даними He Q. et al. (2023), станом на 2023 рік у всьому світі зареєстровано 10 016 336 випадків захворювання. За прогнозами до 2035 року кількість випадків подагри збільшиться до 12 082 807 [9]. Відповідно до даних цього дослідження структура захворювання за статтю залишається стабільною і становить 3:1 (чоловіки : жінки). Ґрунтуючись на даних ретроспективного дослідження, проведеного в Китаї, розрізняють подагру з раннім (до 40 років) і пізнім початком (після 40 років) [36]. На ранній початок захворювання більше впливає спосіб життя, тоді як на пізній - супутні захворювання. Етіологія подагри - багатофакторна, включає генетичну залежність, супутні захворювання, стиль харчування [6]. Підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові - гіперурикемія, незалежно від причини, зрештою, призводить до розвитку подагри в частини пацієнтів. Чинник, який відповідає за кристалізацію сечової кислоти в синовіальній рідині та в тканинах осіб із гіперурикемією, досі невідомий [12]. Гіперурикемія може бути первинною (ідіопатичною) та

вторинною (набутою). Первинна гіперурикемія генетично зумовлена дефектами ферментів, які беруть участь в обміні пуринів, вторинна є наслідком зниження екскреції сечової кислоти, підвищення утворення сечової кислоти, або їхнім поєднанням [6]. Тобто, розвиток подагри є багатофакторним процесом, а її лікування - непростим викликом для медицини.

**Мета** роботи - дослідити еволюцію уявлень, сучасні підходи до діагностики та лікування подагри.

#### Матеріали та методи

Проведено аналіз настанов Європейського альянсу асоціацій ревматологів (EULAR), Американського коледжу ревматології (ACR), Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги (NICE) та статей фахових медичних журналів. Пошук інформації здійснювався з використанням ключових слів: "gout", "uric acid", "hyperuricemia". Для пошуку використовувалась загальнодоступна база PubMed. За запитом знайдено майже 20 тисяч результатів. Перевага надавалась статтям, опублікованим протягом останніх 5-10 років. Меті роботи відповідали 32 статті.

#### Результати. Обговорення

Подагра - це хвороба з такою давньою історією, що навіть важко встановити, хто ж описав її перший. Перші згадки про подагру зафіксовані древніми єгиптянами у 2640 р. до н.е. [21]. Вони не давали визначення терміну, проте описували симптоми, які можуть бути пов'язані з подагричним артритом. Наступним, хто згадував симптоми подагри, був давньогрецький лікар Гіппократ [20,

22]. Приблизно у 400 році до н.е. у своїй роботі "Афоризми" Гіппократ уперше дав назву захворювання - "нога в пастці" (pod - "стопа" і agra - "напад", "зрада", "пастка"). Назва захворювання змінювалась залежно від місця ураження суглоба: хірагра - ураження кисті, гонагра - коліна, омагра - плеча [15]. У цій же роботі він навів 5 афоризмів, які стосуються подагри: "Євнухи не хворіють на подагру", "Жінки не хворіють на подагру допоки не припиниться менструація", "Юнаки не хворіють на подагру до статевому акту", "При подагричних захворюваннях запалення зникає протягом 40 днів", "Подагра посилюється навесні та восени" [20]. Також Гіппократ уперше пов'язав хворобу з розкішним життям, назвавши її "артритом багатих", на відміну від ревматизму - "артриту бідних". Причиною виникнення хвороби він вважав накопичення однієї з чотирьох рідин організму - "флегми", яка потрапляла в суглоб та викликала біль і запалення.

У першому столітті н.е. Авл Корнелій Цельс помітив зв'язок між алкоголем, переїданням та захворюванням суглобів [22]. Тоді ж римський сенатор Сенека наголошував на ролі спадковості у виникненні подагри, зазначав, що жінки дедалі частіше хворіють на подагру, ймовірно через суперництво між ними та чоловіками, які ведуть розпусне життя [21]. Римський філософ Гален уперше описав "тофус", як тривалий прояв подагри. Завдяки працям цих вчених подагра тривалий час вважалася хворобою, пов'язаною з "розпустою, нестриманістю та спадковістю". Надалі протягом століть знання про подагру доповнювались лише описом клініки, все більше стираючи межу між нею і ревматизмом.

Першим, хто використав слово подагра в західному вигляді (gout), був домініканський монах Рендольф з Бокінга - домашній капелан єпископа Чічестера (1197-1258 pp.) [21]. Термін походив від латинського слова gutta - "крапля", що узгоджувалось із теорією Гіппократа. Найвагоміший внесок у вивчення подагри зробив Томас Сіденхем (XVII ст.) - англійський лікар та прихильник робіт Гіппократа, який сам страждав від подагри. Він зробив перший класичний опис загострення подагри: "Пацієнт лягає спати та спокійно спить приблизно до другої години ночі, коли його прокидає біль, який зазвичай захоплює великий палець ноги, але іноді п'яту, гомілку або щиколотку. Біль нагадує біль при вивиху кістки ... і відразу ж змінюється ознобом, тремтінням і невеликим підвищенням температури ... біль ..., який спочатку слабкий ..., з кожною годиною поступово посилюється ... настільки надзвичайно боляче, що не витримати ні ваги одягу, ні тремтіння кімнати від людини, яка в ній швидко крокує" [20, 21]. Томас Сіденхем також описав клінічні відмінності подагри від ревматизму. Однак на той час причина виникнення хвороби залишалась невідомою.

Перший крок у з'ясуванні етіології подагри зробив винахідник мікроскопа Антоні ван Левенгук (1632-1723). Він описав кристали в подагричному тофусі [2], хоч і не знав їхньої природи [20, 22]. Півстоліття потому лікар Вільям Стьюклі, у якого також була подагра, описав

кристали з тофуса. У 1776 році шведський хімік Шеєле виділив нову речовину з ниркового конкременту, а згодом у 1797 році англійський хімік Вуалстон виділив аналогічну речовину з тофуса його власного вуха. Цю речовину спочатку називали "уролітичною кислотою", але в 1798 році французький хімік Фуркруа помітив, що вона входить до складу сечі і назвав її "сечова кислота" [22]. Головну причину виникнення подагри назвав Альфред Берінг Гаррод після проведення першого у світі клінічного хімічного тесту, який детально описаний у його книзі "Природа і лікування подагри та ревматичної подагри" (1859). Він висунув гіпотезу, що "відкладений урат можна розглядати як причину, а не наслідок подагричного запалення". Пізніше це експериментально підтвердив Фрейдвел, який зробив внутрішньосуглобову ін'єкцію мікрокристалів урату натрію, а також Гіс, який підшкірно ввів кристали натрію, що викликало утворення тофуса [20, 22].

Проте такі важливі експерименти протягом наступного півстоліття не привертати достатньої уваги вчених, аж до публікації наріжної статті Маккарті та Холландера. За допомогою поляризаційної мікроскопії вчені довели, що кристали синовіальної рідини в пацієнтів, хворих на подагру, складається з урату натрію і їхнє накопичення в суглобі викликає запальну реакцію. Лише в 1931 році Арчібалд Гаррод (син Альфреда Гаррода) запропонував внести подагру до розладів, які можуть бути результатом "вроджених помилок метаболізму" [22]. До цього у 1961 році Зегмільер із колегами описав роль надмірного утворення уратів і порушення їхнього виведення в патогенезі гіперурикемії [20]. Перший дефіцит пуринового ферменту, пов'язаний із рідкісною успадкованою подагрою, був описаний лише в 1967 році.

Усупереч важкості захворювання у всі часи "хвороба королів" була соціально бажаною через її поширення серед впливових та заможних людей [22]. Ще в 1739 році Ежен Мушрон вихваляв цю хворобу, вказував, що це хвороба розумних, обдарованих людей, королів та полководців. У своїй монографії про історію подагри Коупмен посилається на коментар в лондонській газеті "Times" у 1900 році: "Звичайна застуда добре названа, але подагра миттєво підвищує соціальний статус пацієнта" [15]. Подагра була "чумою джентльмена", тоді як ревматизм - "чумою кучера". Цікаво, що в давні часи подагра розглядалась як профілактика більш серйозних захворювань [20].

На подагру хворіли багато видатних історичних постатей, зокрема Горацій, Олександр Македонський, Октавіан Август, королі Англії та Франції в кількох поколіннях, П'єро ді Козімо Медічі з сім'ї правителів Флоренції ("П'єро подагричний"), кілька Римських Пап, Мікеланджело, Емануель Кант, Ісаак Ньютон, Бенджамін Франклін, Чарльз Дарвін та багато інших [15]. Через поширення подагри серед видатних постатей її почали називати "повелительською хворобою та хворобою повелителів".

Чому ж так багато знаменитостей хворіли на подагру? Без сумнівів усі вони були заможними й мали звичку переїдати, проте такої схильності не було в Олександра Македонського, Ісаака Ньютона, Емануеля Канта. У 1927 році британський психолог Гевлок Елліс висунув гіпотезу про зв'язок між рівнем сечової кислоти та коефіцієнтом інтелекту. Він стверджував, якщо навіть геніальність не є прямим наслідком подагри, однак можливо, що сечова кислота може стимулювати інтелект [15]. Крім того, через декілька десятиліть деякі епідеміологічні дослідження показали, що це припущення не є абсолютно безпідставним. У 1955 році Еґон Орован відзначив, що примати і людина через генетичну мутацію втратили уреазну активність печінки, що призвело до вищого рівня сечової кислоти порівняно з іншими видами ссавців [15]. Також зазначив, що метильовані пурини (кофеїн, теофілін) стимулюють функції мозку. Результати цих досліджень не є сенсаційними, але вони унікальні. Цими висновками пояснювали значну кореляцію між рівнями сечової кислоти та рівнем інтелекту. Схожа кореляція спостерігалася між гіперурикемією та високим соціальним статусом у групі керівників, науковців, студентів та професорів університетів, враховуючи такі якості як: ініціативність, успішність й лідерство [15]. Однак надалі це питання потребує детального дослідження, оскільки є синдром Ліша-Ніхана, під час якого спостерігається гіперурикемія та проявляються розлади нервової системи, аномалії поведінки.

Причини гіперурикемії наведено коротко в таблиці 1.

Сечова кислота (СК) є кінцевим метаболітом обміну пуринів [23]. Пурини - гетероциклічні, ароматичні, органічні

речовини, що складаються з піримідинового кільця, злитого з імідазольним кільцем. СК є слабкою кислотою з  $pH=5,75$ . При фізіологічному  $pH\ 7,4$  в позаклітинному відділі 98% сечової кислоти знаходиться в іонізованій формі уратів. Через високу концентрацію натрію в позаклітинному відділі урати присутні у вигляді моноурату натрію з низькою межею розчинності: приблизно 380 мкмоль/л [23]. Отже, ризик утворення кристалів моноурату натрію та випадання осаду підвищується, коли концентрація уратів перевищує згадану межу [2].

Рівні СК залежать від балансу між прийомом, синтезом і розпадом пуринів. Надходження пуринів і/або уратів дуже обмежене, вони становлять близько 10% від загальної кількості уратів в організмі. Основним місцем синтезу є печінка. Пурини важко синтезувати, але під час їхньої деградації є шляхи відновлення, спрямовані на їхнє повторне використання. Шляхи відновлення є основними джерелами нуклеотидів для синтезу ДНК, РНК і кофакторів ферментів [23]. Ферментами, які найбільше беруть участь у цих шляхах порятунку, є аденозинфосфорибозилтрансфераза (АФРТ) і гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансфераза (ГГФТ). На дистальному кінці пуринового шляху знаходиться фермент ксантиноксидаза, який каталізує окислення гіпоксантину до ксантину та ксантину до сечової кислоти.

Початком синтезу сечової кислоти є рибоза-5-фосфат, пентоза, яка утворюється в результаті гліцидного метаболізму, перетворюється на фосфорибозил пірофосфат, а потім у фосфорибозиламін, який перетворюється на інозинмонофосфат. З цієї проміжної сполуки отримують аденозинмонофосфат і гуанозинмоно-

**Таблиця 1.** Причини гіперурикемії [Fenando, A. et al., (2022)].

| Клінічні захворювання, що призводять до гіперпродукції уратів і/або пуринів | Надмірне вироблення уратів і/або пуринів, спричинене ліками, харчуванням або токсинами | Причини гіперурикемії внаслідок зниження екскреції сечової кислоти | Спадкові дефекти ферментів, що призводять до надлишкового виробництва пуринів |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Злоякісні новоутворення                                                     | Цитотоксичні препарати                                                                 | Діабетичний чи голодний кетоацидоз                                 | Дефіцит глюкозо-6-фосфатази                                                   |
| Гемолітична анемія (через руйнування ретикулоцитів)                         | Надмірне споживання алкоголю                                                           | Лактацидоз                                                         | Дефіцит ГГФТ                                                                  |
| Мієлопроліферативні порушення                                               | Фруктоза                                                                               | Хронічна ниркова недостатність                                     | Надмірна активність ФРФП-синтетази                                            |
| Лімфопрولیферативні порушення                                               | Етиламіно-1,3,4-тіадіазол                                                              | Свинцева нефропатія                                                |                                                                               |
| Тканинна гіпоксія                                                           | Дефіцит вітаміну В12                                                                   | Гіперпаратиреоз                                                    |                                                                               |
| Синдром Дауна                                                               | Синдром Дауна                                                                          | Саркоїдоз                                                          |                                                                               |
| Псоріаз                                                                     | Надмірне споживання пуринів з їжею                                                     | Постменопауза (через уратзнижувальний ефект естрогену)             |                                                                               |
| Хвороби накопичення глікогену (типи III, V, VII)                            | 4-аміно-5-імідазолкарбоксамід рибозид                                                  | Гіпотиреоз                                                         |                                                                               |
| Ожиріння                                                                    |                                                                                        | Прееклампсія                                                       |                                                                               |
| Синдром інсулінорезистентності                                              |                                                                                        | Аспірин, петльові діуретики, тіазидні діуретики, ніацин            |                                                                               |

**Примітки:** ГГФТ - гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази; ФРФП - фосфорибозилпірофосфат.

фосфат, пуринові нуклеотиди, корисні для синтезу ДНК і РНК, а також інозин, який розкладається на гіпоксантин і ксантин і, нарешті, на сечову кислоту за допомогою ферменту - ксантиноксидази. Гіпоксантин і гуанін можуть увійти в шлях відновлення за допомогою ГГФТ, ферменту, який перетворює ці пуринові основи у відповідні нуклеотиди. Подібним шляхом відновлення АФРТ перетворює аденозин на аденозинмонофосфат.

У людини та інших приматів уратоксидаза (уриказ), печінковий фермент, неактивна в результаті мутації. Отже, тільки тварини, які мають уриказу, можуть перетворювати сечову кислоту в більш розчинну і легше виведену молекулу - алантоїн [15, 23].

Дефекти ферментів, залучені у шляхи відновлення, можуть спричинити важкі захворювання, як, наприклад, частковий або повний дефіцит ГГФТ, який викликає хворобу Ліша-Ніхана у хлопчиків. Іншою причиною вторинної гіперурикемії є підвищена активність фосфорибозил пірофосфатсинтетази, під час якої гіперурикемія та подагра пов'язані з надмірною екскрецією сечової кислоти нирками та літіазом [6]. Однак ці генетичні дефекти пояснюють зменшення кількості випадків подагри, пов'язаної з підвищеним утворенням і виділенням сечової кислоти, а також часто з сечовим літіазом.

Рівень СК залежить від статі та віку. Діти препубертатного віку обох статей мають низький рівень СК [23]. У період статевого дозрівання рівень СК підвищується до рівнів, які підтримуватимуться протягом усього життя завдяки зниженню ниркового кліренсу уратів, принаймні у жінок; у чоловіків ці рівні дещо підвищуються з віком. Естрогени викликають урикозуричну дію, тому рівень урикемії буде нижчим у жінок до менопаузи чи закінчення замісної гормональної терапії. Це пояснює, чому діти не хворіють на подагру, за винятком хлопчиків з ферментативними дефектами, а також дітей, уражених сімейною гіперурикемічною нефропатією, спадковою хворобою нирок із низькою екскрецією уратів із сечею. Це також пояснює, чому в чоловіків ризик подагри виникає одразу після статевого дозрівання, тоді як у жінок - переважно перед менопаузою.

Перед тим як розглянути СК в негативному аспекті, варто зазначити, що у неї є і свої позитивні сторони. Ця органічна речовина, відома як потужний поглинач активних форм кисню і пероксинітриду, а також як основний чинник, який сприяє виникненню кількох патологій. Як це не парадоксально, СК демонструє як антиоксидантну, так і прооксидантну дію залежно від мікросередовища, що пояснює позитивний і негативний вплив на організм людини [23].

Припускають, що СК, як сильний антиоксидант, може мати нейропротекторні властивості, а отже, відігравати важливу роль у розвитку людського інтелекту [27]. Поглинаючи вільні радикали, може також продовжити тривалість життя та знизити ризик виникнення раку в людей і вищих приматів. Ці гіпотези підтверджують результати нещодавнього дослідження, проведеного Y. Song et al.

(2019), яке демонструє потенційний захисний та антиоксидантний вплив СК на еритроцити. У дослідженні, проведеному за участі 10 759 учасників, спостерігався позитивний зв'язок між рівнем СК та кількістю еритроцитів, а також концентрацією гемоглобіну [32]. Крім того, результати дослідження антиоксидантної ролі СК, у якому взяли участь 356 австралійських жінок, показали, що вищий рівень СК був пов'язаний з вищою мінеральною щільністю кісткової тканини. Автори згаданого дослідження припустили, що СК може бути захисним чинником проти остеопору [23]. Передбачається, що вона виявляє антиоксидантну активність переважно позаклітинно (передусім захищаючи ліпідні мембрани еритроцитів від окисного пошкодження та захищаючи нейрони від демієлінізації шляхом блокування пероксинітриду), і діє як прооксидант усередині клітини [27].

Прооксидантна активність СК може спричинити пошкодження ендотелію, що призводить до гіпертензії та серцево-судинних розладів, порушення окисного балансу всередині жирової тканини, що зумовлює вищий ризик метаболічного синдрому та резистентності до інсуліну, ішемії нирок через зниження рівня оксиду азоту та посилення місцевої вазоконстрикції [23, 27]. Отже, підвищений рівень сечової кислоти все ж має і позитивний вплив.

Утворення моноурату натрію залежить від декількох чинників, включаючи переважно локальну концентрацію уратів. Однак на його розчинність можуть впливати: стан гідратації суглоба, температура, рН, концентрація катіонів і присутність протеїнів позаклітинного матриксу, зокрема протеоглікани, колаген і хондроїтинсульфат [2].

Варіації цих чинників можуть впливати на виникнення та локалізацію подагри. Попри те, що подагра може виникнути в різних суглобах, захворювання здебільшого характерне для суглобів нижніх кінцівок, зокрема стоп, щиколоток або колін, де зазвичай хвороба розпочинається, а напади виникають частіше. Упорядковане розташування кристалів моноурату натрію на невеликих відокремлених фрагментах хряща, отриманих зі зразків синовіальної рідини від безсимптомних подагричних колін, свідчить про епітаксійне утворення кристалів [2]. Зв'язок між подагрою та остеоартритом (ОА) в тому ж суглобі припускає, що пошкодження хряща, пов'язане з ОА, може сприяти оголенню колагенових волокон, які можуть діяти як шаблони для епітаксіального утворення, спонукаючи моноурат натрію до появи та росту кристалів. Зниження проникності синовіальної оболонки для уратів може сприяти концентрації уратів у порожнині суглоба та посилювати утворення кристалів; також низька температура може сприяти утворенню тофусів у дистальних суглобах і в спіралі вуха [2].

Зазвичай у перебігу подагри умовно виділяють 3 періоди: безсимптомна гіперурикемія, гострі напади з безсимптомними інтервалами та хронічна подагра [3]. Безсимптомна стадія може тривати понад 10 років та проявлятися лише збільшеним рівнем сечової кислоти.

Тригерами початку гострого нападу подагри можуть бути: раптове збільшення рівня СК (наприклад, багата на пурини їжа, алкоголь), травма, хірургічне втручання, посилений діурез, ексікоз. Найчастіше вона проявляється гострим раптовим болем із поверхневою еритемою, неможливістю зробити рухи в суглобі, набряком та локальною гіпертермією. Симптоми зазвичай виникають вночі та супроводжуються інтенсивним болем, який пробуджує пацієнта, симптоматика досягає піку через 12-24 години та регресує без належного лікування протягом днів чи тижнів [3, 28]. Зазвичай під час першого прояву хвороби вражений один суглоб, але у 20% випадків спостерігається поліартрит асиметричного характеру, найчастіше він виникає у людей похилого віку, особливо у жінок, і в пацієнтів, які перенесли трансплантацію. У цих пацієнтів подагра може вражати деякі незвичні місця, зокрема плечі, стегна та дрібні суглоби рук. При моноартриті найбільш типове запалення плесно-фалангового суглоба великого пальця стопи. Рідше захворювання починається з інших суглобів: суглоби плесна і підтаранної кістки, гомілковостопні, колінні, зап'ясткові, п'ястно-фалангові чи міжфалангові суглоби кисті. Після нападу настає безсимптомний інтервал, під час якого відсутні будь-які ознаки подагри, цей період може тривати до кількох років [3, 28].

Якщо ж не лікувати подагру чи лікувати неправильно - настане умовна 3 стадія - хронічна подагра. Зазвичай, у наш час, це рідкісне явище. Вона супроводжується прогресивною суглобовою деструкцією через повторні напади подагри, відкладення кристалів урату біля суглобів; формуванням тофусів; ураженням нирок [28]. Тофус - це множинні безболісні тверді вузлики, які мають жовтий чи білий колір через тонку шкіру і можуть викликати виразку та виділення з рани, що нагадують крейдоподібну білу речовину. Тофуси можуть утворюватися в кістках (лікть, коліна, розгинальні поверхні передпліч) та в м'яких тканинах (вушна раковина, підшкірна жирова клітковина, сухожилкові оболонки). У великій кількості тофуси здатні призводити до деформації суглоба [3, 28].

Відповідно до настанов Європейської ліги проти ревматизму (EULAR) (2019) у процесі діагностики подагри потрібно дотримуватись наведених нижче рекомендацій [26]. Усім пацієнтам із підозрою на подагру рекомендовано дослідження вмісту кристалів моноурату натрію в синовіальній рідині або ж у тофусі (це дозволяє остаточно верифікувати діагноз і є "золотим стандартом" в діагностуванні подагри через те, що специфічність такого дослідження становить 100% і діагноз може бути встановлений у безсимптомних, на цей момент, пацієнтів) [19, 26].

Проблема використання такого підходу полягає у відсутності спеціального обладнання в лікувальному закладі та навичок медичного персоналу. У кожного дорослого пацієнта чоловічої статі з моноартритом 1 плесно-фалангового суглоба або іншого суглоба стопи, гомілковостопного суглоба, раптовим виникненням, що

супроводжується болем високої інтенсивності та сильним набряком, подібними нападами в анамнезі, гіперемії шкіри, наявністю гіперурикемії та серцево-судинного захворювання за неможливості проведення дослідження синовіальної рідини необхідно підозрювати подагру [24]. EULAR підкреслює, що особливості клінічної картини та лабораторних показників за відсутності аналізу синовіальної рідини є недостатньо специфічними [26]. За наявності неуточненого артриту наполегливо рекомендується провести дослідження синовіальної рідини ураженого суглоба на вміст кристалів моноурату натрію [24, 26]. Ця рекомендація заснована на значній поширеності подагри, що нині супроводжується атиповою симптоматикою серед дорослого населення.

Вважають, що сьогодні гіперурикемія не є підставою для встановлення діагнозу подагри [19]. Гіперурикемія є сприятливим тлом для розвитку захворювання, натомість відкладання кристалів моноурату натрію виявляють лише у кожного 5-го пацієнта з безсимптомною гіперурикемією. Нормальний рівень сечової кислоти навпаки робить діагностування подагри малоймовірним.

За відсутності клінічного діагнозу подагри (атипова клінічна картина) та неможливості виявити кристали моноурату натрію в синовіальній рідині, доцільним є обстеження пацієнта за допомогою таких методів візуалізації: УЗД, МРТ, КТ [4]. Ці методи обстеження допоможуть у виявленні тофусів, відкладень кристалів моноурату натрію та ерозії кісткових поверхонь. Колегія фахівців погодилась з тим, що діагностика за допомогою УЗД є економічно вигіднішим та простішим методом обстеження (допомагає виявити типові УЗ-ознаки подагри: наявність подвійного контуру на поверхні суглобового хряща та картину "снігової бурі" - гіперехогенних ділянок, що являють собою кристали моноурату натрію в суглобовій щілині) [19, 24]. Рентгенографію також використовують для діагностики подагри (характерними рентгенологічними ознаками є звуження суглобової щілини, ерозії на суглобових поверхнях, кісткові розростання по краях суглобових поверхонь [4, 8]), проте УЗД-діагностика має більше переваг для рутинного використання (відсутність опромінення, широка доступність, низька вартість, висока специфічність).

У всіх пацієнтів з подагрою необхідно виявляти фактори ризику гіперурикемії: ожиріння, вживання алкоголю, медикаментів, які спричиняють підвищення рівня сечової кислоти крові (діуретики, ацетилсаліцилова кислота, циклоспорин), раціон із високим вмістом пуринів (газовані напої, червоні сорти м'яса), хронічна хвороба нирок [18]. Цей пошук спрямований на модифікацію способу життя (схуднення, дієта з низьким вмістом пуринів, дозовані фізичні навантаження, корекція медикаментозного лікування, відмова від алкоголю) з подальшим зниженням рівня сечової кислоти в крові та профілактикою подагри. Наполегливо рекомендують вчасно ідентифікувати супутні захворювання (ішемічну

хворобу серця, ожиріння, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, хронічну хворобу нирок) для вибору правильної тактики лікування та профілактики станів, що часто пов'язані з подагрою [24, 26].

Не лише діагностика, але й лікування подагри пройшло свій власний історичний шлях. Ще Гіппократ зазначав, що хворі на подагру погано піддаються лікуванню та змушені страждати до кінця життя. Перше використання колхіцину задокументовано в 500 році до н. е., проте його використовували як потужний проносний засіб, а не з протизапальною метою [20]. Пізньоосвіт осінній (*Colchicum autumnale*) походить з Колхіди, що знаходилась на березі Чорного моря. Його вважали отруйною речовиною та згадували в грецькій міфології. Вперше його застосував візантійський лікар Олександр Тральський як селективний та специфічний засіб для лікування подагри. Хоча колхіцин був корисним для лікування гострих нападів подагри, проте здавна люди знали про серйозні побічні ефекти. Через вплив Томаса Сіденхема, який вважав всі проносні ліки надто токсичними, колхіцин не використовувався для лікування подагри приблизно 150 років [21].

Попри те, що харчування визнали основним чинником, який впливає на розвиток подагри, модифікацію життя здебільшого нехтували. Альфред Гаррод був одним із перших, хто припустив, що гіперурикемію можна контролювати, зменшивши споживання багатої на пурини їжі. Наприкінці 1800-х років вдалося використати саліцилати як урикозуричні препарати, які посилюють нирковий кліренс уратів [20]. Однак виявилось, що саліцилати мають бімодальну дію: низькі дози зменшують виведення уратів, високі - викликають урикозурію. Їх одразу перестали використовувати через велику токсичність та непрактичність високодозової терапії. Великим проривом у лікуванні подагри стала розробка алопуринолу, першого інгібітора ксантиноксидази. Джордж Гітчінс і Гертруда Еліон отримали Нобелівську премію з медицини 1988 року за роботу над розробкою алопуринолу, азатіоприну та п'яти інших препаратів [27]. Відтоді алопуринол найчастіше використовують для зниження СК.

Згідно з міжнародними настановами головною стратегією в лікуванні подагри є досягнення певної цілей лікування, наприклад: рівень СК в пацієнтів без тофусів має бути нижчий за 360 мкмоль/л (6 мг/дл), а в пацієнтів з тофусами чи частими нападами - нижчий за 300 мкмоль/л (5 мг/дл); рівень болю повинен зменшуватись; тофуси мають зменшуватись в розмірі чи за кількістю; повинна зменшуватись кількість загострень аж до повної їхньої відсутності [31].

Для боротьби з хворобою потрібна постійна уратзнижувальна терапія (УЗТ), зниження рівня СК та протизапальна профілактика. Лікування пацієнтів із подагрою включає: надання допомоги під час гострого нападу; початок УЗТ, що проводиться від моменту встановлення діагнозу до підбору дози препаратів і охоп-

лює профілактику виникнення загострення (триває близько 3-6 міс); тривала УЗТ, що проводиться невизначено довго [25].

У виборі тактики лікування ревматологи зазвичай користуються головними рекомендаціями Американського коледжу ревматологів (ACR) (2020 р.) [7] EULAR [25] та Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги (NICE) (2022 р.) [18], в основі яких є головні принципи лікування, проте мають деякі відмінності.

Лікування гострого нападу подагри відповідає принципу "ліки в кишені". Чим раніше розпочали лікування, тим кращий буде результат. І лінією препаратів є колхіцин 1 мг (1,2 мг), а через 1 год. - 0,5 мг (0,6 мг) протягом 1-го дня, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) (німесулід, мелоксикам, диклофенак) в достатніх добових дозах, приблизно 10-14 днів та ГК перорально преднізолон 30-35 мг/добу протягом 3-5 днів, допускається також його внутрішньосуглобова ін'єкція [7, 18, 25]. Якщо ж вищезазначена терапія погано переноситься або має протипокази, то можна використовувати інгібітор IL-1 без іншої медикаментозної терапії (крім підтримувальної/анальгетичної терапії) [27].

Профілактику гострого нападу подагри потрібно проводити на тлі початку УЗТ, оскільки алопуринол, фебуксостат та пробенецид змінюють рівень СК і можуть спровокувати гострі напади подагри. Профілактика проводиться низькими дозами колхіцину чи НПЗП протягом 3-6 місяців [7]. Задокументовані випадки свідчать, що профілактичне лікування деякі пацієнти проводять і більше одного року [28]. Стандартною дозою колхіцину може бути 0,6 мг 2 р/д, але також використовують й нижчі дози. Побічна дія з боку ШКТ становить приблизно 4% на відміну від 85% ризику загострень, однак через токсичний ефект колхіцину нові рекомендації пропонують знижувати дозування [18]. Якщо на початку УЗТ виникає напад, не потрібно припиняти лікування, адже відміна препарату призведе до нового коливання рівня СК, що посилить напади. Для уникнення розвитку нападу на початку УЗТ потрібно розпочинати з мінімальних доз препарату з поступовим титруванням дози [33, 35].

Здебільшого після першого нападу подагри потрібно розпочинати УЗТ [7, 18], проте деякі настанови рекомендують розпочати лікування після повторного нападу, бо не у всіх пацієнтів з'являється другий напад [25]. Існує думка, що відстрочене лікування у майбутньому може призвести до осадження кристалів у суглобі та його руйнування. Ризик виникнення повторного нападу подагри після першого становить 62% через рік, 78% через два роки, 93% через десять років. Рішення про початок лікування приймають також на основі рівня СК, чим він вищий, тим більший ризик виникнення рецидиву. Розпочинати лікування рекомендують після усунення гострого нападу, приблизно через 14 днів від початку загострення, оскільки початок УЗТ може спровокувати посилення симптомів чи подовжити їхню тривалість [18].

Препаратом першої лінії для УЗТ з моменту винай-

дення 1966 року і до 2022 року був алопуринол [7, 25]. Проте згідно з останніми даними стало відомо, що фебуксостат є ефективнішим препаратом, який швидше знижує рівень СК [13].

Основні дослідження III фази (FACT і APEX) підтвердили ефективність фебуксостату у зниженні рівня сечової кислоти в крові в пацієнтів із гіперурикемією та подагрою [1, 30]. Контрольоване дослідження фебуксостату проти алопуринолу (FACT) тривало 52-тижні із залученням 760 пацієнтів, які вживали фебуксостат або алопуринол. Дослідники рандомізували пацієнтів на 3 групи: фебуксостат 80 мг/день, фебуксостат 120 мг/день та алопуринол 300 мг/день. Первинною кінцевою точкою було досягнення рівня СК < 6,0 мг/дл під час кожного з останніх трьох щомісячних візитів. Цієї кінцевої точки досягла значно більша частина пацієнтів, які приймали фебуксостат, ніж ті, хто приймав алопуринол. Вторинні кінцеві точки ефективності включали частину пацієнтів із рівнем СК < 6,0 мг/дл під час кожного візиту та відсоток зниження СК від початкового рівня. Ці кінцеві точки досягалися більше пацієнтами, які вживали фебуксостат, ніж тими, хто вживав алопуринол. Клінічні кінцеві точки включали частину пацієнтів, яким потрібне лікування гострих нападів подагри та зменшення розміру і кількості тофусів. Між групами не було статистично значущої різниці в зміні розміру і кількості тофусів або в частоті нападів подагри. Частота побічних ефектів була подібною у всіх групах, найпоширенішими були відхилення показників функції печінки, діарея, головний біль, суглобові, опорно-рухові та сполучнотканинні симптоми [1]. Інше дослідження із використанням алопуринолу і плацебо-контрольоване дослідження ефективності фебуксостату (APEX) тривало 28 тижнів та включало 1067 пацієнтів, розділених на п'ять груп, які отримували фебуксостат у дозах 80, 120 або 240 мг на добу, алопуринол та плацебо. Первинні, вторинні та клінічні кінцеві точки були такими ж, як і в дослідженні FACT. Також дослідники дійшли до аналогічного висновку, підтвердивши перспективні результати щодо потенціалу фебуксостату для зниження рівня сечової кислоти та в його клінічній незначущості в порівнянні з алопуринолом [30]. Зважаючи на дані дослідження попри значне зниження рівня СК у пацієнтів, які приймали фебуксостат, дослідження не виявили клінічної переваги над алопуринолом, а також різниці в частоті побічних реакцій, що викликає сумніви щодо доцільності широкого використання фебуксостату.

Проте комітет з рекомендацій констатував, що на сьогодні фебуксостат є препаратом першої лінії [18], але алопуринол все ж залишається препаратом вибору при важких серцево-судинних захворюваннях [14]. Початковою дозою алопуринолу є  $\leq 100$  мг/добу з наступним титруванням дози протягом тижнів/місяців до досягнення рівня СК < 360 мкмоль/л [7, 18, 25]. Найпоширенішою дозою препарату є 300 мг/добу, якщо цільовий рівень СК не досягнутий на цій дозі її збільшують

до 600-800 мг/добу, що дозволяє досягти бажаної концентрації СК у 75-80% пацієнтів. Початковою дозою альтернативного препарату алопуринолу - фебуксостату є  $\leq 40$  мг/добу з її поступовим титруванням [7, 18, 25]. Поступове введення фебуксостату (10 мг/добу протягом чотирьох тижнів, далі 20 мг/добу протягом чотирьох тижнів, потім 40 мг/добу) сприяло зменшенню ризику виникнення загострень [35]. Найпоширенішою дозою фебуксостату є 80 мг/добу, її можна підвищити до 120 мг/добу, хоча вона і не схвалена Управлінням із продовольства і медикаментів США (FDA). Якщо під час вживання максимально допустимих доз цих препаратів бажаний результат не досягається, тоді препаратом вибору є пробенецид 500 мг 1-2 р/д з наступним титруванням дози [25]. Перехід на пеглотиказу на відміну від продовження поточної УЗТ наполегливо рекомендується тільки пацієнтам із важкою виснажливою хронічною тофусною подагрою, у яких лікування урикозуричним препаратом не досягло цільового рівня СК, і у яких продовжуються часті загострення подагри (?2 загострення на рік), або які мають підшкірні тофуси, що не розсмоктуються. Не рекомендують обирати пеглотиказу як терапію першої лінії [25, 32].

Питання безпеки використання пеглотикази досі залишається відкритим. Так 30 червня 2016 року Європейська комісія відкликала дозвіл на продаж пеглотикази в Європейському Союзі через проблеми з імуногенністю та побічними ефектами. Отже, для пеглотикази все ще необхідні комплексні оцінки ефективності та безпеки перед отриманням додаткового схвалення для клінічного використання регуляторними органами. Клінічні дослідження із вивчення пеглотикази, які існують, мають обмеження, зумовлені невеликим розміром вибірки, проте зважаючи на певні дослідження [29] та великий мета-аналіз [5] ефективності та безпеки використання пеглотикази, можна зазначити, що вона проявляє високу ефективність для значного зниження рівня сечової кислоти, зменшення тофусів, кількості уражених суглобів, а також у полегшенні болю і покращенні якості життя. Окремі дослідження показали, що цей препарат також суттєво знижує артеріальний тиск у пацієнтів із хронічною рефрактерною подагрою, хоч не має істотного впливу на покращення функції нирок. Ці переваги спостерігалися протягом шести місяців лікування в клінічних випробуваннях і залишалися актуальними принаймні протягом 30 місяців у відкритих дослідженнях. Зменшення болю і стабільне зниження рівня сечової кислоти, як правило, були більш помітними у тих, хто отримував терапію кожні два тижні. Додатковий аналіз клінічних результатів також показав, що пацієнти з хронічною рефрактерною подагрою, які не досягли визначеного протоколом біохімічного відгуку, все ж отримують значні клінічні переваги від лікування пеглотиказою. Основним недоліком пеглотикази є її висока імуногенність, яка зумовлює вироблення антитіл, зниження ефективності та можливий розвиток імунних реакцій.

Проте такі реакції зазвичай є легкими і відміна пеглотикази під час невдалого лікування, яке проявляється у підвищенні рівня сечової кислоти вище 6 мг/дл, значно знижує їхню частотність. Підсумовано, що ефективність і безпека пеглотикази є незадовільною. Однак для хронічної рефрактерної подагри пеглотикази наразі є найкращим лікуванням.

Необхідно зазначити, що низькі дози АСК підвищують рівень СК приблизно на 0,3 мг/дл, гідрохлортiazид у дозах 12,5 та 25 підвищує рівень СК на 0,8 мг/дл (47,7 мкмоль/л). З іншої сторони лозартан та фенофібрат мають помірний урикозуричний ефект, що дозволяє застосовувати їх для лікування пацієнтів з супутньою артеріальною гіпертензією та атеросклерозом [25].

Згідно з рекомендаціями тофуся не треба видаляти хірургічним шляхом, якщо вони не були інфіковані, або ж не розташовані в критичному місці [7, 18, 25].

В останні роки проводяться дослідження з пошуку дієвіших препаратів для лікування подагри. Наразі маємо декілька цікавих досліджуваних препаратів, які суттєво можуть покращити життя пацієнтів, які довго хворіють на подагру. Наприклад SEL-212 - комбінований препарат, що складається з двох компонентів: пегільованої урикази (пеглотикази) та сиролімуму (рапаміцину), надасть можливість пацієнтам відмовитись від щодобового приймання препаратів і замінити на інфузію 1 раз на 28 днів [11]. Пеглотикази - це досить потужна, але імуногенна урикази, тому поєднання з сиролімумом, який підвищує імунну толерантність та інгібує утворення антитіл проти пеглотикази є прогностично досить обнадійливим. Що і було продемонстровано у двох фазах 3 дослідження DISSOLVE I та II. Пацієнти досліджуваної групи повинні були мати хронічну рефрактерну подагру з нездатністю нормалізувати рівень сечової кислоти в сироватці за допомогою будь-якого інгібітора ксантиноксидази (наприклад, алопуринолу) і раніше не піддавалися терапії на основі урикази. Рівень сечової кислоти в сироватці повинен бути не менше 7 мг/дл.

У дослідженні DISSOLVE I - 56% пацієнтів, які отримували дозу 0,15 мг/кг (висока доза) раз на місяць, досягли зниження рівня уратів у сироватці крові менше ніж 6 мг/дл та підтримання його протягом 6 місяців лікування. У глобальному дослідженні DISSOLVE II - 46% пацієнтів, які отримували дозу 0,15 мг/кг, досягли відповіді [11]. В учасників віком 50 років і старше спостерігався статистично значущий вищий рівень відповіді на високу дозу SEL-212 як у DISSOLVE I, так і в II на 65% і 47% відповідно порівняно з плацебо [11]. SEL-212 мав сприятливий профіль безпеки з очікуваними побічними ефектами.

Ще одним досліджуваним препаратом є AR882 - інгібітор селективного транспортера сечової кислоти 1 (іСТСК1) [10, 34]. Результати дослідження 2b фази AR882 були представлені на щорічному Європейському конгресі ревматологів у Мілані. AR882 іСТСК1 демонструє "значне" зниження рівня сечової кислоти у 2 фази випробувань. Близько 80% пацієнтам із подагрою,

які приймали AR882 протягом 3 місяців, вдалося знизити рівень сечової кислоти в сироватці крові нижче рекомендованих порогових значень (нижче 5-4 мг/дл). Препарат добре переносився пацієнтами із супутніми захворюваннями й не потребував коригування. При найвищій протестованій дозі AR882 - 75 мг відповідно до протоколу - 82% мали рівень сечової кислоти в сироватці <5 мг/дл і 63% <4 мг/дл. Порівняно з вже наявними препаратами, значно ефективніший при прийомі 1 раз на добу [16, 17]. AR882 має потенціал для лікування різноманітних проявів подагри за допомогою монотерапії 1 раз на день. Також на відміну від алопуринолу, цей препарат не потребує корекції дозування у пацієнтів із порушеною функцією нирок. Встановлено, що до 12 тижня рівні сечової кислоти в сироватці знизилися з базового рівня 8,6 мг/дл до приблизно 5,0 мг/дл при AR882 50 мг і від вихідного рівня 8,6 мг/дл до приблизно 3,5 мг/дл при AR882 75 мг. Також на 12-му тижні 55% і 23% досягли рівнів сечової кислоти в сироватці <4 мг/дл і <3 мг/дл відповідно у популяції, яку планували лікувати [10].

Нові ліки, що розробляються, пропонують варіанти лікування, що не тільки ефективні, але й безпечні. Це важливо для клінічної практики, особливо для пацієнтів із супутніми захворюваннями, у яких є протипокази до наявних ліків або мають підвищений ризик побічних ефектів.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Подагра має багатогранну історію, розуміння хвороби розвивалося протягом століть, роблячи хворобу не лише медичним, а й соціокультурним феноменом.

2. Несприятлива дія надлишку сечової кислоти зумовлена прооксидантними властивостями, що призводить до пошкодження ендотелію судин, який сприяє розвитку гіпертензії та ішемії нирок. Гіперурикемія може призводити до відкладання кристалів сечової кислоти в суглобах, що спричиняє розвиток гострого артрити. Водночас відомі й сприятливі ефекти, пов'язані з антиоксидантними властивостями: збільшенням рівня інтелекту, подовженням тривалості життя, зменшенням ризику розвитку раку.

3. Лікування подагри ґрунтується на модифікації факторів ризику, зміні способу життя та харчування, потужній уратзнижувальній терапії з максимальним залученням пацієнта до процесу лікування, зокрема надання пацієнту необхідних знань для розуміння природи подагри.

Перспективними напрямками лікування подагри є застосування груп інгібітора селективного транспортера сечової кислоти 1-AR-882 та комбінації пеглотикази з сиролімумом SEL-212.

Вважаємо доцільним провести вдосконалення розуміння подагри з метою вибору ефективніших методів лікування та покращення якості життя пацієнтів з подагрою.

## Список посилань - References

- [1] Becker, M. A., Schumacher, H. R., Wortmann, R. L., MacDonald, P. A., Eustace, D., Palo, W. A., Streit, J., & Joseph-Ridge, N. (2005). Febuxostat Compared with Allopurinol in Patients with Hyperuricemia and Gout. *New England Journal of Medicine*, 353(23), 2450-2461. <https://doi.org/10.1056/nejmoa050373>
- [2] Chhana, A., Lee, G., & Dalbeth, N. (2015). Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 16(1), 296. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0762-4>
- [3] Dalbeth, N., & Stamp, L. (2014). Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(9), 1598-1600. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205304>
- [4] Durcan, L., Grainger, R., Keen, H. I., Taylor, W. J., & Dalbeth, N. (2016). Imaging as a potential outcome measure in gout studies: A systematic literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 45(5), 570-579. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.09.008>
- [5] Fan, T., Wang, Y., Song, T., & Sun, Y. (2023). Evaluation of the efficacy and safety of pegloticase for the treatment of chronic refractory gout through meta-analysis. *Intractable & Rare Diseases Research*, 12(2), 114-117. doi: 10.5582/iridr.2022.01131
- [6] Fenando, A., Rednam, M., Gujarathi, R., & Widrich, J. (2022). Causes of Hyperuricemia. In *Gout*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546606/>
- [7] FitzGerald, J. D., Dalbeth, N., Mikuls, T., Brignardello-Petersen, R., Guyatt, G., Abeles, A. M., Gelber, A. C., Harrold, L. R., Khanna, D., King, C., Levy, G., Libbey, C., Mount, D., Pillinger, M. H., Rosenthal, A., Singh, J. A., Sims, J. E., Smith, B. J., Wenger, N. S., ... Neogi, T. (2020). 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care & Research*, 72(6), 744-760. <https://doi.org/10.1002/acr.24180>
- [8] Gentili, A. (2003) Advanced Imaging of Gout. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*, 7(3), 165-174. <https://doi.org/10.1055/s-2003-43227>
- [9] He, Q., Mok, T.-N., Sin, T.-H., Yin, J., Li, S., Yin, Y., Ming, W.-K., & Feng, B. (2023). Global, Regional, and National Prevalence of Gout From 1990 to 2019: Age-Period-Cohort Analysis With Future Burden Prediction. *JMIR Public Health and Surveillance*, 9), e45943. <https://doi.org/10.2196/45943>
- [10] Keenan, R., Wei, J., Morris, S., Mundell, P., Wei, W., Shi, K., ... & Yeh, L. (2023). AR882, an Efficacious and Selective URAT1 Inhibitor for Patients with Chronic Gouty Arthritis and Subcutaneous Tophi: Results from a Global, Prospective, Proof-of-Concept Trial Using Dual Energy Computed Tomography. *Arthritis Rheumatol.*, 75(9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/ar882-an-efficacious-and-selective-urat1-inhibitor-for-patients-with-chronic-gouty-arthritis-and-subcutaneous-tophi-results-from-a-global-prospective-proof-of-concept-trial-using-dual-energy-compu/>
- [11] Kivitz, A., DeHaan, W., Azeem, R., Park, J., Rhodes, S., Inshaw, J., ... & Choi, H. (2023). Phase 2 Dose-Finding Study in Patients with Gout Using SEL-212, a Novel PEGylated Uricase (SEL-037) Combined with Tolerogenic Nanoparticles (SEL-110). *Rheumatology and Therapy*, (10), 825-847. <https://doi.org/10.1007/s40744-023-00546-0>
- [12] Kuo, C.-F., Grainge, M. J., Zhang, W., & Doherty, M. (2015). Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nature Reviews Rheumatology*, 11(11), 649-662. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.91>
- [13] Kuo, C.-F., Grainge, M. J., Mallen, C., Zhang, W., & Doherty, M. (2014). Eligibility for and Prescription of Urate-Lowering Treatment in Patients With Incident Gout in England. *JAMA*, 312(24), 2684. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.14484>
- [14] Mackenzie, I. S., Ford, I., Nuki, G., Hallas, J., Hawkey, C. J., Webster, J., ... & Waller, T. (2020). Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet*, 396(10264), 1745-1757. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32234-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32234-0)
- [15] Marson, P., & Pasero, G. (2012). Some historical remarks on microcrystalline arthritis (gout and chondrocalcinosis). *Reumatismo*, 63(4), 199-206. doi: 10.4081/reumatismo.2011.199
- [16] McCall, B. (2023, 6 June). Investigational uricase-based gout drug meets primary endpoints in phase 3 trials. MDedge. URL: <https://www.mdedge.com/rheumatology/article/263395/gout-investigational-uricase-based-gout-drug-meets-primary-endpoints>
- [17] McCall, B. (2023, 5 June). URAT1 inhibitor shows 'substantial' uric acid reduction in phase 2 gout trial. MDedge. URL: <https://www.mdedge.com/rheumatology/article/263355/gout/urat1-inhibitor-shows-substantial-uric-acid-reduction-phase-2-gout>
- [18] Neilson, J., Bonnon, A., Dickson, A., & Roddy, E. (2022). Gout: Diagnosis and management - summary of NICE guidance. *BMJ*, (378), o1754. doi: 10.1136/bmj.o1754
- [19] Neogi, T., Jansen, T. L. T. A., Dalbeth, N., Fransen, J., Schumacher, H. R., Berendsen, D., ... & Taylor, W. J. (2015). 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(10), 1789-1798. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208237>
- [20] Nuki, G., & Simkin, P. A. (2006). A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Research & Therapy*, 8(1), 1. <https://doi.org/10.1186/ar1906>
- [21] Omole, O. B., & Ogunbanjo, G. A. (2009). The evolution of gout (an old lifestyle disease). *South African Family Practice*, 51(5), 396-398. <https://doi.org/10.1080/20786204.2009.10873890>
- [22] Polstyanoi A. A. (2019). Подагра: короткий історичний огляд [Gout: a Brief Historical Review]. Український журнал медицини, біології та спорту - Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports, 4(2(18)), 33-37. <https://doi.org/10.26693/jmbs04.02.033>
- [23] Punzi, L., Roddy, E., & Chandratte, P. (2015). Crystal Arthropathies. In *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*. (3th ed.). (p. 391-405). BMJ.
- [24] Qaseem, A., Harris, R. P., & Forciea, M. A. (2016). Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 166(1), 58. <https://doi.org/10.7326/m16-0570>
- [25] Richette, P., Doherty, M., Pascual, E., Barskova, V., Becce, F., Castaneda-Sanabria, J., ... & Bardin, T. (2016). 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(1), 29-42. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>
- [26] Richette, P., Doherty, M., Pascual, E., Barskova, V., Becce, F., Castaneda, J., ... & Bardin, T. (2019). 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(1), 31-38. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215315>
- [27] Rothschild, B. (2021). Gout and Pseudogout. Practice Essentials. MedScape. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/329958-treatment#d12>
- [28] Schlesinger, N., Etzel, C. J., Greenberg, J., Kremer, J., & Harrold, L. R. (2016). Gout Prophylaxis Evaluated According to the 2012 American College of Rheumatology Guidelines: Analysis from the CORONA Gout Registry. *The Journal of Rheumatology*, 43(5), 924-930. <https://doi.org/10.3899/>

- jrheum.150345
- [29] Schlesinger, N., & Lipsky, P. E. (2020). Pegloticase treatment of chronic refractory gout: Update on efficacy and safety. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 50(3), 31-38. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.04.011>
- [30] Schumacher, H. R., Becker, M. A., Wortmann, R. L., MacDonald, P. A., Hunt, B., Streit, J., ... & Joseph-Ridge, N. (2008). Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: A 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis & Rheumatism*, 59(11), 1540-1548. <https://doi.org/10.1002/art.24209>
- [31] Singh, J. A. (2022). Disease modification in gout: a qualitative study of gout expert rheumatologists. *Rheumatology Advances in Practice*, 6(1). <https://doi.org/10.1093/rap/rkab107>
- [32] Song, Y., Tang, L., Han, J., Gao, Y., Tang, B., Shao, M., ... & Zhang, H. (2019). Uric Acid Provides Protective Role in Red Blood Cells by Antioxidant Defense: A Hypothetical Analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, (2019), 1-12. <https://doi.org/10.1155/2019/3435174>
- [33] Talaat, M., Park, K., & Schlesinger, N. (2021). Contentious Issues in Gout Management: The Story so Far. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*, (13), 111-122. <https://doi.org/10.2147/oarr.s282631>
- [34] Wei, J. C. C., Fleischmann, R. M., Morris, S., Polvent, E., Shen, Z., Clouser Roche, A., ... & Keenan, R. (2023). Op0295 a 12-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 2b study of safety, tolerability and efficacy of ar882 in gout patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(1), 192. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2023-eular.3251>
- [35] Yamanaka, H., Tamaki, S., Ide, Y., Kim, H., Inoue, K., Sugimoto, M., ... & Yamamoto, T. (2017). 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(2), 270-276. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211574>
- [36] Zhang, B., Fang, W., Zeng, X., Zhang, Y., Ma, Y., Sheng, F., & Zhang, X. (2016). Clinical characteristics of early- and late-onset gout: A cross-sectional observational study from a Chinese gout clinic. *Medicine (Baltimore)*, 95(47), 5425. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005425>

#### GOUT - FROM HISTORY TO THE PRESENT

**Slepchenko N. S., Poberezhets V. L., Livakovskiy K. S., Kernitskyi V. V., Matviienko K. M., Bokhan A. S.**

**Anotation.** Gout is a metabolic disease caused by the deposition of monosodium urate (MSU) crystals in the joints, leading to inflammation and tissue damage. Due to improved living standards, the number of gout patients worldwide is constantly increasing. Scientific views on the causes of appearance and clinical manifestations changed and supplemented over time. The purpose of our work is to study the history of gout and research the latest data about it, using the PubMed database. About 20,000 results were found for the query. Preference was given to articles of the last 5-10 years. 36 articles corresponded to the purpose of the work. We conducted a review and analysis of the literature based on EULAR, ACR, NICE guidelines, and articles from specialized medical journals. During the search for information, we selected the main points from the recommendations and summarized the currently known information. The need to study all aspects of this disease is important for the further development of the healthcare system and the prevention of gout spread.

**Keywords:** gout, history of medicine, EULAR, ACR, NICE, uric acid, hyperuricemia.