

**А.Н.Максудова, И.Г.Салихов,
Р.А.Хабиров, Т.Н.Халфина**

ПОДАГРА

4-е издание

УДК 616-002.78
ББК 54.15
М17

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Рецензент: Игорь Михайлович Балкаров – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии и профессиональных заболеваний Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М.Тареева

Авторы: сотрудники кафедры госпитальной терапии Казанского гос. мед. университета: **Аделя Наилевна Максудова**, канд. мед. наук, доцент кафедры; **Ильдар Газимджанович Салихов**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой, член-корр. АН Республики Татарстан; **Раис Ахатович Хабиров**, докт. мед. наук, проф.; **Тамила Ниловна Халфина**, ассистент кафедры.

Максудова А.Н.

М17 Подагра / А.Н.Максудова, И.Г.Салихов, Р.А.Хабиров, Т.Н.Халфина. – 4-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2019. – 112 с. : ил.
ISBN 978-5-00030-598-0

В руководстве отражены современные представления об этиологии, эпидемиологии, патогенезе подагры, детально рассмотрены методы диагностики заболевания, схемы лечения и способы профилактики подагры и ее осложнений. Материал проиллюстрирован конкретными клиническими примерами, в конце руководства даны контрольные вопросы и ситуационные задачи.

Руководство может быть полезно врачам-ревматологам, терапевтам, врачам общей практики, студентам медицинских вузов и факультетов, слушателям курсов повышения квалификации врачей.

УДК 616-002.78
ББК 54.15

ISBN 978-5-00030-598-0

© Максудова А.Н., Салихов И.Г.,
Хабиров Р.А., Халфина Т.Н., 2012
© Оформление, оригинал-макет.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Введение	6
Глава 1. Общие сведения (<i>Р.А.Хабиров, Т.Н.Халфина, А.Н.Максудова</i>) ...	7
1.1. Краткие исторические сведения	7
1.2. Распространенность подагры	9
Глава 2. Патогенез подагры (<i>А.Н.Максудова, Т.Н.Халфина</i>)	12
2.1. Обмен мочевой кислоты в норме	12
2.2. Формы и типы нарушения обмена мочевой кислоты	14
2.3. Факторы, способствующие развитию и обострению подагры	17
2.4. Патогенез подагрического поражения	19
Глава 3. Другие нарушения обмена мочевой кислоты (<i>А.Н.Максудова</i>)	21
3.1. Распространенность и классификация гиперурикемии	21
3.1.1. Бессимптомная гиперурикемия и гиперурикозурия	21
3.1.2. Вторичная гиперурикемия	26
3.2. Вторичная подагра (хроническая почечная недостаточность, свинцовая интоксикация и др.)	27
3.3. Синдром распада опухоли	29
3.4. Гипоурикемия	29
Глава 4. Клиническая картина подагры	31
4.1. Суставной синдром (<i>Р.А.Хабиров</i>)	31
4.2. Тофусы (<i>Т.Н.Халфина, А.Н.Максудова</i>)	34
4.3. Висцеральные проявления подагры (<i>А.Н.Максудова, Т.Н.Халфина</i>)	38
4.3.1. Уратная нефропатия	39
4.3.2. Метаболический синдром и заболевания сердечно-сосудистой системы при подагре	45
4.3.3. Поражение других органов и систем	48
4.3.4. Особенности течения заболевания у женщин	50
4.3.5. Подагра у пожилых	53
4.4. Классификация и диагностические критерии подагры (<i>Р.А.Хабиров</i>)	55
4.4.1. Классификация	55
4.4.2. Диагностические критерии	56

4.5. Лабораторно-инструментальные методы исследования (<i>А.Н.Максудова, Т.Н.Халфина</i>)	57
4.5.1. Рентгенологические признаки подагры	57
4.5.2. Исследование синовиальной жидкости	61
4.5.3. Дополнительные методы исследования	62
Глава 5. Дифференциальная диагностика подагры	66
5.1. Дифференциальная диагностика с артритами (<i>Р.А.Хабиров, И.Г.Салихов</i>)	67
5.2. Дифференциальная диагностика с обменными артропатиями (<i>А.Н.Максудова, Т.Н.Халфина</i>)	72
Глава 6. Лечение	76
6.1. Цели лечения (<i>Р.А.Хабиров</i>)	76
6.2. Медикаментозное лечение	77
6.2.1. Лечение неотложных состояний. Купирование острого приступа подагры (<i>И.Г.Салихов, А.Н.Максудова</i>)	78
6.2.2. Базисная терапия (<i>А.Н.Максудова, Т.Н.Халфина</i>)	84
6.2.3. Лечение висцеральных проявлений и коморбидных состояний (<i>А.Н.Максудова</i>)	90
6.2.3.1. Лечение и профилактика острой мочекислой нефропатии	91
6.2.3.2. Особенности гипотензивной терапии у больных подагрой	92
6.3. Режим и диета (<i>Т.Н.Халфина, А.Н.Максудова</i>)	93
6.4. Особенности диеты и лечения пожилого пациента с подагрой (<i>Т.Н.Халфина</i>)	96
Глава 7. Профилактика подагры	99
Контрольные вопросы и задачи	100
Ответы на контрольные вопросы и задачи	103
Литература	104

ВВЕДЕНИЕ

«Полковник Гербих, сидевший до сих пор спокойно и деловито за столом, вдруг сделал страшную гримасу, ибо его палец, который до сих пор вел себя смиренно и спокойно, из тихого агнца превратился в ревущего тигра, в электрический ток в шестьсот вольт, в палец, каждую косточку которого молот медленно дробит в щебень. Полковник Гербих лишь рукой махнул и заорал диким голосом, как орет человек, которого медленно поджаривают на вертеле» (Я.Гашек. «Похождения храброго солдата Швейка»).

В этом отрывке известный писатель образно изобразил те ощущения и боль, которые может испытывать человек, страдающий подагрой. «Нога в капкане» – таков перевод названия болезни.

По современным представлениям, подагра – это хроническое заболевание, связанное с нарушением мочекишлого (пуринового) обмена, повышенным содержанием в крови мочевой кислоты (гиперурикемия) и отложением в тканях уратов (кристаллов натриевой соли мочевой кислоты), протекающее с рецидивирующими приступами острого артрита, кристалл-индуцированными синовитами и образованием подагрических узлов (тофусов). В этом емком определении, где представлены патогенез и клиника болезни, концентрируются результаты труда ученых многих поколений, изучавших проблему подагры.

Хотя первые упоминания о подагре в литературе относятся к очень далекому времени, эта проблема остается актуальной и сегодня. Подагра характеризуется многообразием клинических проявлений, системностью поражения, что дает серьезные основания отнести ее к системным ревматическим заболеваниям. В Международной классификации болезней она причислена к кристаллическим артритам.

Несмотря на то что подагра – одно из древнейших заболеваний человека, частота диагностических ошибок при ее определении остается очень высокой. В настоящей работе сделана попытка отразить современные взгляды на причины, течение, профилактику и лечение подагры. Авторы надеются, что данная работа расширит познания врачей общей практики, будет полезна медицинским работникам, занятым в области ревматологии, а также людям, страдающим подагрой.

ГЛАВА 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

1.1. Краткие исторические сведения

Первое описание состояния, напоминающего подагру, было сделано Гиппократом в V в. до н.э. «Расслабленные», к числу которых относились также и больные суставным ревматизмом, упоминались уже в сочинениях врачей V в. до н.э. и получали лечение в храмах Эскулапа. В I в. н.э. Сенека описал случай семейной подагры.

Слово «подагра» (gout) впервые было использовано в медицине в конце XIII в. Radulfè. Возможно, его происхождение связано с мыслью, которая была очень распространена в те времена, что причиной заболевания является присутствие какой-то особенной жидкости в крови, поступающей в суставы капля за каплей. Впоследствии в различных языках термин, описывающий состояние, соответствующее современной подагре, обозначался: на латинском «gutta» (т.е. капля), на французском «goutte», на итальянском «gotta», на испанском «gota», на немецком «gicht». Некоторые ученые связывают происхождение термина «подагра» с латинским словом «gutta», а другие – с англосаксонским словом «ghida», обозначающим паралич членов.

В древние времена врачи хорошо знали, что такое подагра, и это было одно из заболеваний, природу и лечение которых знали лучше всего. После Гиппократа сведения о подагре приводятся главным образом в сочинениях римских врачей. Гален (131 – ок. 200 г. н.э.) впервые применил термин «arthritis», которым и в наше время обозначается воспаление суставов в самом общем смысле. Предшествовавшие Галену врачи выработали определения, включавшие преимущественно точные локализации; в зависимости от того, имели ли они дело с заболеванием плюснефалангового, лучезапястного, плечевого, коленного и других суставов, они выделяли подагру, хирагру, омагру, гонагру и т.д. Галеном также хорошо был описан подагрический узел (тофус). По его мнению, тофусы возникали вследствие высыхания болезненных скоплений слизи, желчи и крови. Гален допускал, что при подагре в организме содержится какое-то токсическое вещество. Этим веществом впоследствии оказалась мочевая кислота (МК), открытая лишь в XVIII в.

Современное название болезни предложил в XIII в. Villehardouin, и переводится оно дословно как «нога в капкане». Известно и другое название подагры – «болезнь королей». Дело в том, что еще в древности было замечено, что подагрой болеют великие полководцы и правители. Гален диагностировал ее у героев Троянской войны Приама и Ахилла. «Подагриками» были Александр Македонский и Борис Годунов. Если перенестись в век Петра I и рассматривать Северную войну исключительно в личном плане, то ее



Рис. 1. Болезнь чаще поражает богатых, чем бедных. (Rheumatology. – 2004. – Vol. 43. – P. 1054.)

можно назвать войной трех «подагриков»: Карла XII, Петра I и Августа II Сильного. Микеланджело, Рубенс, Рембрандт, Ренуар, Стендаль, Мопассан, Галилей, Ньютон, Лейбниц, Дарвин, Монтень и многие другие выдающиеся личности тоже страдали подагрой (рис. 1).

«Оставь мне, Господи, болезнь мою почетную, по ней я – дворянин...» (Н.А.Некрасов. «Кому на Руси жить хорошо»).

Английский врач E.Ogowan (1956), пытаясь объяснить загадочную связь между достижениями гениев и подагрой, указывал на два факта: во-первых, МК, избыточное количество которой в крови и приводит к подагре, по своей химической природе близка к таким известным стимуляторам умственной деятельности, как кофеин и теобромин (содержатся в чае и кофе). Во-вторых, МК отсутствует в крови почти всех млекопитающих, так как расщепляется специфическим ферментом – уриказой, практически отсутствующей в крови человека. Накопление МК в крови служит стимуляцией мозговой деятельности. Именно этим пытаются объяснить тот факт, что среди выдающихся личностей частота подагры выше почти в 200 раз, чем в популяции.

В XVII в. Th.Sydenham (1624–1689), выдающийся английский врач, один из основоположников клинической медицины, особое внимание уделял подагре, и ему принадлежит заслуга такого описания подагрического приступа, которое по своей полноте и критической остроте не имело себе равного и в предшествовавшей литературе. Лишь в 1681 г. он закончил свой труд «О подагре и водянке». Именно Th.Sydenham окончательно отделил подагру от других заболеваний суставов.

Открытие МК С.W.Scheele и Т.Bergmann в 1776 г. стало существенной вехой в изучении подагры. Примерно в это же время С.W.Scheele обнаруживает МК в почечных камнях.

Уже в 1791 г. W.H.Wollaston устанавливает наличие уратов в содержимом подагрических узлов. Ch.Scudamore в книге «A Treatise on the Nature and Cure of Gout and Rheumatism» (1819) отметил, что отложения уратов состоят из кислого мочекислого натрия (однатриевой соли МК). В 1848 г. A.Garrod открывает факт гиперурикемии при подагре. Он писал в «Трудах медико-хирургического общества» (Transactions of Medicosurgical Society): «...в крови больного подагрой постоянно содержится мочева кислота в форме моноурата натрия, который может быть выделен из нее в кристаллической форме» (Garrod A.B., 1859).

Однако лишь в 1961 г. D.MacCarty и J.Hollander доказали роль кристаллов МК в развитии острого криза при подагре, и это в свою очередь послужило причиной выделения группы «кристаллических» артропатий, т.е. суставных заболеваний, вызванных отложением в них кристаллов. В 1979 г. H.R.Schumacher выявил кристаллы уратов в неповрежденных суставах. Впервые роль кристаллов в генезе воспаления суставов при подагре была описана в 1899 г. M.Freudweiller. Блестящие опыты, проведенные этим исследователем, были забыты на целых 60 лет.

В 1967 г. W.N.Kelley с соавт. обнаружили дефицит гипоксантингуанин-фосфорибозилтрансферазы (ГГФТ) у больных подагрой.

1.2. Распространенность подагры

По данным эпидемиологических исследований, в среднем 0,01–0,37% взрослого населения страдают подагрой. Характерен рост заболевания в индустриально развитых странах, хотя и в них отмечается неодинаковая частота подагры в популяции – от 0,05% в Японии, 0,15–0,17% в Китае до 0,65% в Германии. Вероятно, это связано с особенностями питания, хроническим употреблением алкоголя, неконтролируемым применением некоторых лекарственных средств (диуретиков и др.).

Удельный вес заболевания среди других ревматических болезней колеблется от 1,5 до 5%. Заболеваемость подагрой находится в прямой зависимости от уровня жизни населения. Так, в течение обеих мировых войн острый подагрический артрит почти исчез в Европе, но позже, когда условия жизни нормализовались, распространенность болезни постепенно не только вернулась к прежнему уровню, но и продолжает расти. Например, в Великобритании распространенность подагры (по данным отчетов медицинской статистики) была соответственно 2,6 в 1975 г., 3,4 в 1987 г., 9,5 в 1993 г. на 1000 населения.

В последние годы отмечается тенденция к увеличению заболеваемости подагрой, особенно в развитых странах. Это связано с увеличением продолжительности жизни, улучшением питания и лучшей диагностикой заболевания.

Болеют подагрой преимущественно мужчины (20:1), составляя 80–90% заболевших. Считают, что пик заболеваемости подагрой приходится на возраст 30–45 лет у мужчин и 55–70 лет у женщин. Данные эпидемиологических исследований последних десятилетий, проведенных в странах с высоким

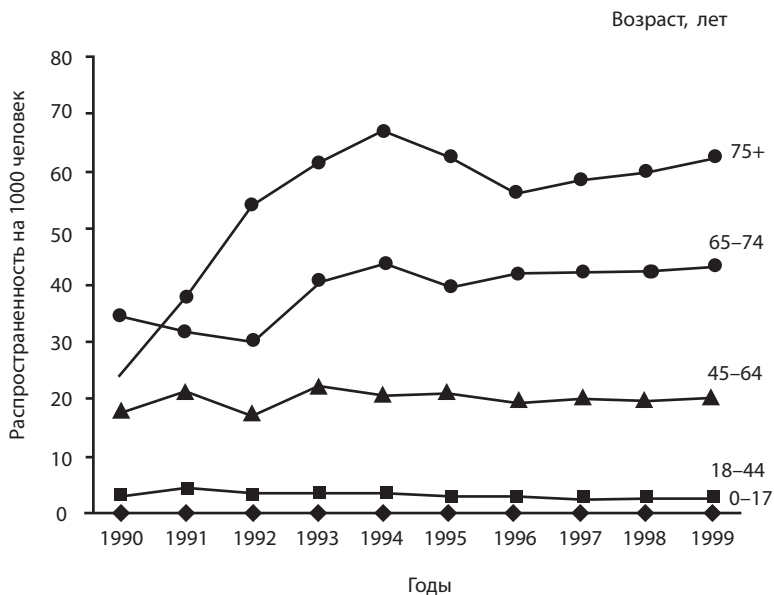


Рис. 2. Распространенность подагры у мужчин в американской популяции в зависимости от возраста.

уровнем жизни (рис. 2), свидетельствуют как об увеличении частоты подагры, так и о более высокой распространенности болезни в старших возрастных группах. Так, по данным исследования британской популяции, пик заболеваемости приходится на возрастную группу 75–84 года.

Более частую заболеваемость мужчин объясняют характером наследования, а также гормонально-половыми особенностями, влияющими как на образование МК, так и на ее экскрецию. Прогностически неблагоприятным считается развитие заболевания в возрасте до 30 лет.

Подагра, так же как и другие заболевания обмена веществ, чаще встречается у представителей негроидной расы.

Некоторые исследователи отмечают большую частоту развития подагры в отдельных семьях. Случаи семейного заболевания, по данным разных авторов, составляют 11–42%. Среди близких родственников больных подагрой отмечается высокая частота как гиперурикемии, так и подагры. При наличии врожденных дефектов ферментов, участвующих в обмене пуринов, признаки подагры могут проявиться в раннем детском возрасте, в таком случае надо рассматривать вероятность развития синдрома Леша–Найхана. Это наследственный, рецессивный, сцепленный с X-хромосомой дефицит ГГФТ, основными проявлениями которого являются гиперурикемия и неврологические нарушения. При полном дефиците фермента признаки болезни появляются на 2-м году жизни, характерны хореоатетоз, спастические явления, отставание в умственном развитии и аутоагрессия (описаны случаи откусывания

языка, губ, фаланг пальцев). Наблюдают также признаки уратной нефропатии: кристаллурию, мочевого синдром, мочекаменную болезнь. Возможны различные варианты течения заболевания, в зависимости от степени снижения выработки ГГФТ; при частичном снижении уровня фермента возможно развитие синдрома Келли–Зигмиллера, для которого характерно более легкое течение (Puig J.G. et al., 2001).

ГЛАВА 2. ПАТОГЕНЕЗ ПОДАГРЫ

2.1. Обмен мочевой кислоты в норме

У детей нормальной признана концентрация МК 180–240 мкмоль/л; затем она возрастает у юношей, сохраняясь прежней у девушек. У взрослых мужчин концентрация МК составляет 214–420 мкмоль/л, у женщин – 149–360 мкмоль/л.

Источником образования МК в организме являются пуриновые соединения, которые поступают с пищей; кроме того, она образуется в организме в процессе обмена нуклеотидов. МК – 2,6,8-триоксипуриин – конечный продукт пуринового обмена у человека. Основная форма, в которой она существует в организме, это натриевая соль МК – мононатриевый урат. Растворимость МК в биологических жидкостях составляет от 5,3 до 5,8, поэтому почти вся МК в биологических жидкостях диссоциирует до моноурата; в то же время в моче определенное количество может быть недиссоциированным. Известно, что растворимость МК резко снижается при $\text{pH} < 6$ даже при концентрации 600 мкмоль/л (100 мг/л) и менее. При физиологических значениях pH и концентрации урата более 500 мкмоль/л происходит образование моногидрата урата в суставах и интенсивно кровоснабжаемых областях почек. Депозиты в мочевыводящих путях и дистальных канальцах обычно состоят из МК.

Синтез пуринов начинается в организме с того, что из молекул фосфорибозилпирофосфата и глутамина под влиянием фермента аминотрансферазы образуется фосфорибозиламин. Из этого соединения после ряда реакций образуется первый пуриновый нуклеотид – инозиновая кислота, значительная часть которой превращается в пуриновые нуклеотиды нуклеиновых кислот – адениловую и гуаниловую кислоты, которые в основном участвуют в построении нуклеиновых кислот. Однако часть адениловой и гуаниловой кислот катаболизируется, превращаясь в простые пурины: гуанин, ксантин и другие, которые под влиянием фермента ксантиноксидазы превращаются в МК, большая же их часть при участии фермента ГГФТ вновь образует гуаниловую кислоту. Таким образом, непосредственными предшественниками МК являются пурины – гуанин и ксантин.

Запасы МК в организме составляют в норме 1000 мг при скорости их обновления в пределах 650 мг/сут., т.е. ежесуточно из запасов убывает 650 мг МК и столько же пополняется. Пул МК 800–1000 мг при подагре увеличивается на порядок. В таблице 1 представлены основные нормативные показатели кинетики МК.

Из общего объема метаболизма уратов $\frac{1}{3}$ приходится на кишечный уриколиз, процесс превращения МК под воздействием кишечных бактерий. В от-

Таблица 1

Показатели кинетики МК

Показатель	Значение, мг (ммоль)
Содержание в организме	1200 (7,2)
Суточный оборот	600–900 (3,6–5,4)
Суточный синтез	750 (4,5)
Суточное расщепление в тонкой кишке	100–365 (0,6–2,2)
Суточная экскреция	500–1000 (3,0–6,0) при обычной диете и 420±75 (2,5±0,5) при низкопуриновой диете

личие от почек, реабсорбция урата в желудочно-кишечном тракте пассивная и зависит от концентрации урата в просвете кишечника (рис. 3).

МК преимущественно выделяется почками. Ее клиренс в норме – 10% от скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что составляет в среднем 8,7±2,5 мл/мин. В норме метаболизм урата в почках определяется 4 меха-

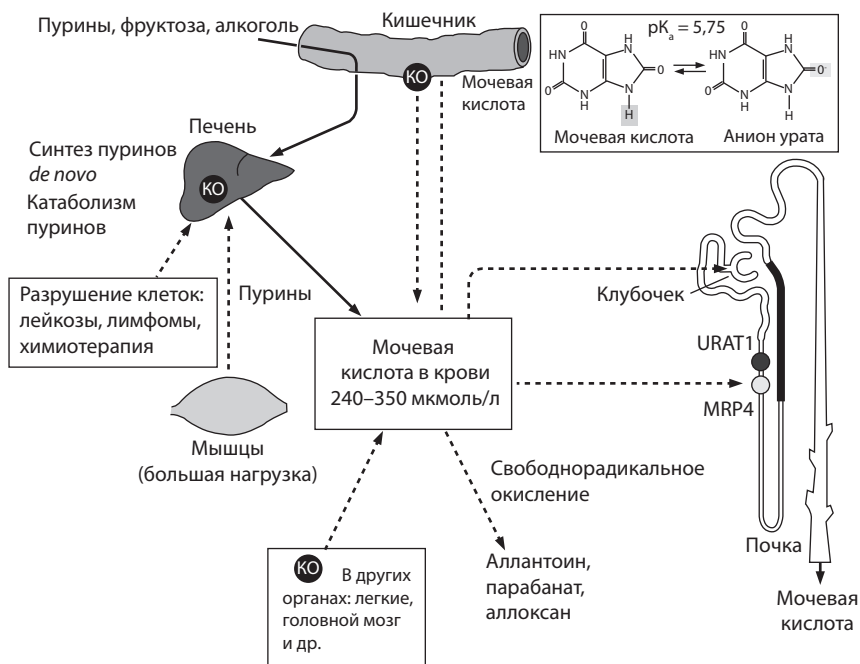


Рис. 3. Метаболизм МК в организме. pK_a – показатель кислотной диссоциации (отрицательный десятичный логарифм константы диссоциации); *KO* – ксантиноксидаза; *MRP4* – транспортный белок семейства MRP (multidrug resistance protein 4); *URAT1* – переносчик урата (urate transporter 1).

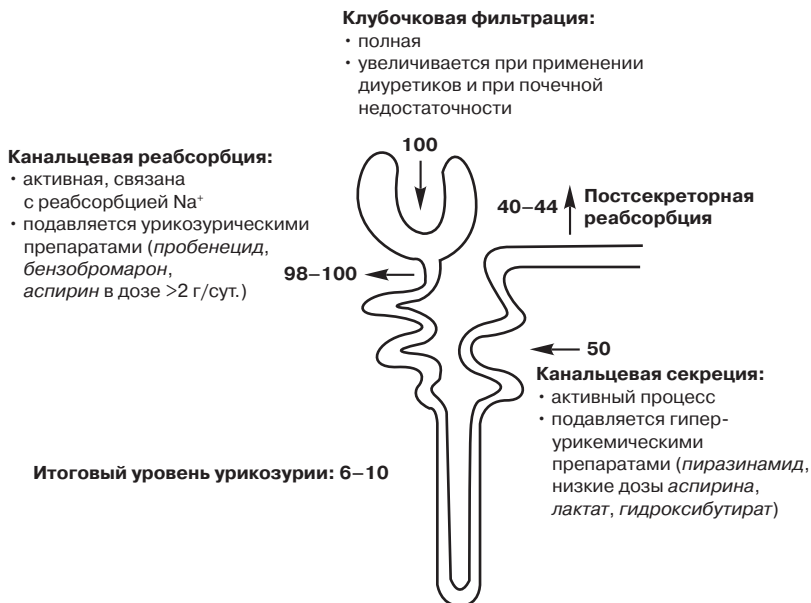


Рис. 4. Почечный клиренс МК.

низмами: клубочковой фильтрацией, реабсорбцией, канальцевой секрецией и постканальцевой реабсорбцией (рис. 4).

Через клубочек свободно фильтруется 95% урата плазмы, далее происходит практически полная реабсорбция в проксимальном канальце, канальцевая секреция и постканальцевая реабсорбция происходят также в проксимальном канальце и петле Генле.

2.2. Формы и типы нарушения обмена мочевой кислоты

В норме процессы синтеза МК и ее выделения сбалансированы, и в основе развития подагры лежит нарушение метаболизма МК. Выделяют три формы нарушения пуринового обмена:

1. Метаболическая форма, при которой повышен синтез МК. При поступлении в организм с пищей большого количества субстратов образования пуринов гиперпродукция МК закономерна.

Первичная гиперпродукция связана с дефектами ферментативной системы синтеза МК. Доказано наличие двух специфических ферментных дефектов: дефицит ГГФТ и повышение активности фосфорибозилпирофосфатсинтетазы.

Вторичная гиперпродукция обусловлена повышенным распадом клеток при алкоголизме, гемобластозах, парапротеинемиях, хроническом гемолизе, проведении противоопухолевой терапии (см. табл. 2).

2. Почечная форма, при которой уменьшена экскреция МК. В норме, как отмечалось, около $\frac{2}{3}$ МК выводится почками. Наблюдения показывают

высокую фракционную экскрецию урата, связанную с низкой канальцевой реабсорбцией.

Развитие подагры связывают и с генетическими факторами. Данные последних лет указывают, что в большинстве случаев гиперурикемия при подагре связана, скорее, с недостаточной экскрецией, чем с гиперпродукцией, поэтому основной интерес ученых вызывают гены, регулирующие транспорт уратов.

А.Еnomoto с соавт. в 2002 г. открыли основной переносчик, посредством которого осуществляется реабсорбция уратов – URAT1, входящий в семейство OAT и кодируемый геном *SLC22A12*. Данный переносчик присутствует только у людей. Было установлено, что мутация гена *SLC22A12* вызывает гипоурикемию, в то же время у части пациентов данная мутация отсутствует, что говорит и о других механизмах реабсорбции уратов (Hediger M.A. et al., 2001; Martin N.E., Nieto V.G., 2011).

Помимо URAT1 имеются и другие переносчики, относящиеся к семейству OAT (OAT1 и OAT3, OAT2 и OAT4). Их основная функция заключается в обмене органических анионов и бикарбоната, в то же время показано их влияние на транспорт уратов (см. рис. 5) (Cha S. et al., 2001; Ichida K. et al., 2003). Менее изученные механизмы, влияющие на транспорт уратов, включают: транспортный белок семейства MRP (MRP4); мутации генов, кодирующих образование уромодулина (белка Тамма–Хорсфолла) и белка ABCG2 (ответственен за секрецию уратов в проксимальных канальцах) (Woodward O.M. et al., 2011; Hediger M.A. et al., 2005).

Кроме того, в реабсорбции уратов участвует переносчик глюкозы и фруктозы GLUT9, известный также как SLC2A9 (solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 9), кодируемый геном *SLC2A9*. Полиморфизм гена *SLC2A9* связывают с гиперурикемией, что было подтверждено не только в генетических, но и в больших когортных исследованиях, где были выявлены еще 2 переносчика: ABCG2 (способствует секреции уратов в проксимальных канальцах) (Woodward O.M. et al., 2009) и SLC17A3 (обеспечивает совместный транспорт натрия и фосфата в проксимальных канальцах).

Не меньший интерес вызывают мутации гена β_3 -адренорецепторов (*ADRB3*), что может вызвать инсулинорезистентность вследствие недостаточного липолиза в адипоцитах, и мутации аллеля 677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы, регулирующей синтез пуринов.

3. Смешанная форма, при которой одновременно повышен синтез МК и понижена ее экскреция.

По типу нарушения обмена МК и пуринов подагра классифицируется следующим образом:

1. Первичное нарушение обмена МК и пуринов:

- *идиопатическая* подагра составляет более 99% от числа первичной подагры. Повышенная экскреция (гиперпродукция \pm повышение почечного клиренса) встречается в 10–20% случаев;
- как результат *наследственного метаболического дефекта* (менее 1% при первичной подагре) вследствие повышенной активности

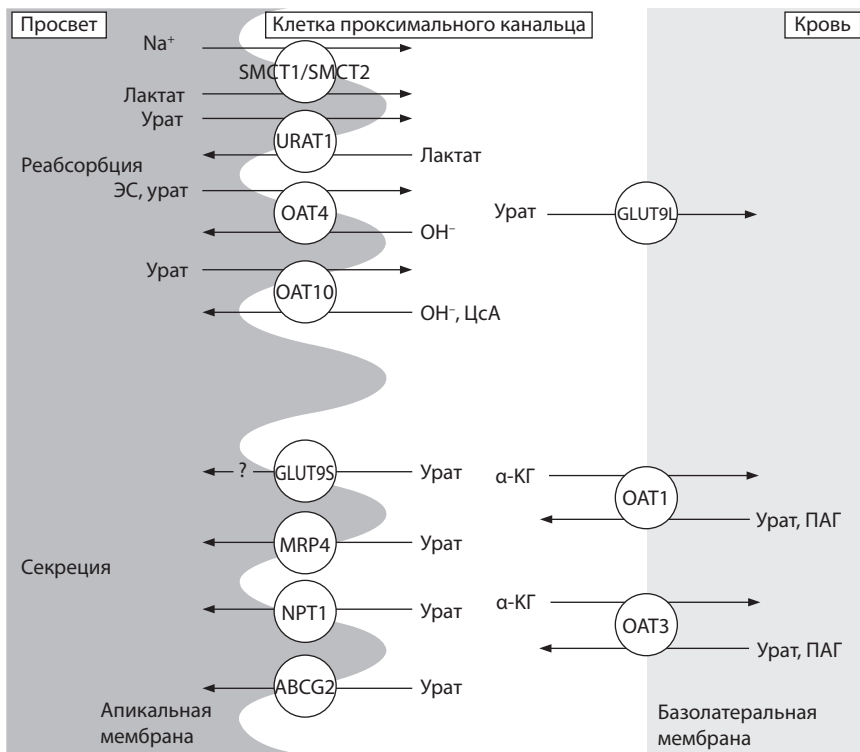


Рис. 5. Расположение переносчиков уратов. *ABCG2* – АТФ-зависимый транспортный белок подсемейства G (ATP-binding cassette, sub-family G, member 2); *GLUT* – белок-переносчик глюкозы (glucose transporter); *MRP4* – транспортный белок семейства MRP (multidrug resistance protein 4); *NPT1* – белок, обеспечивающий совместный транспорт натрия и фосфата (sodium-dependent phosphate transport protein 1); *OAT* – переносчик органических анионов (organic anion transporter); *SMCT* – Na^+ -связанный переносчик монокарбоксилата (sodium-coupled monocarboxylate transporter); *URAT1* – переносчик урата (urate transporter 1); α -КГ – α -кетоглутарат; ПАГ – парааминогипуровая кислота; ЦсА – циклоспорин А; ЭС – эстроны сульфат.

фосфорибозилпирофосфатсинтетазы (повышение синтеза пуринов) либо дефицита ГГФТ (снижение утилизации пуринов \pm повышение синтеза пуринов) – при синдромах Леша–Найхана, или Келли–Зигмиллера.

2. Вторичное нарушение обмена МК и пуринов:

- хронический гемолиз, эритромиело- и лимфопролиферативные заболевания (повышение «оборота» клеток и нуклеиновых кислот);
- дефицит глюкозо-6-фосфатазы (повышенный катаболизм нуклеотидов \pm повышенный синтез пуринов) – болезнь Гирке (гликогеноз

I типа), представляющая собой наследственное заболевание с аутомно-рецессивным типом наследования. Клинически заболевание проявляется обычно в период новорожденности.

3. Почечный механизм нарушения:

- хроническая почечная недостаточность (снижение объема функционирующей паренхимы);
- длительное применение медикаментов – диуретиков, циклоспорина и др. (подавляют секрецию или повышают реабсорбцию урата);
- эндогенные метаболиты – лактат, кетоны, β -оксибутират (подавляют секрецию урата).

2.3. Факторы, способствующие развитию и обострению подагры

Провоцирующими подагру факторами являются:

- обильная еда, резкая потеря жидкости (жаркий климат, сауна);
- травмы различного происхождения, в том числе травмы и микротравмы ступни (длительная ходьба, узкая обувь), травмы сосудов и различные хирургические вмешательства;
- физическая перегрузка и стрессы;
- простудные и инфекционные заболевания;
- охлаждение, голодание или лечение голодом;
- прием медикаментов, способствующих экзогенной гиперурикемии.

Переизбыток, частое употребление пищи, богатой пуринами и жирами, а следовательно, и сопутствующее им ожирение способствуют возникновению гиперурикемии и усугубляют ее (Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1989; Roubenoff R. et al., 1991). Проведенное в 2005 г. проспективное исследование показало, что у мужчин, потребляющих наибольшее количество мяса, риск развития подагры на 41% выше, чем у потребляющих наименьшее количество; у лиц, потребляющих наибольшее количество морепродуктов (панцирных моллюсков, см. 6.3. «Режим и диета»), риск возрастает на 51% по сравнению с потребляющими их в минимальном количестве. В то же время потребление продуктов, содержащих овес и богатые пуринами овощи (горох, чечевица, бобы, шпинат, грибы), не приводит к увеличению риска развития подагры. Эти данные можно объяснить различной биодоступностью пуринов животных и растительных белков. На практике это означает, что пациенты с подагрой и с высоким риском ее развития должны уменьшить в своем рационе количество пуринов, поступающих с животными продуктами, но не должны ограничивать потребление любых овощей, в том числе и богатых пуринами. Последние содержат необходимые белки, витамины, клетчатку. Эти данные позволили создать модифицированную пищевую пирамиду для больных подагрой (см. 6.3. «Режим и диета»).

Напротив, связь с ожирением не так однозначна. Тучные больные могут иметь нормальный уровень МК, и, напротив, у пациентов без лишнего веса может выявляться гиперурикемия. У 24–38,2% людей с ожирением выявлена подагра (Шукурова С.М., 1997; Curtie W.J., 1979). Данные эпидемиологи-

ГЛАВА 6. ЛЕЧЕНИЕ

6.1. Цели лечения

Лечение подагры преследует следующие цели:

1. Ближайшие:

- добиться клинического благополучия (провести безопасное и максимально быстрое излечение острого артрита);
- улучшить качество жизни пациента.

2. Отдаленные:

- остановить прогрессирование заболевания, т.е. предотвратить рецидивы артрита и повреждение внутренних органов.

Лечебная программа подагры основана на клиническом опыте, понимании патологических процессов и механизма действия различных препаратов.

К стратегическим аспектам лечения можно отнести:

- 1) потребность больного в неотложной терапии;
- 2) устранение или коррекцию причин, которые могут привести к нарушению обмена МК или уже вызвавших его;
- 3) знание механизма действия применяемых лекарственных средств;
- 4) информирование и обучение больного.

Средством достижения этих целей является в основном медикаментозная терапия, которая разделяется на базисную (предотвращение развития дальнейшего поражения органов и систем) и симптоматическую (быстрое купирование неотложных состояний).

Тактические аспекты включают в себя выбор средств и методов лечения подагры, оценку эффективности проводимой терапии, мониторинг течения заболевания, контроль побочных эффектов фармакотерапии, длительность терапии и др.

Лечебный процесс должен начинаться с информирования больного о заболевании и его обучения. При этом объясняют причины и последствия болезни, подчеркивают необходимость длительной (чаще всего пожизненной) терапии, активного участия больного в лечебном процессе.

Основная трудность в лечении подагры – необходимость безотлагательно изменить образ жизни пациента, что включает в себя строгую диету, снижение массы тела и резкое ограничение или отказ от приема алкогольных напитков. К сожалению, пациенты с гиперурикемией, чаще мужчины среднего возраста с ожирением, не способны радикально изменить свои привычки и предпочитают ограничиться приемом лекарственных средств.

6.2. Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение подагры целесообразно разделить на два периода:

1. Лечение неотложных состояний (купировать острое воспаление, острую мочекислую нефропатию).
2. Лечение в межприступном периоде.

При лечении в межприступном периоде можно выделить две задачи:

- поддержание нормоурикемии, т.е. уровня МК ниже 360 мкмоль/л;
- лечение висцеральных проявлений и коморбидных состояний.

Эффективность длительного лечения больного подагрой оценивается по динамике суставного синдрома, тофусов, мочевых симптомов, уровня урикемии (табл. 9).

Таблица 9

Оценка эффективности длительного лечения больного подагрой

Результат лечения	Суставной синдром	Тофусы	Мочевые симптомы	Урикемия
Улучшение	Исчезновение атак или их заметное ослабление, уменьшение продолжительности острого периода наполовину или больше	Исчезновение мелких тофусов или их отчетливое размягчение, уменьшение размеров, увеличение их подвижности или прекращение роста и появления новых	Исчезновение микрогематурии, протеинурии и др., положительная динамика мочевых симптомов, нет ухудшения выделительной функции почек	Снижение уровня МК до нормальных или субнормальных цифр (меньше 7 мг%)
Незначительное улучшение	Уменьшение продолжительности периода острого артрита и выраженности острых атак (менее чем наполовину)	Отсутствуют какие-либо изменения	Мочевые симптомы и функциональная недостаточность почек сохраняются	Нестойкое снижение до нормальных и/или субнормальных цифр или сохраняется на более высоком уровне
Отсутствие улучшения	Отсутствие каких-либо изменений, вовлечение в процесс новых суставов, ухудшение состояния опорно-двигательного аппарата в межприступном периоде	Появление новых тофусов, нет роста прежних	Отсутствие перемен либо ухудшение	Отсутствие заметного снижения

6.2.1. Лечение неотложных состояний. Купирование острого приступа подагры

При лечении острой атаки подагры используются колхицин (препарат безвременника), НПВС и глюкокортикоиды. Вне зависимости от того, какой из вышеперечисленных препаратов будет использоваться, важно как можно раньше начать лечение: чем раньше его «достали из кармана», тем лучше будет исход атаки.

Механизм действия **колхицина** обусловлен подавлением функции нейтрофилов – снижение их миграционной активности и фагоцитоза кристаллов урата. Препарат также влияет на экскрецию уратов и их растворимость в тканях. Эффективность колхицина является общепринятым диагностическим тестом, подтверждающим наличие подагры. Подобного действия он не оказывает ни при каком другом артрите.

Эффективность колхицина у больных подагрой колеблется от 50 до 80% (Allen V. et al., 1987), и она наиболее отчетлива при его назначении в начале приступа или при наступлении продромальных явлений (тяжесть и дискомфорт в суставе).

В литературе нет единого мнения о дозах и схемах назначения колхицина. Препарат в основном используется перорально в дозе 0,6–1,2 мг с интервалом 1–3 ч (часто по 0,5 мг каждый час) до исчезновения боли или появления побочных реакций (тошнота, диарея). Максимальная суточная доза – 6–8 мг. Обычно колхицин применяют не более суток. В.А.Насонова и М.Г.Астапенко (1989) рекомендуют на 2-й и 3-й день уменьшать дозу на 1,0–1,5 мг/сут., на 4–5-й день – на 2,0–2,5 мг/сут. соответственно. С.М.Шукурова (1997) рекомендует следующую схему: 1-й день – 3 мг, 2-й день – 2 мг, 3-й день и далее – по 1 мг в день.

Однако именно классические высокие дозы препарата, так же как и высокоэффективное внутривенное (1–2 мг в 20 мл 0,9% раствора NaCl) введение колхицина, не оправдывает себя вследствие частого развития побочных эффектов. При приеме таблетированных форм часто развиваются диарея и диспепсия, внутривенное введение может быстро привести к более тяжелым осложнениям, чаще в виде поражения мышц. Миалгии, парестезии и нарастающая слабость могут быть единственными проявлениями токсического эффекта колхицина.

Результаты прошедших в последние десятилетия клинических испытаний показали, что малые дозы препарата не менее эффективны, но, конечно, менее токсичны при лечении острой подагры: в исследовании AGREE (Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation) была показана эффективность дозы 1,8 мг в первые сутки, достаточный эффект 1,5 мг колхицина в первые несколько дней показан в испытании, проведенном рабочей группой Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR). Наш собственный опыт, а также многочисленные описания клинических случаев, опубликованные в последние годы, свидетельствуют о хорошем будущем «старого» препарата.

Не менее перспективна методика назначения малых доз колхицина с целью профилактики атак на фоне урикоостатической терапии: не менее 6 мес., особенно это важно при наличии тофусов; в данном случае колхицин может использоваться как альтернатива НПВС.

Описанные в литературе серьезные побочные эффекты колхицина, такие как локальный некроз тканей, аплазия костного мозга, почечная недостаточность, ДВС-синдром (Moreland L., Ball G.V., 1991), встречаются редко, дозозависимы, наиболее часто их связывают со сниженной функцией почек и, соответственно, сниженным клиренсом колхицина. В то же время малые дозы колхицина безопасны даже у пациентов с ХБП и являются альтернативой НПВС. При появлении признаков миопатии (мышечная слабость, повышение в крови уровня креатинфосфокиназы) или почечной недостаточности доза колхицина должна быть уменьшена вплоть до полной отмены препарата.

НПВС не менее эффективны при купировании острого приступа подагры и являются препаратами первой линии. При первой атаке заболевания может быть использован любой препарат из данной группы в большой дозировке и коротким курсом, НПВС наиболее эффективны в самом начале атаки, что позволяет быстро прервать развитие тяжелого артрита. Длительное время предпочтение отдавали пиразолоновым и индольным препаратам (*индометацин* по 50 мг 4 раза в день). Пиразолонь наряду с выраженным противовоспалительным эффектом усиливают выделение уратов из организма.

В последующем необходим индивидуальный подбор НПВС для каждого пациента с учетом его чувствительности к препарату. На практике этот подбор производится эмпирически – больному назначается препарат любой группы, и эффект оценивается в течение 7–10 дней. При неэффективности лечения необходимо назначить НПВС другой химической группы.

Из побочных эффектов НПВС надо отметить гастропатию, аспириновую астму, гепато- и нефротоксический эффект, аллергические реакции, усугубление артериальной гипертензии, головные боли, головокружение, шум в ушах, снижение слуха, вестибулярные нарушения, сонливость, редко цитопении (чаще на фоне пиразолонов и оксикамов).

Данные последних лет (Барскова В.Г. и др., 2004; Барскова В.Г., Якунина И.А., 2005; Барскова В.Г., Гильмутдинова Е.В., 2007; Кудяева Ф.М. и др., 2007) указывают на высокую эффективность ингибиторов циклооксигеназы-2, в том числе *нимесулида*. Высокая эффективность препаратов данной группы обусловлена способностью накапливаться в кислой среде (т.е. в очаге воспаления), высокой скоростью наступления эффекта, отсутствием гастро-токсичности, наличием инъекционной формы. По некоторым данным, именно препараты этой группы снимают симптомы алкогольной абстиненции, что важно для многих пациентов данной категории.

Не менее эффективны в терапии острого приступа **глюкокортикоиды**. Для лечения подагрического артрита используются любые пути введения глюкокортикоидов, чаще всего назначают 25–30 мг (редко до 50 мг) внутрь в течение 3–5 дней с полной отменой или быстрым (за 1–2 нед.) снижением

дозы; альтернативой является введение 250–500 мг метилпреднизолона в/в или в/м.

Внутрисуставное введение глюкокортикоидов дает быстрый и четкий эффект. Эффективны локальные введения глюкокортикоидов как короткого (*гидрокортизон*), так и пролонгированного действия (*дипроспан*, *метипред* и пр.). При моноартрите возможно внутрисуставное введение, например дипроспана 1 мл.

Показания к введению глюкокортикоидов:

- хронический подагрический полиартрит;
- пожилой возраст пациентов;
- наличие противопоказаний к назначению НПВС (гастропатия, ХБП стадии 3–4), сопутствующие заболевания в фазе обострения, прием не-прямых антикоагулянтов, состояние после трансплантации органов;
- длительность моно- или олигоартрита более 5 мес.;
- длительность моно- или олигоартрита более 1 мес., несмотря на лечение НПВС.

Противопоказания к локальной стероидной терапии при подагре:

- неуверенность в диагнозе подагрического артрита, так как введение глюкокортикоидов опасно при нераспознанном септическом артрите;
- гнойничковые поражения кожи вблизи сустава;
- резко выраженный остеопороз.

Сложным вопросом в лечении является момент перехода к базисной терапии. Длительное время считалось, что базисные препараты (урикоstaticические и урикозурические) во время острого приступа не применяются, так как могут вызвать новые атаки, что связано с колебаниями концентрации уратов, которые способны пролонгировать приступ подагры. Считаем важным подчеркнуть следующие моменты:

- нельзя начинать терапию аллопуринолом во время острой атаки/статуса, но в момент завершения воспалительной реакции необходимо перейти к базисной терапии;
- лица, ранее принимавшие аллопуринол, не должны прерывать лечение, можно снизить (но необязательно!) дозу препарата;
- для профилактики обострений подагры применение аллопуринола следует начинать с небольших доз – чаще всего рекомендуют начальную дозу 50 мг с дальнейшим титрованием каждые 2 недели;
- в случае снижения СКФ обязательно скорректировать дозу (см. 6.2.3.1. «Лечение и профилактика острой мочекислой нефропатии»);
- в тех случаях, когда аллопуринол назначается в «холодный период», т.е. вне обострения, начальная доза может быть выше, но дозы более 100 мг используются редко; для профилактики обострений в данном случае могут быть назначены колхицин (1–2 мг ежедневно) или НПВС;
- при отмене аллопуринола уровень МК нарастает очень быстро, буквально за 3–4 дня;
- индикатором правильной терапии является снижение дозы на 10% от исходной в течение 1 мес.

Алгоритм лечения острого подагрического артрита представлен на рисунке 26.

В таблице 10 суммирована информация об основных препаратах для лечения острой подагры.

Подтверждение диагноза

- Кристаллы урата натрия в синовиальной жидкости
- Симптомы классического артрита у пациента с доказанной подагрой в анамнезе



Факторы риска при назначении НПВС

- Возраст >65 лет
- Индекс креатинина <50 мл/мин (0,84 мл/с)
- Тяжелая форма компенсированной сердечной недостаточности
- Язвенная болезнь (активная или в анамнезе)
- Антикоагуляционная терапия
- Печеночная дисфункция

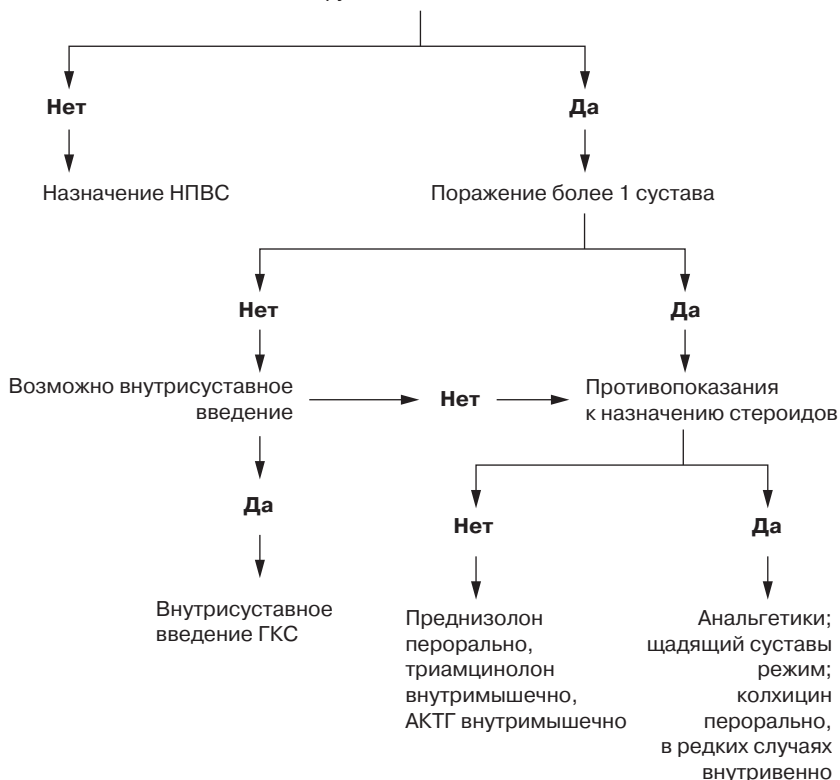


Рис. 26. Алгоритм лечения острого подагрического артрита.

Таблица 10

Фармакотерапия острой подагры

Препараты и дозы	Побочные эффекты и противопоказания
НПВС в течение 10–14 дней внутрь (внутримышечно не более 2–3 дней)	Крайне осторожно применять при клинически значимой хронической сердечной недостаточности, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечных кровотечениях в анамнезе, аспириновой астме, избегать сочетания с варфарином. При СКФ ≤ 30 мл/мин риск осложнений значительно возрастает
Глюкокортикоиды: <ul style="list-style-type: none"> • преднизолон 20–40 мг/сут. внутрь в 2–3 приема, затем снижение дозы в течение 10–14 дней; • внутрисуставное введение 20–40 мг метилпреднизолона однократно; • внутримышечное введение 80–120 мг метилпреднизолона однократно; • внутривенное введение 80–120 мг 1–2 раза в день 	Избегать применения у больных сахарным диабетом и при подозрении на инфекционный артрит. Внутрисуставное введение возможно при вовлечении 1–2 суставов
Колхицин 0,6 мг внутрь 2–3 раза в день. При снижении функции почек перерасчет дозы: <ul style="list-style-type: none"> • СКФ > 50 мл/мин – 0,6 мг до 2 раз в день; • СКФ 35–50 мл/мин – до 0,6 мг в день; • СКФ 10–34 мл/мин – 0,6 мг раз в 2–3 дня; • СКФ < 10 мл/мин – избегать приема препарата 	Избегать применения у пациентов с печеночной и тяжелой почечной недостаточностью, в том числе у больных на гемодиализе; нежелательно сочетать с циклоспорином, макролидами, статинами. Наилучший эффект достигается при назначении в первые сутки

В подавляющем большинстве случаев врачу удается контролировать острый артрит и даже подагрический статус с помощью вышеуказанных препаратов. Примером использования новой группы препаратов может служить наше следующее наблюдение.

Больной 3., 56 лет, госпитализирован с жалобами на постоянные боли в левом лучезапястном суставе (ВАШ – 7 баллов), отечность сустава, периодически возникающие боли в тазобедренных, коленных, голеностопных, плечевых, локтевых суставах, мелких суставах кистей и стоп. Скованность наиболее выражена утром в течение 1,5 ч, но сохраняется в течение всего дня. Повышение температуры тела до 37,5–39,0°C с ознобами.

Считает себя больным с 1996 г., когда появились боли в I плюснефаланговом суставе левой стопы, его отечность и гиперемия. Обратился за помощью в районную больницу по месту жительства, где был выставлен диагноз «подагра», проводимую терапию не помнит, однако отмечает эффективность лечения и стойкую ремиссию

ОТВЕТЫ НА КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАЧИ

1. Менее 6 мг%, или 360 мкмоль/л.

2. Подагра с поражением коленных, локтевых, плюснефаланговых суставов. Подагрический статус. Гиперурикемия у больного умеренная, однако назначение аллопуринола приводит к снижению МК в крови и усиленной миграции ее из микрофокусов в суставах, что вызывает дальнейшее обострение заболевания. Рекомендуется назначение колхицина; с учетом полиартрита и длительности процесса – глюкокортикоидов. После стабилизации артрита – осторожное назначение аллопуринола (начиная с 50–100 мг/сут.) с постепенным титрованием дозы.

3. В. Патологический перелом на фоне подагры. Тофусы при подагре обычно развиваются в мягких тканях, реже в сухожилиях и еще реже в костной ткани. В сухожилиях обнаруживаются типичные для подагры изменения. Надколенник редко вовлекается в патологические процессы, чаще всего это хондробластомы, гигантоклеточные опухоли, остеомиелит, подагра. Надколенник могут поражать и злокачественные новообразования: плазмоцитомы, остеосаркома, лимфома, метастазы опухолей, однако опухоли практически всегда поражают один сустав, кроме того, ЩФ и простатический специфический антиген без изменений.

4. Развитие острого олигоартрита после травмы наиболее характерно для инфекционного артрита. В то же время поверхностный характер травмы у пациента с нарушенным обменом веществ (метаболический синдром? сахарный диабет?) предполагает возможное развитие подагрического артрита. Рекомендуется рентгенологическое исследование с последующей диагностической пункцией.

5. Учитывая никтурию, отеки, гипертензию, слабость, можно заподозрить хроническое заболевание почек, вероятно, с исходом в хроническую почечную недостаточность, есть признаки подагры. Так как гипертензия появилась ранее суставного синдрома, вероятно, у пациента вторичная подагра. Комбинация ингибиторов АПФ и НПВС неблагоприятно влияет на почечную гемодинамику, приводя к снижению СКФ, особенно у больных с предшествующим нарушением почечной функции; в данном случае это может привести к усилению гиперурикемии и снижению эффективности гипотензивных средств.

ЛИТЕРАТУРА

- Багдасарова И.В., Стоева Т.В., Желтовская Н.И.* Изучение клинико-лабораторных особенностей при дисметаболических нефропатиях у детей // Перинатология и педиатрия. – 2009. – №3. – С. 71–73.
- Балкаров И.М., Щербак А.В., Лебедева М.В., Фомин В.В.* Уратная нефропатия в семьях больных подагрой // Клиническая геронтология. – 2005. – №4. – С. 42–46.
- Барскова В.Г., Насонова В.А., Цапина Т.Н.* Эффективность и безопасность применения нимесила при подагрическом артрите // Клин. мед. – 2004. – Т. 82. – №12. – С. 49–54.
- Барскова В.Г., Якунина И.А.* Противовоспалительная терапия острого и хронического подагрического артрита // Consilium Medicum. – 2005. – №2. – С. 103–106.
- Барскова В.Г., Гильмутдинова Е.В.* Применение нимесулида при подагрическом артрите: эффективность, безопасность и приверженность больных к лечению // Справочник поликлинического врача. – 2007. – №7. – С. 40–45.
- Бобоходжаев М.Х., Шукурова С.М., Шифрина М.М.* Поражение печени при подагре // Тер. архив. – 1991. – №2. – С. 64–68.
- Бритов А.Н., Мухин Н.А., Елисеева Н.А. и др.* Изучение взаимосвязей уровней артериального давления и некоторых показателей пуринового и электролитного обмена на выборке из организованного населения // Тер. архив. – 1991. – №4. – С. 50–54.
- Гудцент Ф.* Подагра и ревматизм / Пер. с нем.; под ред. С.А.Бруштейна, М.П.Кончаловского, С.П.Федорова. – М.–Л., 1931. – 372 с.
- Елисеев М.С., Денисов И.С., Барскова В.Г.* Применение препарата Ремикейд у больных с хронической тофусной подагрой: теоретические предпосылки и оценка собственного опыта // Современная ревматология. – 2009. – №2. – С. 60–62.
- Йегер Л.* Клиническая иммунология и аллергология. Пер. с нем. – М.: Медицина, 1991. – Т. 1. – 480 с.
- Кинев К.* Подагра. Пер. с болг. – М.: Медицина, 1980. – 124 с.
- Кудаева Ф.М., Барскова В.Г., Гордеев А.В.* Современные представления о факторах, обуславливающих поражение почек при подагре // Тер. архив. – 2005. – №5. – С. 90–95.
- Кудаева Ф.М., Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонова В.А.* Сравнение скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов различных форм нимесулида и диклофенака натрия при подагрическом артрите // Тер. архив. – 2007. – №5. – С. 35–40.
- Лебедева М.В.* Аллопуринол: показания и тактика назначения // Клиническая нефрология. – 2009. – №1. – С. 77–79.
- Логинова Т.К., Шостак Н.А., Хоменко В.В.* Эволюция представлений о подагре. Подагра и метаболический синдром // Клиническая геронтология. – 2005. – №4. – С. 22–25.
- Максудова А.Н., Салихов И.Г., Мальцев С.В.* Исходы дисметаболических нефропатий: ретроспективное наблюдение // Клиническая нефрология. – 2011а. – №5. – С. 51–53.