

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ

А. С. Чернов ¹, В. С. Петрова ², Л. Н. Шилова ¹

¹ Кафедра госпитальной терапии,
ВПТ с курсом клинической ревматологии ФУВ ВолгГМУ,
² кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов
ВолгГМУ

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных органах и тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией в присутствии генетических и/или внешнесредовых факторов [1, 2, 18].

Традиционно считается, что отложение солей МУН – это явление характерное для лиц с высоким уровнем жизни, а потому чаще встречается в развитых странах. Не зря в средние века подагру считали заболеванием королей – высокий социально-экономический статус обуславливал преимущественно мясную диету, недоступную большей части населения.

В последнее время с ростом уровня жизни отмечается тенденция к уменьшению возраста, в котором дебютирует подагра. По-видимому, это обусловлено широкой распространенностью факторов риска у молодых людей, таких как ожирение, гиподинамия, сахарный диабет, артериальная гипертензия и увеличение числа вредных привычек, среди которых особое место занимает алкоголь [23].

Долгое время считалось, что подагра имеет выраженный половой диморфизм – мужчины чаще страдали от этого заболевания, что, по-видимому, было обусловлено протективной способностью эстрогенов у женщин. Действительно, в ряде исследований показано, что эстрогены оказывают выраженное урикозурическое действие, а после развития менопаузы этот эффект теряется [17, 19, 24]. В настоящее время клинический опыт специалистов разных стран показывает увеличение частоты встречаемости подагры у лиц женского пола [12]. Одной из возможных причин этого явления можно назвать более частый, в сравнении с мужчинами, прием диуретических препаратов [6].

Диагноз подагра устанавливается в соответствии с классификационными критериями Американской Ассоциации Ревматологов, которые были позже обновлены и дополнены Европейской антиревматической лигой.

Классификационные критерии острого артрита при подагре разработаны Американской Ассоциацией Ревматологов и одобрены ВОЗ для использования в практике [22].

Классификационные критерии острого подагрического артрита

А. Наличие характерных кристаллов моноурата натрия в суставной жидкости.

Б. Наличие тофусов, содержание кристаллов мочевой кислоты, в которых подтверждено химически или поляризационной микроскопией.

В. Наличие не менее чем 6 из 12 нижеперечисленных признаков:

- 1) более одной атаки острого артрита в анамнезе;
- 2) воспаление сустава достигает максимума в 1-й день болезни;
- 3) моноартрит;
- 4) гиперемия кожи над пораженным суставом;
- 5) припухание и боль в первом плюснефаланговом суставе;
- 6) одностороннее поражение первого плюснефалангового сустава;
- 7) одностороннее поражение суставов стопы;
- 8) подозрение на тофусы;
- 9) гиперурикемия;
- 10) асимметричный отек суставов;
- 11) субкортикальные кисты без эрозий (рентгенография);
- 12) отрицательные результаты при посеве синовиальной жидкости.

Для определенного диагноза подагры достаточно выявление кристаллов моноурата натрия в

синовиальной жидкости или тофусах (пункты А и Б рекомендаций); при невозможности указанных исследований диагноз должен быть обоснован

наличием совокупности клинических, лабораторных и инструментальных признаков (пункт В рекомендации) (табл. 1).

Таблица 1

Классификационные критерии подагры, утвержденные Американской коллегией ревматологов и Европейской антиревматической лигой (ACR/EULAR)^a

Критерий	Категория	Количество баллов
Клинический		
Различные сочетания вовлечения суставов или синовиальных сумок во время приступа (когда-либо)	Сустав(ы) или синовиальная(ые) сумка(и) за исключением голеностопного сустава, плюсневых суставов или первого плюснефалангового сустава (или их вовлечение исключительно как симптом полиартикулярной болезни)	0
	Голеностопный сустав или плюсневые суставы (как часть моно- или полиартикулярной болезни) без вовлечения первого плюснефалангового сустава	1
	Первый плюснефаланговый сустав (как часть моно- или полиартикулярной болезни)	2
Клинические симптомы во время приступа (когда-либо)	Эритема над пораженным суставом (на основании информации от пациента или определена врачом)	1
	Больной с трудом переносит прикосновение или сдавливание пораженного сустава	1
	Значительные трудности во время ходьбы или невозможность движений в пораженном суставе	1
Течение приступа (когда-либо); наличие ≥ 2 из 3 следующих признаков ^b : – период времени до развития максимальной интенсивности боли < 24 ч – ликвидация симптомов в течение ≤ 14 дней – отсутствие симптомов в межприступном периоде	1 типичный приступ	1
	Рецидивирующие типичные приступы	2
В клинической картине наблюдаются тофусы: подкожные узелки с наличием отделяемого или мелкообразные, часто с видимой поверхностной васкуляризацией, в типических местах: суставы, ушные раковины, bursa локтевого сустава, кончики пальцев, сухожилия (например, ахилловое)	Отсутствуют	0
	Присутствуют	4
Лабораторный		
Концентрация мочевой кислоты в сыворотке (мг/дл [мкмоль/л]) ^b	< 4 (240)	–4
	От 4 до < 6 (от 240 до < 360)	0
	От 6 до < 8 (от 360 до < 480)	2
	От 8 до < 10 (480 до < 600)	3
	≥ 10 (600)	4

Критерий	Категория	Количество баллов
Кристаллы моноурата натрия в суставной жидкости сустава или бурсы с наличием симптоматики (когда-либо) ^f	Отсутствуют	-2
	Обследования не было	0
	Присутствуют	Диагноз подтвержден ^l
Визуализирующий ^e		
Депозиты уратов в суставной жидкости сустава или бурсы с наличием симптоматики (когда-либо)	Симптом двойного контура при УЗИ ^e или депозиты уратов при ДЭКТ ^ж	4
Повреждение суставов, связанное с подагрой	При классической РГ кисти или стопы наличие ≥ 1 эрозии ³	4

Интерпретация: результат макс. составляет 23 баллов. Для постановки диагноза подагры достаточно получить 8 баллов. Если в суставной жидкости кристаллы моноурата натрия не определяются, следует вычесть 2 балла, если концентрация мочевой кислоты в сыворотке составляет <4 мг/дл (240 мкмоль/л) необходимо вычесть 4 балла. Этим подчеркивается значимость вышеуказанных признаков в снижении вероятности заболевания. Калькулятор доступен в интернете (<http://goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz>, а также на страницах EULAR и ACR).

^a Классификация применяется исключительно для больных с ≥ 1 эпизодом (приступом) отека, боли или повышенной чувствительности периферического сустава или синовиальной сумки (критерий включения). Для постановки диагноза подагры достаточно получить 8 баллов или выявить кристаллы моноурата натрия в суставе или синовиальной сумке (т. е. в суставной жидкости) с наличием симптоматики или в тофусе (достаточный критерий).

^b Независимо от противовоспалительной терапии.

^c Измеряемая уриказным методом, лучше всего в период, когда пациент не получал уратснижающую терапию, а также по истечении >4 нед. от начала приступа (т. е. в межприступный период); если это возможно, следует повторить измерение с соблюдением вышеуказанных условий. При оценке баллов следует принимать во внимание максимальное значение параметра, независимо от времени его определения.

^d Должны оцениваться подготовленным специалистом.

^e Определение наличия кристаллов моноурата натрия в суставе или синовиальной сумке (т. е. в суставной жидкости) с наличием симптоматики или в тофусе подтверждает диагноз (достаточный критерий), в таком случае нет необходимости оценивать другие критерии.

^f Если визуализирующие исследования недоступны – ставится 0 баллов.

^g Гиперэхогенное нерегулярное усиление над поверхностью гиалинового хряща независимо от угла падения ультразвукового пучка (ложноположительный симптом двойного контура может появиться над поверхностью хряща, но должен исчезнуть после изменения угла расположения датчика).

^ж Наличие в суставе или околоуставных тканях, кодированных цветом уратов; изображения должны быть получены со сканера ДЭКТ при напряжении 80 кВ и 140 кВ и анализироваться с помощью специально разработанной для подагры программы и алгоритма (2-materialdecomposition), который идентифицирует ураты на основании цветового кодирования. Положительный результат определяют, как наличие урата (кодированного цветом) в области сустава или околоуставных тканей (к депозитам уратов не зачитываются изменения: в области ногтевого ложа, размером менее миллиметра, в коже, вызванные движением, увеличением жесткости излучения или сосудистыми артефактами).

³ Дефект кортикального шара со склеротизацией каймы и нависающим над ним краем кости (за исключением дистальных межфаланговых суставов и картины «крыла чайки», поскольку такие изменения могут присутствовать при остеоартрозе/остеоартрите).

ДЭКТ – двухэнергетическая компьютерная томография

В настоящее время можно отметить увеличение частоты дебютирования острого подагрического артрита с голеностопных, коленных и лучезапястных суставов, хотя ранее традиционно считалось, что эти суставы могут вовлекаться в патологический процесс исключительно как симптом полиартикулярной болезни. Также имеет место проявления подагры в виде симметричного поражения первых плюсне-фаланговых суставов, тогда как при классическом варианте этого заболевания имеет место моноартрит.

Классическая схема лечения подагры состоит из двух ключевых элементов – купирование приступа острого подагрического артрита и назначение уратоснижающей терапии.

Согласно последним обновленным клиническим рекомендациям EULAR от 2016 г., начало лечения острого подагрического артрита должно начинаться как можно раньше, что обусловлено большей эффективностью малых доз лекарственных препаратов и, соответственно, меньшим количеством побочных эффектов от предложенной терапии [15]. В настоящее время существует три варианта терапии первой линии – использование колхицина в нагрузочной дозе 1 мг с последующим приемом через 1 ч 0,5 мг в первый день, НПВП (с ингибиторами протонной помпы, если необходимо или другими гастропротекторными препаратами), ГК внутрь (в дозе, эквивалентной 30–35 мг/сут. преднизолона, в течение 3–5 дней) или аспирация содержимого сустава с последующим введением ГК. На основании ряда клинических исследований можно сделать вывод, что любой из предложенных вариантов лечения может быть эффективен в равной степени и не имеет преимуществ по сравнению с другими. Так, в частности, преднизолон, несмотря на свою эффективность, не обладает большим анальгетическим эффектом по сравнению с напроксеном и индометацином [9, 20, 25]. При наличии противопоказаний к назначению предложенных препаратов, а также у пациентов с частыми приступами острого подагрического артрита следует рассмотреть возможность назначения ингибиторов ИЛ-1. В Российской Федерации зарегистрирован препарат канакиумаб, ингибитор ИЛ-1 β , который в ряде клинических испытаний показал свою высокую эффективность для купирования приступов острого артрита, а также

в связи с длительным периодом полувыведения, профилактирует новые приступы во время подбора уратоснижающей терапии [3, 5, 8].

Вторым этапом лечения подагры является назначение препаратов, снижающих уровень мочевой кислоты. В многочисленных клинических исследованиях доказана необходимость поддержания уровня мочевой кислоты в пределах 360 мкмоль/л, что достоверно снижает частоту возникновения новых приступов. Поддержание длительной нормоурикемии снижает риск развития сердечно-сосудистых катастроф и в целом улучшает качество жизни пациентов [4, 11, 13, 14, 16]. В новых клинических рекомендациях представлены данные о необходимости поддержания более низкого целевого уровня мочевой кислоты (<300 мкмоль/л) у пациентов с тяжелой тофусной подагрой. Контроль уровня мочевой кислоты в предложенном диапазоне приводит к постепенному рассасыванию тофусов [11, 21]. В настоящий момент на Российском рынке представлены два основных препарата, ингибирующие образование мочевой кислоты – аллопуринол и фебуксостат. Последний представлен в виде ТМ Аденирик и Азурик. С приходом в клиническую практику фебуксостата количество больных, получающих уратоснижающую терапию, заметно возросло, что обусловлено его лучшей переносимостью по сравнению с аллопуринолом, а также возможностью его назначения у пациентов с ХБП. Несмотря на это, аллопуринол не теряет своих лидирующих позиций. Назначение его у ряда больных в дозе 400–600 мг/сут. ведет к уверенному контролю над уровнем мочевой кислоты в плазме, уменьшает частоту возникновения обострений и профилактирует развитие грозных сердечно-сосудистых осложнений [7].

Не последнее место в терапии подагры занимает соблюдение больными определенной диеты с пониженным содержанием белка. Помимо этого, употребление в пищу вишни, имбиря, куркумы и лимона также может снижать уровень мочевой кислоты, так как эти продукты обладают выраженным урикозурическим действием.

В заключении хотелось бы привести несколько случаев из собственной клинической практики.

Больная А, 26 лет, поступила в приемный покой с жалобами на боль в правой кисти, больше в области лучезапястного сустава, на ее выраженный отек и гиперемию. Заболела остро, накануне была в бане, где употребляла в пищу пиво и раков. Осмотрена хирургом, выполнена пункция сустава для исключения септического артрита. В синодальной жидкости признаков инфекции не обнаружено. Больная госпитализирована в ревматологическое отделение для дообследования и лечения. В анализах обращал на себя внимание уровень креатинина 117 мкмоль/л, уровень мочевой кислоты 500 мкмоль/л, при УЗИ почек были выявлены конкременты. Осмотрена гинекологом, был взят материал на инфекции передаваемые половым путем, получен отрицательный результат. Выполнено УЗИ кисти выявлен двойной контур над гиалиновым хрящем. В связи с отсутствием технической возможности выполнения поляризационной микроскопии, на основании клинических данных, был установлен диагноз подагры и назначено лечение в следующем объеме: НПВП, преднизолон 30 мг перорально до купирования приступа (на основании рекомендаций Института Ревматологии). Через три дня артрит был купирован. Больная была выписана с рекомендациями о приеме алопуринола в дозе 200–400 мг.

Больной К, 35 лет, поступил с жалобами на боль, отек и выраженную гиперемию в суставах

правой стопы и в I пальце левой стопы. В анамнезе есть указание на наличие подобных болей в прошлом, но только на левой стопе. В результатах анализов обращает на себя высокий уровень мочевой кислоты – 650 мкмоль/л, креатинин в пределах нормы. По УЗИ двойной контур над первым плюсне-фаланговым суставом. Больному выставлен диагноз подагра и назначено лечение – НПВП, преднизолон 90 мг в/в кап. 1 раз в сутки (на основании рекомендаций Института Ревматологии). В течение 3 дней приступ был купирован. Больному был рекомендован прием аллопуринола по схеме до достижения целевого значения мочевой кислоты.

Таким образом, основываясь на собственном клиническом опыте, можно сделать выводы, что в современном мире отмечается общая тенденция к уменьшению среднего возраста дебютирования подагры, увеличение числа женщин среди больных, а также нетипичные проявления заболевания в виде симметричного поражения суставов стоп и начало болезни не с первого плюсне-фалангового сустава. Подагра является тяжелым заболеванием, заметно снижающим уровень жизни пациентов, увеличивающее риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. В связи с этим ее своевременное и грамотное лечение является важным навыком в практике не только ревматолога, но и терапевта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барскова, В. Г. Диагностика подагрического артрита / В. Г. Барскова // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 19 (10). – С. 10–12.
2. Диагностика подагры / В. Г. Барскова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 112 (5). – С. 132–135.
3. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина-1 β канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола / М. С. Елисеев [и др.] // Современная ревматология. – 2015. – № 9 (2). – С. 16–22.
4. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования / М. С. Елисеев [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – № 89 (5). – С. 10–19.
5. Опыт применения ингибитора интерлейкина-1 α канакинумаба у больного с хронической тофусной подагрой / М. С. Елисеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 52 (1). – С. 99–101.
6. Факторы риска подагры: половые различия [Электронный ресурс] / М. С. Елисеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 6. – Режим доступа : <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-178-182>
7. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout / M. K. Reinders [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2009. – Vol. 68. – P. 892–897.

8. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study / N. Schlesinger [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol. 70 (7). – P. 1264–1271.
9. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute gout-like arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial / C. Y. Man [et al.] // *Ann Emerg Med.* – 2007. – Vol. 49. – P. 670–677.
10. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout / F. Perez-Ruiz [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 47. – P. 356–360.
11. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial / Schumacher H. R. Jr, [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 59. – P. 1540–1548.
12. Epidemiology of gout: is the incidence rising / E. Arromdee [et al.] // *J Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29. – P. 2403–2406.
13. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study / Schumacher H. R. Jr. [et al.] // *Rheumatology.* – 2009. – Vol. 48. – P. 188–194.
14. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout / M. A. Becker [et al.] // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 2450–2461.
15. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study / R. A. Terkeltaub [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62. – P. 1060–1068.
16. Improved health-related quality of life and physical function in patients with refractory chronic gout following treatment with pegloticase: evidence from phase III randomized controlled trials / V. Strand [et al.] // *J Rheumatol.* – 2012. – Vol. 39. – P. 1450–1457.
17. Lally, E. V. The clinical spectrum of gouty arthritis in women / E. V. Lally, G. Ho, S. R. Kaplan // *Arch Intern Med.* – 1986. – Vol. 146 (11). – P. 2221–2225.
18. Luk, A. Epidemiology of Hyperuricemia and Gout / A. Luk, P. Simkin // *Am J Manag Care.* – 2005. – Vol. 11 (15 Sup.). – P. 435–442.
19. Nicholls, A. Effect of estrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid / A. Nicholls, M. L. Snaith, J. T. Scott // *BMJ.* – 1973. – Vol. 1. – P. 449–51.
20. Oral prednisolone in the treatment of acute gout: a pragmatic, multicenter, double-blind, randomized trial / T. H. Rainer [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2016. – Vol. 164. – P. 464–471.
21. Perez-Ruiz, F. Lowering serum uric acid levels: what is the optimal target for improving clinical outcomes in gout? / F. Perez-Ruiz, F. Liote // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 57. – P. 1324–1328.
22. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout / S. L. Wallace [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1977. – Vol. (20). – P. 895–900.
23. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey / H. K. Choi [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 57 (1). – P. 109–115.
24. Reduction of serum uric acid by hormone replacement therapy in postmenopausal women with hyperuricaemia / H. Sumino [et al.] // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354. – P. 650.
25. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomized equivalence trial / H. J. Janssens [et al.] // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371. – P. 1854–1860.