

Подагра: от Гиппократов до наших дней

С.В. Гуляев[✉], Н.В. Чеботарева, С.В. Моисеев

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Подагра – одно из наиболее древних заболеваний суставов, точные причины и механизмы развития которого расшифрованы только в последнее столетие. В историческом очерке отражены основные этапы развития научных представлений о подагре, ее причинах и методах лечения. Приведены различные теории патогенеза болезни, начиная со времен Гиппократов и заканчивая сегодняшним днем. Представлены результаты современных исследований, посвященных генетическим и эпидемиологическим аспектам болезни.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, исторический обзор, мочевая кислота, пурины

Для цитирования: Гуляев С.В., Чеботарева Н.В., Моисеев С.В. Подагра: от Гиппократов до наших дней. Терапевтический архив. 2022;94(12):1438–1441. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201997

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

HISTORY OF MEDICINE

Gout: from Hippocrates till the modern time

Sergei V. Guliaev[✉], Natalia V. Chebotareva, Sergey V. Moiseev

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Gout (podagra) is one of the most ancient articular diseases. Its accurate mechanisms and causes were delineated only during the last century. Major historical investigatory steps are described in relation to causality and pathogenesis of the disease from Hippocrates ages till the modern time. The newest genetic and epidemiologic aspects of the disease are presented in this article.

Keywords: gout, podagra, hyperuricemia, historical review, uric acid, purines

For citation: Guliaev SV, Chebotareva NV, Moiseev SV. Gout: from Hippocrates till the modern time. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(12):1438–1441. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201997

Подагра считается одним из наиболее древних заболеваний суставов, история которого уходит вглубь веков и восходит ко временам египетских фараонов, живших более 2 тыс. лет до нашей эры [1]. По данным некоторых археологических исследований, наличие урат-содержащих почечных конкрементов продемонстрировано у одной из египетских мумий, датированной еще 7-м тысячелетием до н.э. [2].

Тем не менее первое упоминание о подагре в медицине, как, собственно, и появление самого термина «подагра», связано с древнегреческим врачом-терапевтом и философом Гиппократом, который впервые описал этот тяжелый суставной недуг как «болезнь обездвиженности» и отметил ее связь с высоким социальным статусом и пищевой невожержанностью [1]. Многие его постулаты – так называемые «афоризмы о подагре», сформулированные Гиппократом более 2 тыс. лет назад, сохранили свою актуальность и в наши дни [1]. Представления Гиппократов о причинах болезней, связанных с неравновесностью 4 жидкостей (флегмы, крови, желчи и

черной желчи), в дальнейшем легли в основу современного англоязычного термина gout (подагра). Согласно этой концепции патологическое преобладание в организме одной из жидкостей, или «соков», приводит к ее утеканию по капле в сустав (лат. gutta – капля), приводя к его воспалению [3]. Примечательно, что подобный взгляд на природу подагры в некотором смысле можно считать актуальным даже в наши дни, если рассматривать «преобладание жидкости» в организме как аллегорию, указывающую на накопление и утекание в сустав «по каплям» солей мочевой кислоты (МК). Тем не менее прошли тысячелетия, прежде чем ученые распознали точные механизмы развития подагры.

В первые столетия нашей эры история изучения подагры в основном связана с работами древнеримских врачей-терапевтов. Во II в. н.э. древнеримский философ и врачеватель Клавдий Гален (Claudius Galenus) описал подагрические тофусы у лиц с хроническим течением подагры [4], а спустя еще 3 столетия его соотечественник Александр (Alexander

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гуляев Сергей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +7(925)504-52-90; e-mail: guldoc@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6138-4333

Чеботарева Наталья Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач-нефролог Университетской клинической больницы №3. ORCID: 0000-0003-2128-8560

Моисеев Сергей Валентинович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, дир. Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3. ORCID: 0000-0002-7232-4640

[✉]Sergei V. Guliaev. E-mail: guldoc@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6138-4333

Natalia V. Chebotareva. ORCID: 0000-0003-2128-8560

Sergey V. Moiseev. ORCID: 0000-0002-7232-4640

of Tralles), изучая слабительные свойства «безвременника осеннего», одним из первых обратил внимание на его способность эффективно снимать воспаление суставов при подагре [4]. Это случайно сделанное открытие спустя несколько столетий позволит ученым выделить из этого растения алкалоид колхицин – одно из наиболее эффективных на сегодняшний день средств для лечения острого подагрического артрита.

В дальнейшем на протяжении почти 16 веков в медицине продолжал доминировать ортодоксальный взгляд на механизм развития подагры, основанный на концепции дисбаланса 4 видов «соков», а также эмпирических данных, указывающих на связь болезни с пищевой неумеренностью, богатством и изобилием. Представления о различиях между подагрой, ревматоидным артритом и ревматизмом в то время являлись очень поверхностными и в большинстве случаев трактовались врачами на свое собственное усмотрение. В тот период «подагрой» называли почти любое заболевание суставов, что постепенно привело к формированию длинного списка царских особ, а также известных художников, поэтов, философов и политиков, якобы страдавших подагрой. Подагра неизменно ассоциировалась с высоким социальным статусом и считалась «болезнью королей», в связи с чем порой рассматривалась как желаемая болезнь, наличие которой могло указывать на благородное происхождение своего обладателя. Подтверждение этому можно найти в строчках из поэмы Некрасова «Кому на Руси жить хорошо»: «Оставь мне, Господи, болезнь мою почетную, по ней я – дворянин! ... Болезнью благородною, какая только водится у первых лиц в империи, я болен, мужичье! По-да-грой именуется...» [5].

«Золотой» период изучения подагры наступил в XVII в., когда постепенно стали накапливаться факты, проливающие иной свет на природу болезни. В 1679 г. голландский натуралист и основоположник научной микробиологии Левенгук (Leeuwenhoek) впервые описал содержимое подагрического тофуса в виде множества «продолговатых прозрачных заточенных частиц» в составе мелоподобной массы [6], однако их химический состав в то время еще оставался неизвестным. В 1683 г. описана классическая клиническая картина острого подагрического артрита благодаря знаменитому английскому врачу-клиницисту Сиденгаму (Sydenham) [7], который сам страдал от этого недуга более 30 лет и знал не понаслышке о его необычайной тяжести. В 1776 г. шведский химик Шэле (Scheele), изучая состав почечных конкрементов, впервые открыл МК, назвав ее «литической кислотой» [8], а в 1798 г. французский химик Фуркруа (Fourcroy) переименовал ее в МК, показав, что она является обычным компонентом мочи [9].

Неоценимый вклад в исследование этиологии подагры внес английский врач-клиницист Гаррод (Garrod), который в 1859 г. разработал первый примитивный метод определения МК в крови и моче с помощью льняной нити (thread test), что позволило ему накопить значительную доказательную базу, указывающую на связь подагры с нарушением обмена МК [10]. К сожалению, передовые работы Гаррода мировое медицинское сообщество восприняло с большим скептицизмом, и они остались без должного внимания почти целое столетие. Конец XIX в. ознаменовался целой серией исследований в области химии, венцом которых стали работы немецкого химика Фишера (Fischer), который продемонстрировал, что МК является конечным продуктом метаболизма пуриновых оснований [11], за что автора удостоили Нобелевской премии в 1903 г.

Мировое признание пророческих взглядов Гаррода на подагру произошло лишь в 1961 г., когда Маккарти (McCarty)

и Холландер (Hollander) [12], используя поляризационный микроскоп, доказали, что кристаллы в синовиальной жидкости при подагре представлены именно моноуратом натрия (МУН). Спустя год Сигмиллер (Seegmiller) и соавт. в эксперименте на добровольцах продемонстрировали способность суспензии микрокристаллической формы МУН после внутрисуставного введения в коленный сустав индуцировать развитие острого транзиторного воспаления [13]. Накопленные к этому времени факты позволили окончательно расшифровать этиологию подагры и выделить ее в новую группу микрокристаллических артритов [14].

На протяжении 2-й половины XX в. внимание ученых сосредоточилось на изучении эпидемиологии подагры, ее дополнительных факторов риска, патогенеза, диагностики и лечения. Довольно быстро стало очевидно, что расхожее в прошлом представление о подагре как о «болезни королей» и «болезни изобилия» не имеет под собой фактологического подтверждения. Напротив, появились данные о том, что подагра ассоциируется с более низким социально-экономическим статусом региона проживания больных [15] или их низким материальным достатком [16].

Установлено, что в основе гиперурикемии (ГУ) при подагре лежит как повышение экзо- и эндогенной продукции МК, так и снижение ее элиминации через почки и кишечник. Тем не менее в подавляющем большинстве случаев ГУ при подагре связана именно с пониженной элиминацией в силу дефектной почечной экскреции МК [17].

В конце XX в. стали накапливаться факты, свидетельствующие об устойчивом росте распространенности ГУ и подагры по всему миру [18, 19], что, по-видимому, связано с глобальным изменением пищевых привычек и образа жизни современного человека, в частности возрастающей частотой гиподинамии, ожирения, увеличением потребления алкоголя, а также продуктов и напитков, богатых фруктозой. В отличие от мясных продуктов важная роль фруктозы в развитии ГУ продемонстрирована лишь в 60-х годах XX в. [20]. Как оказалось, метаболизм фруктозы сопровождается неконтролируемым образованием МК вследствие интенсивного расходования аденозинтрифосфата с последующим образованием аденозинмонофосфата, катаболизм которого заканчивается продукцией МК. Представляет интерес тот факт, что рост распространенности подагры, зафиксированный в последние десятилетия, интригующим образом совпал с началом широкого использования в пищевой промышленности фруктозы в качестве дешевого подсластителя [21].

Со временем стало ясно, что ГУ является облигатным, но не самодостаточным фактором риска развития подагры. Так, по данным [22] американского Национального исследования здоровья и питания, распространенность ГУ среди граждан США достигает 21,4%, в то время как распространенность подагры составляет лишь 3,9% (5,9% у мужчин, 2% у женщин). Динамическое 5-летнее наблюдение за лицами с ГУ выявило развитие подагры только у 18,8% пациентов, при этом наиболее значимыми предикторами болезни оказались злоупотребление алкоголем, повышенный индекс массы тела и прием диуретиков, что указало на важную роль дополнительных факторов в развитии подагрического воспаления и мультифакториальную природу болезни [23].

Важная роль наследственности в развитии подагры, обсуждаемая в литературе более 100 лет, в последние годы получила свое убедительное подтверждение. По данным разных авторов, в 30–60% случаев ГУ связана с генетической отягощенностью [24]. Современные полногеномные исследования выявили около 200 генных локусов, ассоциированных с повышенным риском развития подагры, при этом большая их

часть регулирует элиминацию МК через почки [24] посредством уратных транспортеров и их регуляторов. Кроме этого, показано плейотропное влияние данных локусов на риск развития различных кардиометаболических заболеваний, что может быть опосредовано сходными белковыми регуляторами метаболизма МК, углеводов и липидов [25].

Наряду с подтверждением важной роли наследственности сегодня стали известны тонкие молекулярные аспекты патогенеза подагрического артрита, которые позволили отнести подагру к группе аутовоспалительных заболеваний, связанных с активацией врожденного иммунитета [26]. Центральную роль в этом процессе играет образование кристаллов МУН и их фагоцитоз макрофагами с последующей активацией нод-подобных рецепторов, выполняющих роль своеобразного датчика, улавливающего экзо- и эндогенные сигналы. Установлено, что активация нод-подобного рецептора NLRP3 влечет за собой сборку особого внутриклеточного белкового комплекса – инфламмосомы («тело воспаления»), которая в свою очередь обеспечивает переход интерлейкина-1 β в его активную форму с последующей каскадной активацией других воспалительных медиаторов, а также синовиальных клеток [26].

С клинических позиций важнейшее значение имело выявление тесной ассоциации ГУ с целым рядом социально значимых коморбидных состояний [22], в частности ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической болезнью почек, что, по-видимому, связано с активацией перекисного окисления, эндотелиальной дисфункцией и повышенной пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов на фоне ГУ [27]. Итогом таких исследований стало выделение ГУ в качестве нового независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний [28], что в настоящее время позволяет рассматривать ГУ как возможную мишень терапии, направленной на профилактику кардиоваскулярных заболеваний и хронической болезни почек даже при отсутствии клинических проявлений подагры.

Долгие столетия единственным действенным средством для лечения подагры оставался колхицин. С конца XIX в. стали появляться первые урикозурические препараты, повышающие выведение МК с мочой. Первым таким средством, длительное время применявшимся для лечения подагры в режиме off-label, стала ацетилсалициловая кислота. Как оказалось, при приеме внутрь в дозе свыше 4 г/сут она увеличивала мочевую экскрецию МК [29], приводя к уменьшению выраженности ГУ. Тем не менее ее широкое использование ограничивалось серьезными побочными эффектами при лечении в высоких дозах. В середине XX в. синтезированы более «таргетные» урикозурические средства, такие как пробенецид, сульфинпиразон и бензбромарон, которые сохранили свою актуальность и в наши дни.

Настоящим прорывом в лечении подагры, сделавшим ее потенциально курабельным заболеванием, стало появление ингибиторов ксантиноксидазы (КСО), катализирующей образование МК из ее пуриновых предшественников – ксантина и гипоксантина. Первым таким ингибитором стал аллопуринол – структурный аналог гипоксантина, конкурентно ингибирующий одну из форм КСО. За разработку аллопуринола и некоторых других медикаментов Джордж Хитчинг (George Hitchings) и Гертруда Элион (Gertrude Elion) удостоены Нобелевской премии в области медицины в 1988 г. В 2008 г. одобрен еще один селективный и более сильный непуриновый ингибитор КСО – фебуксостат, который позволяет добиться нормализации обмена МК у боль-

шинства пациентов, в том числе при недостаточном ответе на аллопуринол [30]. В настоящее время оба этих препарата составляют основу так называемой базисной терапии подагры, позволяющей предотвратить обострения подагрического артрита и добиться обратного развития тофусов [31].

С приходом эры генно-инженерных биологических препаратов возможность успешного симптоматического лечения подагры появилась даже у самых тяжелых пациентов, резистентных к стандартной терапии. Канакинумаб – человеческое моноклональное антитело к интерлейкину-1 β – продемонстрировал высокую эффективность в лечении и профилактике частых приступов подагрического артрита [32], хотя его широкое использование серьезно ограничено высокой стоимостью.

Использование пегилированной уриказы, продуцируемой генетически модифицированным штаммом *Escherichia coli* и катализирующей окисление МК в более растворимый аллантаин, позволяет достигнуть целевых значений сывроточной МК у пациентов, резистентных к ингибиторам КСО, урикозурикам и их комбинации [33]. В Российской Федерации препарат не зарегистрирован.

Заключение

Подагра – одно из наиболее древних заболеваний, известных человеку, представления о котором претерпели значительные изменения в последнее столетие. Из относительно редкой болезни, поражающей лишь избранных представителей человеческого рода, подагра превратилась в широко распространенное в мире заболевание, имеющее сложную мультифакториальную природу. Помимо образа жизни в его развитии важное значение играют генетическая предрасположенность и связанное с ней нарушение элиминации МК через почки. Будучи тяжелым инвалидизирующим недугом на заре человеческой цивилизации, сегодня подагра превратилась в потенциально курабельное заболевание, что связано с появлением современных медикаментов, контролирующих различные механизмы обмена МК. Успех лечения подагры во многом определяется своевременным назначением лекарственной терапии врачом и дальнейшей приверженностью этому лечению пациентом.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

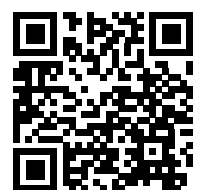
ГУ – гиперурикемия
КСО – ксантиноксидаза

МК – мочевая кислота
МУН – моноурат натрия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- MacKenzie CR. Gout and Hyperuricemia: an Historical Perspective. *Curr Treat Options in Rheum.* 2015;1:119-30. DOI:10.1007/s40674-015-0012-9
- Kittredge WE, Downs R. The role of gout in the formation of urinary calculi. *J Urol.* 1952;67(6):841-9. DOI:10.1016/s0022-5347(17)68427-1
- Nuki G, Simkin PA. Concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1):S1. DOI:10.1186/ar1906
- Omole OB. The evolution of gout (an old lifestyle disease). *South African Family Practice.* 2009;51(5):396-8. DOI:10.1080/20786204.2009.10873890
- Некрасов Н.А. Полное собрание сочинений и писем в пятнадцати томах. Художественные произведения: в 15 т. Т. 5. Кому на Руси жить хорошо. Л.: Наука, 1982; с. 55 [Nekrasov NA. Polnoie sobranie sochinenii i pisem v piatnadsati tomakh. Khudozhestvennyye proizvedeniia: v 15 t. T. 5. Komu na Rusi zhit' khorosho. Leningrad: Nauka, 1982; p. 55 (in Russian)].
- McCarty DJ. A historical note: Leeuwenhoek's description of crystals from a gouty tophus. *Arthritis Rheum.* 1970;13(4):414-8. DOI:10.1002/art.1780130408
- Sydenham T. A treatise of the gout and dropsy. London: GGJ, J Robinson. W Otridge, S Hayes and E Newbery, 1683.
- Scheele KW. Exam enchemicum calculi urinari. *Opuscula.* 1776;2:73.
- Fourcroy AF. Système des connaissances chimiques, et leurs applications aux phénomènes de la nature et de l'art. Paris: Baudoin, 1800.
- Garrod AB. The Nature and Treatment of Gout and Rheumatic Gout. London: Walton and Maberly, 1859.
- Fischer E. Untersuchungen in der Puringruppe. Berlin: Springer, 1907.
- McCarty DJ, Hollander JL. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Ann Intern Med.* 1961;54:452-60. DOI:10.7326/0003-4819-54-3-452
- Seegmiller JE, Howell RR, Malawista RE. Inflammatory reaction to sodium urate. Its possible relationship to genesis of acute gouty arthritis. *JAMA.* 1962;180(6):469-75. DOI:10.1001/jama.1962.03050190031006
- Marson P, Pasero G. Some historical remarks on microcrystalline arthritis (gout and chondrocalcinosis). *Reumatismo.* 2012;63(4):199-206. DOI:10.4081/reumatismo.2011.199
- Gardner MJ, Power C, Barker DJ, Paddy R. The prevalence of gout in three English towns. *Int J Epidemiol.* 1982;11(1):71-5. DOI:10.1093/ije/11.1.71
- Hayward RA, Rathod T, Roddy E, et al. The association of gout with socioeconomic status in primary care: a cross-sectional observational study. *Rheumatology.* 2013;52(11):2004-8. DOI:10.1093/rheumatology/ket262
- Rieselbach RE, Sorensen LB, Shelp WD, Steele TH. Diminished renal urate secretion per nephron as a basis for primary gout. *Ann Intern Med.* 1970;73(3):359-66. DOI:10.7326/0003-4819-73-3-359
- Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(11):649-62. DOI:10.1038/nrrheum.2015.91
- Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):991-9. DOI:10.1002/art.40807
- Perheentupa J, Raivio K. Fructose-induced hyperuricaemia. *Lancet.* 1967;2(7515):528-31. DOI:10.1016/s0140-6736(67)90494-1
- Keenan RT, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Etiology and Pathogenesis of Hyperuricemia and Gout. In: Firestein GS, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. Kelley & Firestein's textbook of rheumatology. Tenth ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017; p. 1608-9.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med.* 2012;125(7):679-87.e1. DOI:10.1016/j.amjmed.2011.09.033
- Lin KC, Lin HY, Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J Rheumatol.* 2000;27(6):1501-5.
- Tin A, Marten J, Halperin Kuhns VL, et al. Target genes, variants, tissues and transcriptional pathways in flucencing human serum urate levels. *Nat Genet.* 2019;51(10):1459-74. DOI:10.1038/s41588-019-0504-x
- Yang Q, Guo CY, Cupples LA, et al. Genome-wide search for genes affecting serum uric acid levels: the Framingham Heart Study. *Metabolism.* 2005;54(11):1435-41. DOI:10.1016/j.metabol.2005.05.007
- Punzi L, Scanu A, Ramonda R, Oliviero F. Gout as autoinflammatory disease: new mechanisms for more appropriated treatment targets. *Autoimmun Rev.* 2012;12(1):66-71. DOI:10.1016/j.autrev.2012.07.024
- Muiesan ML, Agabiti-Rosei C, Painsi A, Salvetti M. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update. *Eur Cardiol.* 2016;11(1):54-9. DOI:10.15420/ecr.2016:4:2
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
- Kippen I, Whitehouse MW, Klinenberg JR. Pharmacology of uricosuric drugs. *Ann Rheum Dis.* 1974;33(4):391-6. DOI:10.1136/ard.33.4.391
- 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. DOI:10.3899/jrheum.080814
- Чикина М.Н., Елисеев М.С., Желябина О.В. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). *Современная ревматология.* 2020;14(2):97-103 [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaiia revmatologiya.* 2020;14(2):97-103 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2020-2-97-103
- Елисеев М.С., Желябина О.В., Мукагова М.В., Насонов Е.Л. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1β канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. *Современная ревматология.* 2015;9(2):16-22 [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Mukagova MV, Nasonov EL. Clinical experience with the interleukin 1β blocker canakinumab in patients with chronic tophaceous gout: abolishment of arthritis and prevention of exacerbations when allopurinol is used. *Sovremennaiia revmatologiya.* 2015;9(2):16-22 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2015-2-16-22
- Schlesinger N, Lipsky PE. Pegloticase treatment of chronic refractory gout: Update on efficacy and safety. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(3S):S31-8. DOI:10.1016/j.semarthrit.2020.04.011

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.03.2022



OMNIDOCTOR.RU