

Исходы подагры. Обзор литературы. Часть I. Эпидемиология подагры, факторы риска и течение заболевания с развитием хронической тофусной формы

И.С. Денисов, М.С. Елисеев, В.Г. Барскова

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Игорь Сергеевич Денисов
igoruk-81@mail.ru

Contact: Igor Sergeyevich Denisov
igoruk-81@mail.ru

Поступила 01.04.13

В статье представлены данные об эпидемиологии и факторах риска подагры. В качестве возможных исходов болезни рассмотрены ремиссия, переход заболевания в хроническую форму; приведены данные о причинах прогрессирования заболевания и влиянии медикаментозных методов и лекарственной терапии на течение болезни.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, сердечно-сосудистые заболевания.

Для ссылки: Денисов ИС, Елисеев МС, Барскова ВГ. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть I. Эпидемиология подагры, факторы риска и течение заболевания с развитием хронической тофусной формы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):569–73.

GOUT OUTCOMES. A REVIEW OF LITERATURE. PART 1. GOUT: EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS, COURSE OF THE DISEASE WITH THE DEVELOPMENT OF CHRONIC TOPHUS FORM I.S. Denisov, M.S. Eliseev, V.G. Barskova

The paper gives data on the epidemiology and risk factors of gout. It considers remission and transition of the disease to its chronic form as possible outcomes of the disease and presents data on its progression and the impact of drug therapy on the course of the disease.

Key words: gout, hyperuricemia, cardiovascular diseases.

For reference: Denisov IS, Eliseev MS, Barskova VG. Gout outcomes. A review of literature. Part 1. Gout: Epidemiology, risk factors, course of the disease with the development of chronic tophus form. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(5):569–73.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1550>

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1].

Из всех ревматических заболеваний подагра была описана первой – еще в VI в. до н. э. Гиппократом, отметившим ассоциацию болезни с обжорством и винопитием преимущественно у мужчин средних лет [2]. В дальнейшем, на протяжении веков, исследования при подагре ограничивались подробным описанием ее клинической картины. И только в середине XIX в. английским терапевтом А.В. Гаггод показано, что основной патогенетический фактор, обуславливающий развитие подагры, – повышенный сывороточный уровень мочевой кислоты; а результаты патологоанатомических исследований подтвердили его мнение, что подагра – единственная болезнь, для которой характерно образование тофусов [4]. На протяжении XX в. исследования при подагре были направлены на изучение ее этиологии, факторов риска (ФР), патогенеза, диагностики и лечения. Многие исследования остаются актуальными и в настоящее время. Продолжается изучение влияния сопутствующих подагре метаболических нарушений и заболеваний, таких как дислипидемия, ожирение, инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет (СД) 2-го типа, ассоциированные с атеросклерозом сердечно-

сосудистые заболевания (ССЗ), хроническая почечная недостаточность (ХПН). Но только в последнее десятилетие стали появляться основанные на длительных наблюдениях данные об ассоциации подагры с риском развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти. Пока недостаточно изучено влияние антигиперурикемической терапии на течение и исходы подагры, не разработаны критерии эффективности такого лечения.

Эпидемиология и факторы риска, связанные с болезнью. Распространенность подагры в мире в последние десятилетия непрерывно увеличивается [5, 6]. Например, в Великобритании распространенность подагры за период с 2000 по 2005 г. составила 1,4%, при этом отмечено ее увеличение с 2,6 на 1000 пациентов в 1975 г. [7] до 4,9 в 2006 г. [8].

Заболевают подагрой в основном мужчины среднего возраста (40–50 лет), но пик распространенности заболевания приходится на возраст старше 70 лет у мужчин, а у женщин – старше 80 лет [9–12].

В проведенном в Тайване сравнительном исследовании групп больных подагрой, диагностированной с 1983 по 1991 г. и с 1992 по 2000 г., отмечено статистически достоверное снижение среднего возраста дебюта подагры на 2,7 года всего за 10 лет наблюдения [13].

Следует отметить, что больного подагрой нельзя рассматривать вне связи с другими заболеваниями и обменными нарушениями. Индекс коморбидности при подагре

и ГУ намного превышает таковой при других заболеваниях. По данным J.Vazquez-Mellado и соавт. [14], а также результатам обследования более чем 300 больных подагрой в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН [15], частота метаболического синдрома (МС), диагностированного при помощи критериев NCEP/АТР III, при подагре оказалась крайне высокой – 82 и 68% соответственно.

Вполне закономерно, что рост заболеваемости подагрой происходит параллельно популяционному росту частоты ожирения, артериальной гипертензии (АГ), ХПН [16, 17], наличие которых ассоциируется с повышенным риском развития заболевания. В исследовании NHANES III, куда включалось население США в возрасте старше 20 лет, за периоды 1988–1994 и 2007–2010 гг. выявлено увеличение распространенности подагры, ассоциированное с более высокими значениями индекса массы тела (ИМТ). Среди пациентов с нормальным ИМТ (18,5–24,9 кг/м²) распространенность подагры составила 1–2%. Она увеличивалась по мере роста ИМТ даже в пределах указанного интервала, достигая 3% среди лиц с избыточной массой тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²), 4–5% – при I степени ожирения (ИМТ 30–34,9 кг/м²) и >5% – при ожирении II–III степени (ИМТ >35 кг/м²). При этом увеличение ИМТ всего на одну единицу (что соответствует увеличению массы тела в среднем на 3,1 кг для данной популяции) ассоциировалось с 5% увеличением распространенности подагры, даже после коррекции по сывороточному уровню мочевой кислоты (МК; $p < 0,001$) [18]. Помимо ожирения, одним из ФР подагры и ГУ является АГ. В 9-летнем проспективном исследовании наличие АГ, независимо от других факторов, ассоциировалось с двукратным увеличением риска заболеваемости подагрой – относительный риск (ОР) 2,00; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,54–2,61. Различия по этому показателю оставались достоверными после коррекции по уровню МК – ОР 1,36 (95% ДИ 1,04–1,79) [19].

С другой стороны, подагра и ГУ входят в число факторов, влияющих на риск развития нарушений углеводного обмена, ИР и ожирения, АГ, МС [20–22]. Частота МС коррелирует с сывороточным уровнем МК. Коррекция по отдельным ФР не уменьшает эту закономерность [23–25]. Н.К. Choi и соавт. [26] в проспективном 6-летнем исследовании 11 351 мужчины с высоким сердечно-сосудистым риском выявили повышение риска развития СД 2-го типа при наличии подагры. После коррекции по возрасту, ИМТ, курению, наследственной предрасположенности по СД 2-го типа, приему алкоголя, диетическим факторам и наличию индивидуальных компонентов МС ОР развития СД 2-го типа составил 1,34 (95% ДИ 1,09–1,64) в сравнении с популяцией. Кроме того, риск СД 2-го типа коррелировал с сывороточным уровнем МК.

Более того, есть данные, что коморбидные заболевания и метаболические нарушения у больных подагрой, особенно при их сочетании, например в рамках МС, отождествляются с большим сывороточным уровнем МК и, как следствие, тяжелым течением артрита [27–30].

Во многих исследованиях отмечено значимое снижение качества жизни у больных подагрой [31, 32]. Кроме того, при этом заболевании отмечено достоверное увеличение риска развития нарушения мозгового кровообращения [33, 34] и инфаркта миокарда [35] по сравнению с популя-

цией. Отсутствие адекватной терапии может усугублять риск возникновения таких нарушений [36].

Изучение исходов подагры может способствовать разработке и внедрению рекомендаций по лечению данного заболевания. В настоящее время исходами болезни принято считать выздоровление, ремиссию, переход заболевания в хроническую форму и смерть.

Ремиссия. Под ремиссией понимается этап течения болезни, характеризующийся временным ослаблением (неполная ремиссия) или исчезновением (полная ремиссия) ее симптомов [37]. При подагре ремиссия – это отсутствие как хронического течения артрита, так и приступов острого артрита при интермиттирующем течении, что может быть достигнуто при стойкой нормурикемии, под которой подразумевается уровень МК <360 мкмоль/л [38]. При значении сывороточного уровня МК >360 мкмоль/л происходит насыщение ею биологических жидкостей, что может приводить к ее кристаллизации в виде мононатриевой соли в случае достижения точки супернатсыщения. Клинически это проявляется приступами подагрического артрита, формированием конкрементов в почках, ростом тофусов. Напротив, стойкая нормурикемия коррелирует с отсутствием приступов острого артрита, растворением уже имеющихся кристаллов [39].

Для достижения ремиссии используются медикаментозные и немедикаментозные методы.

Некоторого снижения МК и уменьшения частоты эпизодов острого артрита можно достичь при правильной диете [40], однако, как правило, пациент нуждается также в приеме антигиперурикемических препаратов. При их применении риск развития артрита существенно уменьшается, а имеющиеся депозиты кристаллов МК рассасываются [39]. При проведении терапии аллопурином, ориентированной на снижение сывороточного уровня МК <360 мкмоль/л, у 36 больных подагрой отмечено почти полное исчезновение приступов острого артрита на второй год лечения. Среднее количество приступов на одного пациента было $3,4 \pm 1,62$ за год до начала терапии, $0,93 \pm 1,16$ в первый и $0,06 \pm 0,25$ во второй год лечения [41].

В исследовании EXCEL (febuxostat vs allopurinol comparative extension longterm study), в котором было проведено сравнение двух ингибиторов ксантиноксидазы, помимо достижения нормурикемии и полного исчезновения у всех больных приступов острого артрита через 40 мес лечения, отмечено и рассасывание тофусов при лечении как фебуксостатом (у 36–46%), так и аллопурином (у 29%) [42].

В результате гипоурикемического лечения отмечается также постепенное рассасывание кристаллов МУН в полости суставов вплоть до их полного исчезновения. Е. Pascual и соавт. [39] отметили, что при адекватной антигиперурикемической терапии кристаллы МУН перестают определяться в синовиальной жидкости через 3–33 мес от начала лечения.

Тем не менее, в силу разных причин, таких как неэффективность или непереносимость антигиперурикемических лекарственных средств, а также низкая комплаентность, добиться нормурикемии удается далеко не у всех больных. В таких случаях заболевание прогрессирует, частота приступов увеличивается и может развиваться хронический артрит, сопровождающийся формированием тофусов.

Хроническая тофусная подагра. В недавно проведенном исследовании в США было показано, что свыше 3% из 8 млн пациентов с подагрой отказываются от проведения стандартной уратснижающей терапии (ингибиторами ксантиноксидазы) из-за недостаточной ее эффективности, лекарственной непереносимости или наличия противопоказаний к назначению таких препаратов [9, 43–45]. Среди возможных причин отказа от лечения может быть и благоприятное течение, когда частота приступов, тем более в начале заболевания, минимальна. Больным подагрой, особенно в первые годы заболевания, свойственно пренебрегать рекомендациями о необходимости соблюдения диеты и приеме антигиперурикемических препаратов (аллопуринола) [46]. Р. Primatesta и соавт. [36] в ретроспективном исследовании 177 637 больных подагрой выявили, что на протяжении последующего года от момента установления диагноза для лечения подагрического артрита в 41,7% случаев использовались нестероидные противовоспалительные препараты, и только 31,8% больных получали аллопуринол, в то время как у 39% пациентов медикаментозное лечение подагры не проводилось вовсе.

Возможной причиной прогрессирования заболевания может быть и неадекватная доза антигиперурикемических лекарств. Например, большинство больных с подагрой в США принимают аллопуринол в дозе, не превышающей 300 мг/сут, но этого может быть недостаточно для достижения целевого значения сывороточного уровня МК [47]. Так, после 2 мес лечения аллопуринолом по 300 мг/сут оно было достигнуто только у 26% пациентов. Увеличение же дозы препарата до 600 мг/сут обеспечило нормализацию уровня МК в 78% случаев [49].

Развитие осложнений при проведении антигиперурикемической терапии — другая возможная причина отказа от дальнейшей терапии и прогрессирования заболевания. Примерно у 2% пациентов отмечено возникновение кожной сыпи [49], и свыше 5% больных прекращают прием аллопуринола из-за нежелательных эффектов, таких как лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) [50].

К сожалению, не последнее место среди причин развития хронической тофусной формы заболевания занимают врачебные ошибки. Причинами поздней диагностики могут быть незнание общепринятых рекомендаций по диагностике ревматических заболеваний [46]. По данным проведенного в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН исследования более 300 больных подагрой, ее диагноз выставлялся через 6–8 лет после дебюта болезни и более чем у половины из них артрит был хроническим [51]. В исследовании, проведенном специалистами Иркутского государственного медицинского университета среди участковых врачей, было показано, что лишь 6% опрошенных терапевтов пользовались классификационными критериями Wallace, разработанными для ранней диагностики подагры; 56% врачей считали возможным назначение аллопуринола в острый период болезни; 26% полагали, что прием аллопуринола можно прекратить после достижения нормурикемии; 10% врачей не назначали больным подагрой аллопуринол. Низкая осведомленность о подагре врачей первичного звена, по мнению авторов исследования, делает необходимым

повышение уровня их знаний о классификационных критериях и современных клинических рекомендациях по ведению больных подагрой на амбулаторно-поликлиническом этапе [52].

В развитии подагры можно выделить несколько периодов: острый подагрический артрит, межприступный период, хроническая тофусная подагра [53].

Как правило, в начале болезни подагра проявляется приступами острого артрита, характеризующимися сильнейшей болью, припуханием окружающих тканей, гиперемией и гипертермией кожного покрова над пораженным суставом, которые сменяются межприступными периодами. Однако постепенно частота и продолжительность приступов артрита увеличиваются, сокращается длительность межприступных промежутков, в итоге заболевание приобретает хроническое течение [54].

Вовлечение в воспалительный процесс все новых и новых суставов, как правило, сочетается с формированием внутрикожных и внутрикостных тофусов, которые могут вскрываться, формируя характерные трудно заживающие кожные дефекты. По данным исследования, проведенного в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, их образование происходило в среднем через 6 лет после начала болезни [55]. Помимо физического и эстетического беспокойства, внутрикожные тофусы могут вызывать функциональную недостаточность, снижая качество жизни больных, их трудоспособность, нередко инвалидизируя их [31, 56]. Выявление при осмотре внутрикожных тофусов — одно из прямых показаний для назначения длительной антигиперурикемической терапии [57].

К сожалению, унифицированных методов оценки клинических проявлений подагры, в отличие от таких заболеваний, как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, нет. Несколько лет назад в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН был разработан индекс тяжести подагры [55]. Было показано, что тяжесть состояния больного с подагрой в наибольшей степени отражают такие признаки, как общее число пораженных суставов (в анамнезе и на момент осмотра), длительность последнего обострения, частота обострений артрита в год, наличие и количество тофусов, сывороточный уровень МК и возраст больного. Предложенный индекс тяжести хорошо коррелирует с клиническими проявлениями болезни и позволяет достоверно оценить состояние пациента с подагрой. Кроме того, индекс тяжести и его компоненты продемонстрировали высокую чувствительность при оценке эффективности антигиперурикемической терапии в ходе длительных проспективных исследований [55].

По сути, те же клинические и лабораторные признаки рассматриваются в качестве основных компонентов оценки эффективности терапии при динамическом наблюдении и проведении клинических исследований в рамках международной программы OMERACT (Outcome Measures for Acute and Chronic gout) [58].

Тем не менее крупных проспективных работ по изучению влияния на течение болезни длительного применения антигиперурикемических препаратов, а также естественного течения подагры слишком мало, чтобы делать какие-либо выводы относительно долгосрочных результатов терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова ВА, Барскова ВГ. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология. 2004;(1):5–7. [Nasonova VA, Barskova VG. Early diagnostic and treatment of gout – is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2004;(1):5–7.]
2. Johnson RJ, Rideout BA. Uric acid and diet – insights into the epidemic of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1071–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056%2FNEJMp048015>.
3. Garrod AB. The nature and treatment of gout and rheumatic gout. London: Walton and Maberly; 1859.
4. Garrod AB. Observations on the blood and urine of gout, rheumatism and Bright's disease. *Medical Chirurgical Transactions*. 1848;31:83.
5. Roddy E, Doherty M. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):223. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186%2F1544-5997-12-223>.
6. Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS et al. Epydemiology of Gout: is the Incidence Rising? *J Rheumatol*. 2002;29:2403–6.
7. Currie WJ. Prevalence and incidence of the diagnosis of gout in Great Britain. *Ann Rheum Dis*. 1979;38(2):101–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.38.2.101>.
8. Elliot AJ, Cross KW, Fleming DM. Seasonality and trends in the incidence and prevalence of gout in England and Wales 1994–2007. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(11):1728–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2008.096693>.
9. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum*. 2011 Oct;63(10):3136–41.
10. Kramer HM, Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988–1994. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(1):37–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053%2Fajkd.2002.33911>.
11. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990–1999. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):267–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2004.024091>.
12. Hak AE, Gurhan GC, Grodstein F et al. Menopause, postmenopausal gormon use and risk of incident gout. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1305–9.
13. Chen SY, Chen CL, Shen ML et al. Trends in the manifestations of gout in Taiwan. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:1529–33.
14. Vazquez-Mellado J, Garsia CG, Vazquez SG et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. *J Clin Rheumatol*. 2004;10(3):105–9.
15. Насонова ВА, Елисеев МС, Барскова ВГ. Влияние возраста на частоту и выраженность признаков метаболического синдрома у больных подагрой. Современная ревматология. 2007;1:31–6. [Nasonova VA, Eliseev MS, Barskova VG. Impact of age on the frequency and magnitude of the signs of metabolic syndrome in patients with gout. *Sovremennaya revmatologiya*. 2007;1:31–6.]
16. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA*. 2006 Apr 5;295(13):1549–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001%2Fjama.295.13.1549>.
17. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988–1994 and 1999–2004. *Hypertension*. 2008;52:818–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161%2FHYPERTENSIONA-108.113357>.
18. Juraschek SP, Miller ER. 3rd, Gelber AC. Body mass index, obesity, and prevalent gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010: Body Mass Index, Obesity, and Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(1):127–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Facr.21791>.
19. McAdams-DeMarco MA, Maynard JW, Baer AN, Coresh J. Hypertension and the risk of incident gout in a population-based study: the atherosclerosis risk in communities cohort. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(10):675–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1751-7176.2012.00674.x>.
20. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):960–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2007.076232>.
21. Елисеев МС, Барскова ВГ, Насонова ВА. Клиническое значение метаболического синдрома при подагре. Клиническая геронтология. 2006;2:29–33. [Eliseev MS, Barskova VG, Nasonova VA. Klinicheskoe znachenie metabolicheskogo sindroma pri podagre. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2006;2:29–33.]
22. US Renal Data System. USRDS 1999 annual data report. Bethesda (MD): National Institute of health (US), National Institute of diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1999.
23. Ebrahimpour P, Fakhzadeh H, Heshmat R et al. Serum uric acid levels and risk of metabolic syndrome in healthy adults. *Endocr Pract*. 2008 Apr;14(3):298–304. DOI: <http://dx.doi.org/10.4158%2FEP.14.3.298>.
24. Goncalves JP, Oliveira A, Severo M. Cross-sectional and longitudinal associations between serum uric acid and metabolic syndrome. *Endocrine*. 2012 Jun;41(3):450–7.
25. Yang T, Chu CH, Bai CH et al. Uric acid level as a risk marker for metabolic syndrome: a Chinese cohort study. *Atherosclerosis*. 2012 Feb;220(2):525–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.atherosclerosis.2011.11.014>.
26. Choi HK, De Vera MA, Krishnan E. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Oct;47(10):1567–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093%2Frheumatology%2Fken305>.
27. Eliseev MS, Barskova VG, Nasonova VA, Nasonov EL. Insulin resistance syndrome in patients with gout and its influence on uric acid concentration and severity of arthritis. *Abstracts. Ann Rheum Dis*. 2006;65(Suppl II):432.
28. Елисеев МС, Барскова ВГ. Метаболический синдром при подагре. Вестник РАМН. 2008;6:29–32. [Eliseev MS, Barskova VG. *Metabolicheskiy sindrom pri podagre. Vestnik RAMN*. 2008;6:29–32.]
29. Елисеев МС, Барскова ВГ. Нарушения углеводного обмена при подагре: частота выявления и клинические особенности. Терапевтический архив. 2010;5:50–4. [Eliseev MS, Barskova VG. *Narusheniya uglevodnogo obmena pri podagre: chastota vyyavleniya i klinicheskie osobennosti. Terapevticheskiy arkhiv*. 2010;5:50–4.]
30. Польская ИИ, Марусенко ИМ. Изучение взаимосвязи подагры и метаболического синдрома. Современная ревматология. 2011;2:20–6. [Pol'skaya II, Marusenko IM. *Study of an association of gout and metabolic syndrome. Sovremennaya revmatologiya*. 2011;2:20–6.]
31. Susan JL, Hirsch JD, Terkeltaub R. Perceptions of disease and health-related quality of life among patients with gout. *Rheumatology*. 2009;48:582–6.
32. Kawata AK, Benjamin KL, Waltrip RW et al. Validation of the SF-36 and HAQ-DI in patients with treatment-failure gout. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(Suppl. II):236.
33. Lehto S, Niskanen L, Ronnema T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol*. 1996;6:331–40.
34. Guan MP, Xue YM, Shen J et al. Serum uric acid in type 2 dyabetic patients complicated by stroke. *Di Yi Jun Yi Da Xue*

- Xue Bao. 2002;22(1):70–1.
35. Krishnan E, Baker JF, Daniel EF, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2688–96.
 36. Primates P, Plana E, Rothenbacher D. Gout treatment and comorbidities: a retrospective cohort study in a large US managed care population. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011 May 20;12:103. DOI: 10.1186/1471-2474-12-103.
 37. Краткая медицинская энциклопедия. 2-е изд. Москва: Советская энциклопедия; 1989. [Kratkaya meditsinskaya entsiklopediya. 2nd ed. Moscow: Sovetskaya entsiklopediya; 1989.]
 38. Zhang W, Doherty M, Bardin T et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1312–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2006.055269>.
 39. Pascual E, Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Ann Rheum Dis.* 2007 Aug;66(8):1056–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2006.060368>.
 40. Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2000 Jul;59(7):539–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.59.7.539>.
 41. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment: an open, randomized actively controlled study. *J Clin Rheumatol* 1999;5:49–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097%2F00124743-199904000-00003>.
 42. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA et al. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol.* 2009;36(6):1273–82.
 43. Edwards NL. Treatment-failure gout: a moving target (editorial). *Arthritis Rheum.* 2008;58:2587–90.
 44. Brook RA, Forsythe A, Smeeding JE et al. Chronic gout: epidemiology, disease progression, treatment and disease burden. *Curr Med Res Opin* 2010;26:2813–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185%2F03007995.2010.533647>.
 45. Doghramji PP, Edwards NL, McTigue J. Managing gout in the primary care setting: what you and your patients need to know. *Am J Med.* 2010;123(8):S2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.amjmed.2010.06.005>.
 46. Барскова ВГ, Насонова ВА, Якунина ИА и др. Ретроспективный анализ причин поздней диагностики подагры. *Клиническая геронтология.* 2004;6:12–7. [Barskova VG, Nasonova VA, Yakunina IA i dr. Retrospektivnyy analiz prichin pozdney diagnostiki podagry. *Klinicheskaya gerontologiya.* 2004;6:12–7.]
 47. Neogi T. Clinical practice. Gout *N Engl J Med.* 2011 Feb 3;364(5):443–52.
 48. Reinders M, Haagsma C, Jansen T et al. A randomized controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300–600 mg/day versus benzbromarone 100–200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:892–7.
 49. McInnes G, Lawsan D, Jick H. Acute adverse reactions attributed to allopurinol in hospitalized patients. *Ann Rheum Dis.* 1981;40:245–9.
 50. Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol.* 2010;146(12):1373–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001%2Farchdermatol.2010.198>.
 51. Насонова ВА, Барскова ВГ. Ранние диагностика и лечение подагры – научно-обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Научно-практическая ревматология.* 2004;(1):5–7. [Nasonova VA, Barskova VG. Early diagnostic and treatment of gout – is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2004;(1):5–7.]
 52. Склянова МВ, Калягин АН. Первичная медико-санитарная помощь больным подагрой. *Современная ревматология.* 2012;(3):52–5. [Sklyanova MV, Kalyagin AN. Primary health care to patients with gout. *Sovremennaya revmatologiya.* 2012;(3):52–5.]
 53. Барскова ВГ, Насонова ВА. Подагра: клиническое течение, диагностика, лечение. *Качество жизни.* 2003;(3):49–53. [Barskova VG, Nasonova VA. Podagra: klinicheskoe techenie, diagnostika, lechenie. *Kachestvo zhizni.* 2003;(3):49–53.]
 54. Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum.* 2004;51(3):321–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.20405>.
 55. Якунина ИА. Индекс тяжести подагры: Автореф. дис. ... канд. мед наук. Москва; 2006. [Yakunina IA. Indeks tyazhesti podagry: Avtoref. Dis. ... kand. med nauk. Moscow; 2006.]
 56. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Is gout associated with reduced quality of life? A case-control study. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1441–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093%2Frheumatology%2Fkem150>.
 57. Emmerson B. Hyperuricemia and gout in clinical practice. Sydney: ADIS. Health Solence Press; 1984. 97 p.
 58. Schumacher HR, Taylor W, Edwards L et al. Outcome domains for studies of acute and chronic gout. *J Rheumatol.* 2009 Oct;36(10):2342–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899%2Fjrheum.090370>.