

М.И. Каледа¹, И.П. Никишина¹, Н.З. Зокиров², А.В. Харламова³, М.С. Елисеев¹¹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация² Центральная детская клиническая больница ФМБА, Москва, Российская Федерация³ Научно-консультативный центр «Здоровье», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Опыт применения комбинации фебуксостата и канакинумаба при тофусной подагре, осложнившейся хронической болезнью почек, у пациента подросткового возраста: клиническое наблюдение

Контактная информация:

Каледа Мария Игоревна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой

Адрес: 115522, Москва, Каширское ш., д. 34А, тел.: +7 (499) 614-44-69, e-mail: kaleda-mi@yandex.ru

Статья поступила: 26.07.2018 г., принята к печати: 30.10.2018 г.

399

Обоснование. Подагра крайне редко наблюдается в детском возрасте и практически во всех случаях детерминирована генетически. Позднее начало уратснижающей терапии у детей с подагрой повышает риск тяжелой инвалидизации по состоянию опорно-двигательного аппарата и функции почек. **Описание клинического случая.** В возрасте 13 лет 9 мес у мальчика впервые возникли острая боль, гипертермия и ограничение движений в правом локтевом суставе. Исключен острый гематогенный остеомиелит. В дальнейшем отмечались неоднократные рецидивы артритов 1-го плюснефалангового сустава левой стопы, дистальных межфаланговых суставов 3-го и 5-го пальцев правой кисти. Спустя 8 мес по месту жительства установлен диагноз «Ревматоидный артрит, полиартикулярный вариант». Впервые выявлены гиперурикемия (0,99 ммоль/л), повышенные уровни креатинина (127 мкмоль/л) и мочевины (7,2 ммоль/л) в сыворотке, гипоизостенурия (1008–1009). Нефрологического обследования не проводилось. Получал нестероидные противовоспалительные препараты и сульфасалазин без эффекта, с нарастанием деформации в пораженных суставах. В возрасте 15 лет 7 мес диагностирована подагра с поражением суставов и почек, начата терапия аллопуринолом. Нормализация уровня мочевой кислоты в сыворотке крови не достигнута, отмечены повторные приступы подагрического артрита. Прямое автоматическое секвенирование кодирующей последовательности гена HPRT1, включая области экзон-интронных соединений, выявило мутацию с.481G>A (p.A161Thr)CM088136 NM 000194.1 в гомозиготном состоянии. Диагностирована генетически детерминированная тофусная подагра, хроническая болезнь почек 2–3-й стадии. Пациенту введен ингибитор интерлейкина-1 канакинумаб (однократная инъекция), назначена уратснижающая терапия непуриновым ингибитором ксантиноксидазы фебуксостатом. В результате уже через неделю был достигнут целевой уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. В течение последующих 7 мес повторных подагрических атак не отмечено. **Заключение.** Позднее начало лечения тофусной подагры у пациента подросткового возраста стало причиной развития хронической болезни почек. Впервые описан успешный опыт применения комбинации канакинумаба и фебуксостата у пациента, не достигшего 18 лет.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, синдром Келли–Сигмиллера, канакинумаб, фебуксостат, подростковый возраст, клинический случай.

(Для цитирования: Каледа М.И., Никишина И.П., Зокиров Н.З., Харламова А.В., Елисеев М.С. Опыт применения комбинации фебуксостата и канакинумаба при тофусной подагре, осложнившейся хронической болезнью почек, у пациента подросткового возраста: клиническое наблюдение. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (5): 399–407. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1957)

ОБОСНОВАНИЕ

Подагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях у лиц с гиперурикемией кристаллов моноурата натрия и развивающимся в связи с этим воспалением [1, 2]. Подагра относится к разряду метаболических заболеваний, обусловленных средовыми факторами и имеющий аутовоспалительный компонент в своем патогенезе и полигенную наследственную предрасположенность [3]. На протяжении 2500 лет в медицине превалировала точка зрения Гипократа о том, что подагра —

удел зрелых, сексуально активных мужчин, имеющих высокий социальный статус [2]. Более того, в научной литературе имеются немногочисленные описания случаев подагры, манифестировавшей в детском возрасте. В 1971 г. J. Treadwell опубликовал литературный обзор, согласно которому первое задокументированное клиническое наблюдение подагры у двух мальчиков 15-летнего возраста выполнено J. Morgagni в 1769 г. [4]. Первое клиническое исследование, основанное на наблюдении 14 пациентов (из них 3 девочки), было опубликовано С. Scudamore в 1823 г. [4]. Очень раннее

развитие острого приступа подагры описано E. Mayer von Schopf в 1930 г. у ребенка в возрасте 5 нед и I. Rosenthal и соавт. в 1961 г. у ребенка 2-месячного возраста [4]. В литературных источниках, посвященных ювенильным аспектам данной проблемы, до 60-х годов XX века представлены сведения главным образом о «вторичной» подагре, возникающей вследствие дисметаболических нарушений при лейкозах [4–6], гемолитической анемии [4–6], полицитемии [4, 5], врожденных пороках сердца [4]. В последующие годы, вероятно, в связи с появлением новых высокоэффективных методов лечения этих заболеваний, изучение подагры как осложнения потеряло свою актуальность. В качестве причин ювенильного начала подагры на первый план вышли генетически обусловленные нарушения пуринового обмена. В 1964 г. M. Lesch и W. Nyhan описали у двух братьев 5 и 8 лет синдром, включающий гиперурикемию, умственную отсталость, хореоатетоз и склонность к самоагрессии, названный впоследствии синдромом Леша–Нихена [4, 5]. Эта работа послужила основанием для большого числа публикаций с описанием синдрома Леша–Нихена как причины очень ранней манифестации подагры. В 1967 г. J. Seegmiller и соавт. выявили связь между врожденным дефицитом гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (ГКФРТ), участвующей в пуриновом обмене, и синдромом Леша–Нихена [7]. Последующие клинические наблюдения позволили выделить пациентов с дефицитом этого фермента, но не имеющих психоневрологических нарушений, в отдельную группу, классифицированную как синдром Келли–Сигмиллера [4, 7]. В настоящее время известно, что подобные X-сцепленные нарушения пуринового обмена обусловлены дефицитом ГКФРТ, вызванным мно-

гочисленными (около 260) мутациями, расположенными в различных локусах гена *HPRT1*. Мутации сопровождаются развитием классического синдрома Леша–Нихена, соматического типа синдрома Келли–Сигмиллера с превалированием проявлений подагры либо мочекаменной болезни или синдрома Келли–Сигмиллера с неврологическими нарушениями различной степени выраженности [8]. В отечественной литературе имеются отдельные публикации с описаниями клинических наблюдений пациентов с дефицитом ГКФРТ и тофусной подагрой, отсрочка диагноза составила от 3 до ~10 лет, что свидетельствует о недооценке данной патологии в клинической практике [8, 9]. До настоящего времени подбор терапии у подобных пациентов затруднен в связи с обусловленной несвоевременной диагностикой поздней стадией болезни, предполагающей наличие хронической болезни почек и стойкой функциональной недостаточности за счет поражения опорно-двигательного аппарата. Остаются неизученными возможность обеспечения адекватного контроля гиперурикемии при назначении стартовой терапии канакинумабом с последующим подключением фебуксостата пациентам детского и подросткового возраста и вопросы безопасности подобной терапии при долгосрочном наблюдении у этого контингента пациентов.

Цель описания клинического случая — описать результаты наблюдения за пациентом с мутацией c.481G>A (*p.Aia161Thr*)CM088136 NM 000194.1 в гомозиготном состоянии в гене *HPRT1* и классическими клиническими проявлениями тофусной подагры, с положительным опытом применения ингибитора интерлейкина (interleukin, IL) 1 канакинумаба и нового непуринового

Maria I. Kaleda¹, Irina P. Nikishina¹, Nurali Z. Zokirov², Alina V. Charlamova³, Maxim S. Eliseev¹

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

² Central Pediatric Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

³ «Zdorovie» Scientific Advisory Center, Rostov-On-Don, Russian Federation

The Experience of Using a Combination of Febuxostat and Canakinumab in Tophaceous Gout Complicated by Chronic Kidney Disease in a Teenage Patient: A Case Study

Background. Gout is extremely rare in childhood and is genetically determined in almost all cases. Late initiation of urate-lowering therapy in children with gout increases the risk of severe disability due to the state of the musculoskeletal system and kidney function.

Description of a Clinical Case. At the age of 13 years and 9 months, the boy first experienced acute pain, hyperthermia, and restriction of movement in the right elbow joint. Acute haematogenous osteomyelitis was excluded. Further, repeated recurrences of arthritis of the 1st metatarsophalangeal joint of the left foot, distal interphalangeal joints of the 3rd and 5th fingers of the right hand were noted. After 8 months, a diagnosis of 'Rheumatoid arthritis, polyarticular type' was established at his place of residence. Hyperuricemia (0.99 $\mu\text{mol/L}$), high serum levels of creatinine (127 $\mu\text{mol/L}$) and urea (7.2 $\mu\text{mol/L}$), hypoisostenuria (1,008–1,009) were detected for the first time. Nephrological examinations were not conducted. He received non-steroidal anti-inflammatory drugs and sulfasalazine without effect, with increasing deformity in the affected joints. At the age of 15 years and 7 months, gout was diagnosed with damage to the joints and kidneys, allopurinol therapy was initiated. Normalization of serum uric acid levels was not reached, repeated attacks of gouty arthritis were noted. Direct automated sequencing of the coding sequence of the *HPRT1* gene, including exon-intron regions, revealed a mutation of c.481G>A (*p.Aia161Thr*)CM088136 NM 000194.1 in the hemizygous state. Genetically determined tophaceous gout, stage 2–3 chronic kidney disease were diagnosed. The patient was administered the interleukin-1 inhibitor canakinumab (single injection), urate-lowering therapy with a non-purine inhibitor of xanthine oxidase febuxostat was prescribed. As a result, the target serum uric acid level was reached a week later. Over the next 7 months, there were no repeated gouty attacks. **Conclusion.** Late initiation of treatment for tophaceous gout in the teenage patient caused chronic kidney disease. The successful experience of using a combination of canakinumab and febuxostat in a patient under 18 years old has been described for the first time.

Key words: gout, hyperuricemia, Kelley-Seegmiller syndrome, canakinumab, febuxostat, adolescence, clinical case.

(For citation: Kaleda Maria I., Nikishina Irina P., Zokirov Nurali Z., Charlamova Alina V., Eliseev Maxim S. The Experience of Using a Combination of Febuxostat and Canakinumab in Tophaceous Gout Complicated by Chronic Kidney Disease in a Teenage Patient: A Case Study. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (5): 399–407. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1957)

ингибитора ксантиноксидазы фебуксостата и привлечь внимание широкого круга практикующих врачей к необходимости обследования детей и подростков с гиперурикемией с целью своевременной диагностики и терапии подагры.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент N., возраст 15 лет 8 мес, впервые госпитализирован в детское ревматологическое отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва) в связи с жалобами на прогрессирующую деформацию пальцев кистей и стоп, повторные приступы внезапной боли и припухлости в голеностопных суставах, в плюснефаланговом суставе 1-го пальца левой стопы с потерей опороспособности во время приступа.

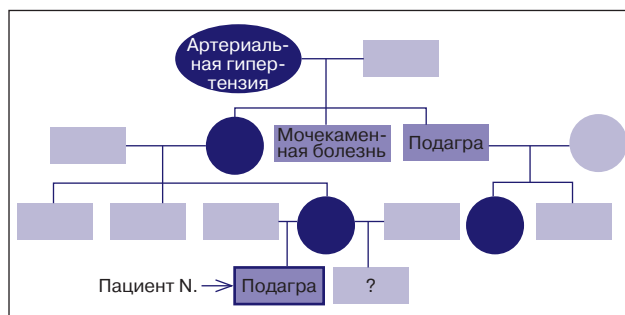
Анамнез жизни. Ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания во втором триместре, анемией в третьем триместре. Роды стимулированные, на 42-й нед. Масса тела при рождении 3500 г, длина тела 51 см. Специализированного выхаживания не было. Выписан из роддома на 4-е сут после родов. Раннее психомоторное развитие протекало в соответствии с возрастом. Из детских инфекций перенес ветряную оспу. В 2002 г. в возрасте 6 мес, согласно предоставленной медицинской документации, получал лечение по поводу инфекции мочевыводящих путей, вероятного пиелонефрита. Профилактическая вакцинация проведена в полном объеме. Аденотомия — в сентябре 2008 г. Обучается в общеобразовательной школе, успеваемость удовлетворительная.

Семейный анамнез. Один из братьев родной бабушки по линии матери страдает подагрой, второй — мочекаменной болезнью с развитием хронической почечной недостаточности 4-й стадии, находится на программном гемодиализе (рис. 1). Родители в родстве не состоят. В семье имеется младший сын 6 лет. Симптомы поражения опорно-двигательного аппарата у младшего брата и матери мальчика при клиническом осмотре не обнаружены. Рекомендованное родственникам обследование к настоящему времени не выполнено.

Анамнез болезни. Заболевание дебютировало 14.11.2015 появлением после физической нагрузки интенсивной боли в правом локтевом суставе, припухлости этого сустава с выраженной локальной гипертермией. В стационаре по месту жительства диагностированы острый гематогенный остеомиелит правой плечевой кости, артрит правого локтевого сустава. Выполнено оперативное лечение — остеоперфорация правой плечевой кости. По данным лабораторного обследования перед оперативным лечением — лейкоциты $15,3 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 78%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 6 мм/ч. При посеве материала, полученного при остеоперфорации, патогенной флоры не выявлено. Приблизительно с этого же периода появилась рецидивирующая припухлость 1-го пальца левой стопы, сопровождаемая интенсивной болью с невозможностью наступить на ногу из-за боли, которая купировалась на фоне приема или внутримышечного введения различных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В марте 2016 г. стали припухать 3-й и 5-й пальцы правой кисти. В апреле 2016 г. в краевой больнице по месту жительства установлен диагноз «Ювенильный ревматоидный артрит, полиарткулярный вариант». Назначена терапия НПВП на длительный срок. Согласно предоставленной медицинской документации, тогда же впервые были выявлены гиперурикемия (0,99 мкмоль/л), повышенный уровень креатинина

Рис. 1. Наследственный анамнез пациента N. с тофусной подагрой

Fig. 1. Hereditary history of patient N. with tophaceous gout



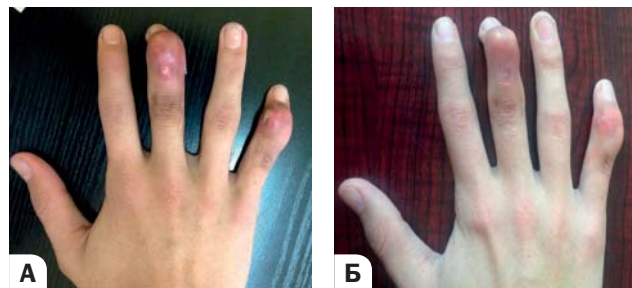
Примечание. ■ — родственники мужского пола, ● — родственники женского пола, ● — вероятный носитель мутации.
Note. ■ — male relatives, ● — female relatives, ● — probable mutation carrier.

(127 мкмоль/л) и мочевины (7,2 ммоль/л) в сыворотке крови, гипоизостенурия (1008–1009). Дополнительного обследования функции почек не проводилось, нефрологом не консультирован. В мае 2016 г. отмечен эпизод артрита левого локтевого сустава. В дальнейшем сохранялась стойкая деформация 3-го и 5-го пальцев правой кисти с быстрым нарастанием деформации и появлением белого порошкообразного отделяемого из образующихся узлов, отмечались повторные эпизоды артрита 1-го плюснефалангового сустава левой стопы. В ноябре 2016 г. назначена базисная терапия сульфасалазином в дозе 1,5 г/сут, продолжен прием НПВП перорально с добавлением внутримышечных инъекций в период интенсивных болей. С учетом прогрессирования деформаций суставов кистей и повторяющихся приступов интенсивных болей мать мальчика в июне 2017 г. самостоятельно обратилась к ревматологу в консультативно-диагностический центр в другом регионе. По итогам обследования впервые был установлен диагноз подагры с развитием хронического подагрического артрита и поражением почек. Назначен аллопуринол в дозе 200 мг/сут. Для дальнейшего обследования и определения терапевтической тактики пациент был направлен в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и госпитализирован в октябре 2017 г. в детское отделение.

Физикальная диагностика. На момент госпитализации в детское ревматологическое отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой общее состояние ребенка ближе к удовлетворительному. Самочувствие не страдает. В психическом статусе без отклонений от возрастной нормы. Пропорционального телосложения, физическое развитие удовлетворительное. Масса тела 43,6 кг, рост 158 см. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые. В области дистальных межфаланговых суставов 3-го и 5-го пальцев кистей на фоне подкожных узлов синюшно-багровая окраска кожи, просвечивают просовидные беловатые участки, имеющие при пальпации плотную консистенцию (рис. 2, А). Лимфаденопатии нет. При физикальном обследовании со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Очаговой неврологической симптоматики нет. Периферических отеков нет. Физиологические отправления не нарушены. Опорно-двигательный аппарат: удлинение 3-го и 5-го пальцев правой кисти; грубая деформация с увеличением в объеме в области дистальных межфаланговых суставов 3-го и 5-го пальцев правой кисти по типу узлов, отсутствие движений в этих суставах за счет деструкции с про-

Рис. 2. Деформация пальцев правой кисти у пациента N. с тофусной подагрой

Fig. 2. Deformity of the right hand fingers in patient N. with tophaceous gout



Примечание. Внешний вид кисти при поступлении в октябре 2017 г. (А) и в марте 2018 г. на фоне проводимой терапии (Б).
Note. The appearance of the hand upon admission in October 2017 (A) and in March 2018 against the background of already administered therapy (B).

Рис. 3. Дефигурация пальцев ног у пациента N. с тофусной подагрой



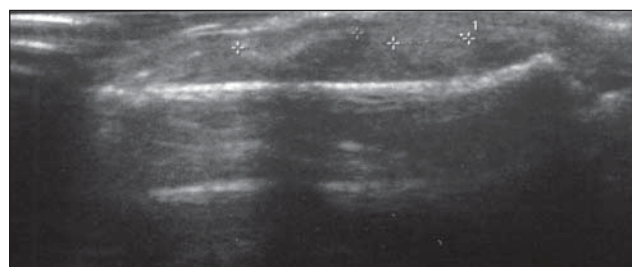
Примечание. Внешний вид стоп при поступлении в октябре 2017 г. (А) и в марте 2018 г. на фоне проводимой терапии (Б).
Note. The appearance of the feet upon admission in October 2017 (A) and in March 2018 against the background of already administered therapy (B).

лиферацией; неполное разгибание в правом локтевом суставе; укорочение 1-го пальца левой стопы с формированием вальгусной деформации (рис. 3, А); выраженное уплощение сводов стоп. Локальная гипотрофия области плюсны с двух сторон. Походка не нарушена. Болей в позвоночнике при осевой нагрузке нет.

Предварительный диагноз. Подагра (хронический подагрический артрит, тофусная форма, хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит). Хроническая болезнь почек, стадия 1–2.

Рис. 4. Ультразвуковое обследование суставов кистей у пациента N. с тофусной подагрой

Fig. 4. Ultrasound examination of the hand joints of patient N. with tophaceous gout



Примечание. Гиперэхогенный наружный контур гиалинового хряща параллельно переходу субхондральной кости в хрящ в области 1-го плюснефалангового сустава левой стопы.
Note. Hyperechoic external contour of hyaline cartilage parallel to the transition of the subchondral bone to the cartilage near the 1st metatarsophalangeal joint of the left foot.

Диагностические процедуры

Лабораторно-инструментальное обследование выполнено на базах ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА» (Москва).

При поступлении в клинический анализ крови СОЭ 15 мм/ч (норма 2–15), в биохимическом анализе крови уровень мочевой кислоты 397 мкмоль/л (норма 200–350), креатинин 152 мкмоль/л (норма 44,0–106,0), мочевины 8,1 ммоль/л (норма 1,8–8,3). По данным ультразвукового обследования (УЗИ) суставов кистей и стоп определялся «двойной контур» в виде дополнительной гиперэхогенной линии, параллельной линии перехода субхондральной кости в хрящ, что рассматривается патогномоничным для подагры признаком (рис. 4). При рентгенологическом обследовании выявлены деструктивные изменения в области дистальных межфаланговых суставов с максимальной выраженностью в 3-м и 5-м пальцах кистей и плюснефаланговом суставе 1-го пальца левой стопы, соответствующие так называемому симптому «пробойника» (рис. 5, А, Б). Пациенту также была выполнена магнитно-резонансная томография кистей и стоп, выявившая тофусы и перифокальное воспаление мягких тканей вокруг них (рис. 6, А, Б).

В период стационарного наблюдения у пациента было зафиксировано выраженное обострение артрита левого голеностопного сустава с локальной гипертермией, значительным отеком, выраженной болью с невозможностью опоры на ногу. При пальпации этого сустава в момент приступа отмечалась крепитация. При диагностической пункции получено 5 мл синовиальной жидкости (рис. 7), в которой по данным поляризационной микроскопии выявлены кристаллы моноурата натрия.

При оценке функционального состояния почек по данным пробы Зимницкого выявлены ограничения по осмотическому концентрированию, максимальный удельный вес мочи 1005–1007 (референсные значения 1010–1025); снижение скорости клубочковой фильтрации по Шварцу — 69,1 мл/мин на 1,73 м² (норма 140,0 ± 30,0). Экскреция уратов резко повышена (Ur/Cr 1,0, норма < 0,2) по сравнению с экскрецией оксалатов (Ox/Cr 0,4, норма < 0,01). Суточная протеинурия 0,1–0,05 г/сут (норма до 0,015).

По данным УЗИ почек выявлены повышение эхогенности пирамидок в обеих почках (нефрокальциноз) со снижением дифференцировки паренхимы и ослаблением

Рис. 5. Рентгенограммы суставов кистей и стоп у пациента N. с тофусной подагрой

Fig. 5. Radiographs of the hand and feet joints in patient N. with tophaceous gout



Примечание. Типичные для подагры деструктивные изменения суставов пальцев кистей (А) и стоп (Б).
Note. Typical for gout destructive changes of the joints of fingers (A) and toes (B).

кровотока в подкапсулярной зоне, значимое уменьшение объема обеих почек (больше справа) с неровностью контуров (рис. 8). При проведении статической нефро-сцинтиграфии подтверждены диффузно-очаговые изменения обеих почек с клинически значимым снижением общего объема функционирующей паренхимы (в заключении величина процентного снижения объема функционирующей паренхимы не указана). Больной проконсультирован нефрологом, заключение: «Хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит. Хроническая болезнь почек 1–2-й стадии. Двусторонний очаговый нефросклероз 1-й степени со снижением объема функционирующей паренхимы».

Пациенту было выполнено молекулярно-генетическое исследование (лаборатория Медико-генетического научного центра, Москва): в образце ДНК методом прямого автоматического секвенирования проведено исследование всей кодирующей последовательности гена *HPRT1*, ответственного за развитие синдрома Леша–Нихена, включая области экзон-интронных соединений. Выявлена мутация с.481G>A, (*p.A161Thr*) CM088136 NM 000194.1 в гомозиготном состоянии. Родственникам пациента предложено проведение генетического и клиничко-лабораторного обследования, от которого они воздержались.

Клинический диагноз

Подагра (хронический подагрический артрит, тофусная форма, хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит), развившаяся на фоне частичного дефицита фермента гипоксантинфосфорибозилтрансферазы (синдром Келли–Сигмиллера). Хроническая болезнь почек, стадия 2–3. Двусторонний очаговый нефросклероз 1-й степени со снижением объема функционирующей паренхимы.

Медицинские вмешательства

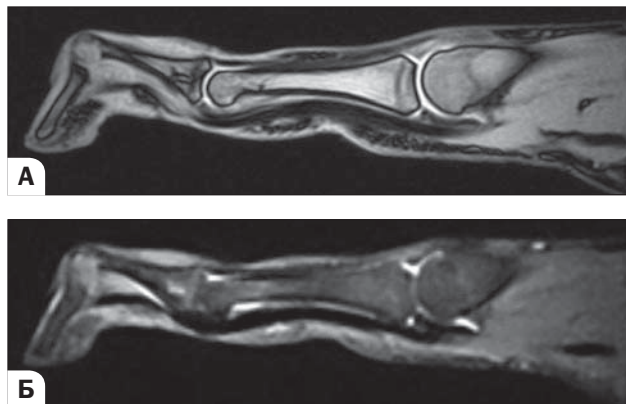
Учитывая отсутствие эффекта от терапии аллопурином (сохраняющийся повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке, развитие острого приступа подагрического артрита непосредственно в стационаре), было принято решение о необходимости коррекции терапии путем выполнения трехдневной пульс-терапии глюкокортикостероидами по 500 мг на введение с последующим назначением 16 мг метипреда перорально; аллопуринол отменен, назначен канакинумаб, однократная подкожная инъекция в дозе 150 мг и фебуксостат по 80 мг/сут. По рекомендации нефролога к терапии добавлен эналаприл в дозе 2,5 мг/сут и канефрон.

Динамика и исходы

Пациент находился в стационаре 27 сут, выписан в стабильном удовлетворительном состоянии после купирования артрита и проведения контрольного лабораторного обследования, не выявившего нежелательных реакций на фоне проводимой терапии. На момент выписки уровень мочевой кислоты сыворотки 279 мкмоль/л (норма до 350), креатинин сыворотки 124 мкмоль/л (норма 44–106), СОЭ 5 мм/ч (норма до 10). При выписке рекомендованы низкопуриновая диета, соблюдение питьевого режима, прием фебуксостата по 80 мг/сут, постепенное снижение дозы метипреда до полной отмены в течение 2 мес, прием эналаприла по 2,5 мг/сут. Согласно принятому плану динамического наблюдения ребенок обследован в марте 2018 г. в детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и в нефрологическом отделении ФГБУЗ «Центральная детская клиническая

Рис. 6. Магнитно-резонансная томография 3-го пальца правой кисти у пациента N. с тофусной подагрой

Fig. 6. Magnetic resonance imaging of the 3rd finger of the right hand in patient N. with tophaceous gout



Примечание. А — режим T1, Б — режим STIR, сагиттальные срезы.

Note. A — T1 mode, B — STIR mode, sagittal sections.

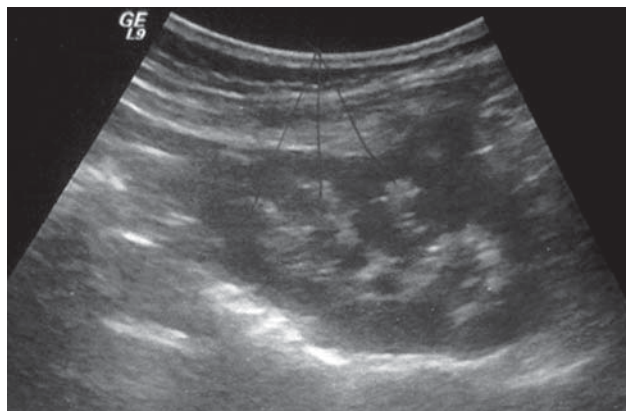
Рис. 7. Синовиальная жидкость, полученная у пациента N. с тофусной подагрой при пункции левого голеностопного сустава

Fig. 7. Synovial fluid obtained from patient N. with tophaceous gout during left ankle puncture



Рис. 8. Ультразвуковая картина нефрокальциноза правой почки у пациента N. с тофусной подагрой

Fig. 8. Ultrasound picture of nephrocalcinosis of the right kidney in patient N. with tophaceous gout



больница ФМБА». За период наблюдения с октября 2017 по июнь 2018 г. повторных эпизодов острых подагрических атак не зафиксировано, суставной статус с положительной динамикой (рис. 2 Б, 3 Б). На фоне регулярной терапии фебуксостатом в дозе 80 мг/сут сохраняется целевой уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (менее 300 мкмоль/л); терапия глюкокортикостероидами полностью отменена к марту 2018 г. Мальчик продолжает получать нефропротективную и метаболическую терапию

в соответствии с рекомендациями нефролога, однако сохраняется медленное прогрессирование хронической болезни почек — стадия 2–3 (креатинин крови 161–177 мкмоль/л, мочевины 9,2–10,5 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации по Шварцу 55,3 мл/мин).

Прогноз

Жизненный прогноз для пациента определяется дальнейшим течением хронической болезни почек. При сохранении на фоне проводимой комплексной терапии целевого уровня мочевой кислоты можно предполагать более благоприятный исход, особенно с учетом хорошего комплаенса пациента. При отсутствии прогрессирования хронической болезни почек можно рассчитывать на хорошую социальную адаптацию с возможностью завершения школьного образования и получения дальнейшей профессиональной подготовки.

Временная шкала для пациента N. с тофусной подагрой представлена на рис. 9.

ОБСУЖДЕНИЕ

Возможности более ранней верификации диагноза у данного пациента

В статье представлено наблюдение пациента с диагнозом, верифицированным спустя 1,5 года после клинической манифестации подагры. На протяжении длительного периода мальчик наблюдался по месту жительства с диагнозом ювенильного ревматоидного артрита. При этом ревизия данных анамнеза позволяет обратить внимание на ряд существенных особенностей суставной симптоматики: острый артрит локтевого сустава в дебюте, потребовавший исключения остеомиелита; последующее вовлечение плюснефалангового сустава с рецидивами интенсивных болей, локальной гипертермией, гиперемией; совсем нехарактерное для ювенильного артрита нарастание деформации с появлением крошечкообразного отделяемого в области мелких суставов кистей. Кроме того, у ребенка выявлена значительная гиперурикемия. Сочетание специфического суставного синдрома и гиперурикемии позволило заподозрить подагру, провести соответствующее дополнительное обследование и верифицировать правильный диагноз в соот-

ветствии с классификационными критериями острого артрита при первичной подагре Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) от 1977 г. [1], одобренными к использованию Всемирной организацией здравоохранения [1], а также классификационными критериями подагры, утвержденными Советом директоров ACR [10] и Исполнительным комитетом Европейской антиревматической лиги (EULAR) в 2015 г. [10]. Зафиксированное на момент установления диагноза ювенильного ревматоидного артрита повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке закономерно предполагало высокий, почти 90%-ный риск развития острой подагрической атаки согласно исследованию, выполненному A. Shoji и соавт. [11]. На тот момент необходимо было исследовать функциональное состояние почек (скорость клубочковой фильтрации по Шварцу, уровень суточной протеинурии, экскреции солей), выполнить инструментальные методы обследования (ультразвуковое исследование почек, нефросцинтиграфию), направить пациента на консультацию нефролога, что позволило бы уточнить степень поражения почек, особенно с учетом уже имевшегося повышения уровня креатинина сыворотки и гипоизостенурии как проявления хронической болезни почек. Выполненные позже рентгенограммы суставов выявили изменения, патогномоничные для подагры — хорошо известный рентгенологический феномен «пробойника» (см. рис. 5 Б). Следует подчеркнуть, что подобные рентгенографически диагностируемые изменения развиваются у 10–40% больных после повторных атак подагрического артрита и являются одним из поздних проявлений болезни [1]. Эти данные, а также поздняя стадия хронической болезни почек позволяют обсуждать наличие довольно длительно текущего процесса у нашего пациента при клинической манифестации острого артрита правого локтевого сустава в ноябре 2015 г. Обнаружение кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости в период острого эпизода подагрического артрита во время госпитализации в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой явилось, безусловно, важной находкой, так как характеризуется максимальной специфичностью (100%) при умеренной чувствительности (63–78%) [1], хотя и не имело дополнительной диагностической ценности в конкретной клинической ситуации

Рис. 9. Пациент N.: хронология течения болезни, ключевые события и прогноз

Fig. 9. Patient N.: Chronology of the disease course, key events and prognosis



Примечание. ЮРА — ювенильный ревматоидный артрит, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ГК — глюкокортикостероиды, МК — мочевая кислота, ХБП — хроническая болезнь почек.

Note. JRA — juvenile rheumatoid arthritis, NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs, GC — glucocorticosteroids, UA — uric acid, CKD — chronic kidney disease.

с учетом запущенной стадии заболевания. Выявленные при УЗИ суставов изменения также являются достаточно характерными для подагры и в настоящее время входят в классификационные критерии [10]: тофусы (подагрические узлы) и «двойной контур» — дополнительная светлая линия, параллельная линии перехода субхондральной кости в хрящ, связанная со способностью кристаллов моноурата натрия депонироваться на поверхности хряща (см. рис. 4).

Особенности верификации генетически детерминированного нарушения пуринового обмена

В научной литературе имеются немногочисленные сведения о частоте подагры и гиперурикемии среди пациентов младше 18 лет. По данным исследования, проведенного в Китае, частота гиперурикемии у детей в возрасте от 3 до 6 лет составила 10,1% и коррелировала с развитием ожирения [12]. Согласно сведениям, опубликованным японскими авторами, частота гиперурикемии составила 3,7% среди детей от 6 до 15 лет, не имеющих избыточной массы тела, страдающих гастритом, инфекциями верхних дыхательных путей, сердечно-сосудистой патологией, и достигала 19,4% среди детей с ожирением [13]. За период с 2008 по 2012 г. в Японии зафиксировано всего 7 случаев подагры у детей в возрасте от 12 до 18 лет (6 мальчиков и одна девочка) [14]. В Российской Федерации исследование уровня мочевой кислоты выполнено в Кемерово Е. Буниной и соавт. на основе изучения популяции детей в возрасте от 12 до 15 лет, согласно которому частота гиперурикемии составила 9,5% [15].

К наиболее распространенным причинам гиперурикемии в педиатрической практике относятся заболевания почек [5, 16], связанные с нарушением процесса выведения мочевой кислоты из организма (унаследованные генные мутации, связанные с дефектом продукции белка, известного как уромодулин [11], а также мутация гена, ответственного за продукцию ренина [5]), метаболический синдром [6] и генетически детерминированные гиперурикемии [2, 4, 7–9]. Среди генетически детерминированных нарушений пуринового обмена у детей выделяют синдром Леша–Нихена — X-сцепленное нарушение пуринового обмена: дефицит ГКФРТ, вызванный мутациями в гене *HPRT1* [4, 7, 8]. При полном отсутствии этого фермента развивается синдром Леша–Нихена с тяжелым поражением центральной нервной системы, аутоагрессией со склонностью к самоповреждению и ранней подагрой с поражением почек и опорно-двигательного аппарата [4, 7–9]. Более редкий частичный дефицит ГКФРТ — синдром Келли–Сигмиллера — протекает с менее тяжелыми неврологическими проявлениями или только в виде подагры [4, 7–9]. Принимая во внимание ранний дебют подагры с быстрым прогрессированием как суставных изменений, так и хронической болезни почек, а также анализ данных семейного анамнеза (см. рис. 1), логично было предположить наличие у нашего пациента не первичной, а генетически детерминированной формы подагры. Это послужило основанием для проведения ДНК-диагностики методом прямого автоматического секвенирования. Выявленная в данном случае мутация, характерная как для пациентов с синдромом Леша–Нихена, так и с синдромом Келли–Сигмиллера [7–9], наследуется по X-сцепленному типу, и в сочетании с клинической картиной позволяет подтвердить наличие у пациента вторичной подагры на фоне синдрома Келли–Сигмиллера. Носительницами подобных мутаций

являются, как правило, матери больных, мутации *de novo* составляют около 30% [8]. С учетом отсутствия у мальчика каких-либо психоневрологических нарушений диагноз вторичной подагры верифицирован как синдром Келли–Сигмиллера. К сожалению, на момент написания статьи рекомендованное родственникам обследование не было проведено.

Проблемы выбора терапевтической тактики при тофусной подагре с хронической болезнью почек

Следующей важной проблемой, на наш взгляд, представляется подбор терапии у подобных пациентов. При анализе предоставленной медицинской документации обращено внимание на бессистемное применение НПВП у нашего пациента, которое не контролировало течение заболевания и могло усугубить течение хронической болезни почек при стойком снижении их функции. Назначение колхицина также было лимитировано запущенной стадией поражения почек. Использование глюкокортикостероидов носит при подагре ограниченный характер в силу кратковременной эффективности (только для купирования приступа), лимитировано быстрым формированием экзогенного гиперкортицизма и нежелательно при хронической болезни почек. Ингибиторы ксантиноксидазы, в первую очередь аллопуринол, относятся к препаратам первой линии терапии в лечении подагры благодаря их высокой эффективности, позволяющей за счет уратснижающего эффекта достигнуть неактивного статуса болезни [1]. Однако назначенный нашему пациенту в июне 2017 г. аллопуринол не привел к полному контролю над приступами, необходимый уровень мочевой кислоты не был достигнут. Применение аллопуринола может быть ограничено невозможностью использования высоких доз препарата у больных с нарушенной функцией почек. При этом невысокие дозы препарата позволяют достичь целевой уровня мочевой кислоты только у небольшого числа больных [17], как это наблюдалось у нашего пациента. Более обнадеживающие результаты терапии были достигнуты после появления на фармацевтическом рынке препарата фебуксостата. В последние годы накоплен значительный опыт, демонстрирующий возможность перевода пациентов с резистентностью к аллопуринолу или с почечной недостаточностью с терапии аллопуринолом на лечение фебуксостатом [18]. Согласно рекомендациям EULAR по лечению подагры, применение фебуксостата необходимо включить в терапевтические опции при подборе уратснижающей терапии в подобных ситуациях [19]. В отличие от аллопуринола этот селективный ингибитор ксантиноксидазы не влияет на активность других ферментов, что потенциально снижает риски нежелательных реакций. Фебуксостат может более эффективно снижать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови за счет подавления и редуцированной и окисленной формы ксантиноксидазы. Метаболизм препарата происходит преимущественно в печени путем конъюгации, а частичная его экскреция с мочой — в конъюгированном виде, что исключает дополнительные риски в случае применения фебуксостата у пациентов с хронической болезнью почек. По данным Y. Shibagaki и соавт. [20], при длительном применении этого препарата скорость прогрессирования почечной недостаточности может снижаться, а фильтрационная способность почек может даже несколько улучшиться. В продемонстрированном нами клиническом наблюдении фебуксостат позволил контролировать уровень мочевой кислоты сыворотки

в рекомендуемых пределах при хорошей переносимости терапии, однако, к сожалению, нам не удалось пока по результатам контрольного обследования через 4 мес терапии остановить прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации.

Механизмы формирования хронической болезни почек у пациентов с гиперурикемией и ее влияние на выбор терапевтической тактики

Зафиксированное на момент верификации диагноза подагры снижение функции почек у нашего пациента имело уже позднюю стадию с наличием двустороннего нефросклероза. Отсутствие необходимого нефрологического обследования в апреле 2016 г. на момент постановки диагноза ювенильного ревматоидного артрита, когда были выявлены повышенные уровни креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови, не позволило своевременно диагностировать наличие хронической болезни почек, требующей более корректного подхода к назначению всей медикаментозной терапии. Хроническая болезнь почек, под которой понимают стойкие структурные изменения почек или нарушение их функции, которые сохраняются более 3 мес, в настоящее время рассматривается как одна из глобальных проблем здравоохранения, имеющая тенденцию к росту, существенно влияющая на инвалидизацию и повышение смертности [21]. Механизм повреждения почек при гиперурикемии до конца не изучен. На сегодняшний день имеются данные, что при стойкой гиперурикемии в условиях низкой кислотности мочи возникают оптимальные условия для образования кристаллов моноурата натрия, которые стимулируют NLP3 инфламмасому, что в последующем за счет активации фермента каспазы-1 приводит к высвобождению IL1 β и IL18, вызывающих развитие хронического воспаления, за счет которого происходит повреждение почечных канальцев и формирование тубулоинтерстициального фиброза [22]. Кроме того, сама по себе гиперурикемия вне рассмотрения вопроса о провоспалительном действии кристаллов моноурата натрия является фактором риска повреждения эндотелия, повышения артериального давления, развития сахарного диабета 2-го типа, ассоциируется с ростом общей и сердечно-сосудистой смертности [22].

Обоснование применения комбинации канакинумаба и фебуксостата

Лечение подагры на стадии хронического артрита с тофусами и поражением почек представляет собой весьма сложную задачу. При выборе медикаментозной терапии у обсуждаемого пациента мы столкнулись с несколькими существенными проблемами. Проводимая в течение длительного времени терапия НПВП не привела к купированию суставного синдрома. Дальнейшее применение НПВП, назначение колхицина и глюкокортикостероидов лимитировалось наличием хронической болезни почек. Назначение аллопуринола не позволило достигнуть целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке и предотвратить повторные атаки, при этом повышение дозы лимитировалось поражением почек. Антигиперурикемическую терапию, в том числе фебуксостатом, рекомендуется начинать только в том случае, когда у пациента нет симптомов артрита в течение 2 нед, в связи с высоким риском обострения суставного синдрома и усугубления имеющейся почечной патологии на начальных этапах терапии. Таким образом, не достигнув купирования острого артрита, добиться нормоурикемии не представлялось возможным. Учитывая все изло-

женные обстоятельства, фактически безальтернативным вариантом обеспечения надежного противовоспалительного эффекта явилось назначение ингибитора IL1 β канакинумаба. Применение канакинумаба у больных подагрой продемонстрировало высокую эффективность при хорошей переносимости терапии и возможности избежать рисков, связанных со снижением скорости клубочковой фильтрации, так как коррекции дозы канакинумаба при почечной недостаточности не требуется. При этом риск обострений артрита при применении канакинумаба у больных подагрой со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин ниже, чем при применении глюкокортикостероидов [23].

В педиатрической практике канакинумаб зарегистрирован для применения в Российской Федерации в марте 2013 г. при системном варианте ювенильного идиопатического артрита [24]. Назначение канакинумаба в педиатрической ревматологии лимитировано его высокой стоимостью, однако в отличие от системного варианта ювенильного артрита при подагре препарат может использоваться как разовая опция на момент подагрической атаки [23]. Полученный нами хороший клинический эффект канакинумаба как с точки зрения возможности быстрого купирования воспаления, так и с учетом возможности контроля над обсуждаемыми выше рисками использования уратснижающей терапии позволяет рассматривать представленный нами клинический опыт как весьма обнадеживающий, при том что данное наблюдение является впервые опубликованным случаем применения канакинумаба при подагре у пациента, не достигшего 18-летнего возраста.

Таким образом, в результате подбора уратснижающей терапии удалось добиться контроля над активностью заболевания с точки зрения достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и предотвращения повторных приступов подагры. На сегодняшний день в качестве первостепенной проблемы выступает возможность эффективной курации хронической болезни почек, определяющей долгосрочный, в том числе жизненный прогноз заболевания у нашего пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продemonстрированный клинический пример свидетельствует о необходимости знания практикующими педиатрами-ревматологами такой «взрослой» проблемы, как подагра. Полученный нами опыт подбора терапии с применением на фоне атаки подагрического артрита канакинумаба у больного хронической тофусной подагрой с поздней стадией хронической болезни почек свидетельствует о хорошем клиническом эффекте препарата, что позволило нам избежать осложнений, связанных с обострениями артрита при инициации уратснижающей терапии фебуксостатом.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента и его матери получено устное согласие на использование сведений из его истории болезни и изображений для проведения клинических разборов и публикаций, письменное информированное согласие не получено по причине удаленности места проживания. Представленные данные обезличены.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем признательность сотрудникам ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой М. В. Севериновой, М. В. Бурцевой, Д. Л. Алексееву (Москва) и Медико-генетического научного центра (Москва) Е. Ю. Захаровой за

участие в исследовании на этапе постановки диагноза пациенту.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

М. И. Каледа, И. П. Никишина, М. С. Елисеев — получение гонораров за чтение лекций от компании «Новартис».

Н. З. Зокиров, А. В. Харламова подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Maria I. Kaleda, Irina P. Nikishina, Maxim S. Eliseev — receiving fees for lecturing from Novartis.

Nurali Z. Zokirov, Alina V. Charlamova confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

М. И. Каледа

<https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барскова В.Г. Диагностика подагры (лекция) // *Научно-практическая ревматология*. — 2012. — Т. 53. — № 4 — С. 62–66. [Barskova VG. Diagnosis of gout (a lecture). *Rheumatology Science and Practice*. 2012;53(4):62–66. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2012-1114.
2. MacKenzie CR. Gout and hyperuricemia: an historical perspective. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2015;1(2):119–130. doi: 10.1007/s40674-015-0012-9.
3. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Auto-inflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 2010; 140(6):784–790. doi:10.1016/j.cell.2010.03.002.
4. Treadwell BL. Juvenile gout. *Ann Rheum Dis*. 1971;30(3): 279–284. doi: 10.1136/ard.30.3.279.
5. Cameron JS, Moro F, Simmonds HA. Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. *Pediatr Nephrol*. 1993;7(1):105–118. doi: 10.1007/bf00861588.
6. Yamanaka H. Gout and hyperuricemia in young people. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(2):156–160. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283432d35.
7. Seegmiller JE, Rosenbloom FM, Kelley WN. Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. *Science*. 1967;155(3770):1682–1684. doi: 10.1126/science.155.3770.1682.
8. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Бессонова Л.А., и др. Синдром Леша-Найхана: фенотипическое разнообразие и ДНК-диагностика // *Медицинская генетика*. — 2010. — Т. 9. — № 9 — С. 41–48. [Rudenskaya GE, Zakharova EYu, Bessonova LA, et al. Lesch-Nyhan syndrome: variable phenotypes and DNA diagnostics. *Medical genetics*. 2010;9(9):41–48. (In Russ).]
9. Елисеев М.С., Барскова В.Г. Болезнь Леша-Нихена: клинические проявления и варианты течения, анализ собственного опыта // *Современная ревматология*. — 2010. — Т. 4. — № 3 — С. 47–52. [Eliseev MS, Barskova VG. Bolezni' Lesha-Nikhena: klinicheskie proyavleniya i varianty techeniya, analiz sobstvennogo opyta. *Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(3):47–52. (In Russ).] doi: 10.14412/1996-7012-2010-620.
10. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(10):1789–1798. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208237.
11. 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):321–325. doi: 10.1002/art.20405.
12. Li N, Zhang S, Li W, et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors among preschool children from China. *Sci Rep*. 2017;7(1):9448. doi: 10.1038/s41598-017-10120-8.
13. Kubota M, Nagai A, Tang L, Tokuda M. Investigation on hyperuricemia in children with obesity or various pediatric disorders. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2011;30(12):1051–1059. doi: 10.1080/15257770.2011.597370.
14. Kato R, Kubota M, Higashiyama Y, Nagai A. A nationwide epidemiological study of gout in childhood and adolescence. *Gout and nucleic acid metabolism*. 2014;38(1):43–48. doi: 10.6032/gnam.38.43.

15. Бунина Е.Г., Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., и др. Метаболические нарушения как факторы риска прогрессирования артериальной гипертензии у детей и подростков // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2010. — Т. 89. — № 3 — С. 6–9. [Bunina EG, Minyailova NN, Rovda Yul, et al. Metabolicheskie narusheniya kak faktory riska progressirovaniya arterial'noi gipertenzii u detei i podrostkov. *Pediatrics*. 2010;89(3):6–9. (In Russ).]
16. Kaminska-Pajak KA, Dyga K, Adamczyk P, et al. Familial juvenile hyperuricemic nephropathy as rare cause of dialysis-dependent chronic kidney disease — a series of cases in two families. *Ren Fail*. 2016;38(10):1759–1762. doi: 10.1080/0886022X.2016.1229991.
17. Елисеев М.С., Шаяхметова Р.У. Опыт применения фебуксостата у пациента с тяжелой инвалидизирующей подагрой // *Современная ревматология*. — 2017. — Т. 11. — № 3 — С. 81–84. [Eliseev MS, Shayakhmetova RU. Experience with febuxostat in a patient with severe disabling gout. *Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):81–84. (In Russ).] doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-81-84.
18. Tsuruta Y, Mochizuki T, Moriyama T, et al. Switching from allopurinol to febuxostat for the treatment of hyperuricemia and renal function in patients with chronic kidney disease. *Clin Rheumatol*. 2014;33(11):1643–1648. doi: 10.1007/s10067-014-2745-5.
19. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
20. Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res*. 2014;37(10):919–925. doi: 10.1038/hr.2014.107.
21. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):1–163.
22. Елисеев М.С. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии // *Современная ревматология*. — 2018. — Т. 12. — № 1 — С. 60–65. [Eliseev MS. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):60–65. (In Russ).] doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-60-65.
23. Елисеев М.С., Желябин О.В., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Опыт применения ингибитора интерлейкина 1 канакиумаба у больного с хронической тофусной подагрой // *Научно-практическая ревматология*. — 2014. — Т. 52. — № 1 — С. 99–101. [Eliseev MS, Zhelyabin OV, Barskova VG, Nasonov EL. Experience of administration of canakinumab, an interleukin 1 inhibitor, in a patient with chronic tophaceous gout. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):99–101. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2014-99-101.
24. Никишина И.П., Каледа М.И. Современная фармакотерапия системного ювенильного артрита // *Научно-практическая ревматология*. — 2015. — Т. 53. — № 1 — С. 84–93. [Nikishina IP, Kaleda MI. Current pharmacotherapy for systemic juvenile arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):84–93. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2015-84-93.