

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1-я КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Э. А. МИХНЕВИЧ

ПОДАГРА

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2014

УДК 616-002.78 (075.8)
ББК 54.15 я73
М69

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 24.09.2013 г., протокол № 1

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. Белорусской медицинской академии последипломного образования Э. В. Руденко; канд. мед. наук, доц. Белорусского государственного медицинского университета К. А. Чиж

Михневич, Э. А.
М69 Подагра : учеб.-метод. пособие / Э. А. Михневич. – Минск : БГМУ, 2014. – 28 с.
ISBN 978-985-567-087-3.

Содержит современные сведения по эпидемиологии, этиологии, патогенезу, классификации, клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и лечению подагры.

Предназначено для студентов 4–5-го курсов педиатрического и 5–6-го курсов лечебного факультетов, врачей-интернов, клинических ординаторов.

УДК 616-002.78 (075.8)
ББК 54.15 я73

Учебное издание

Михневич Элеонора Анатольевна

ПОДАГРА

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. Э. Макаревич
Редактор О. В. Лавникович
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 25.09.13. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,39. Тираж 99 экз. Заказ 591.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-567-087-3

© Михневич Э. А., 2014
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2014

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Актуальность изучаемой темы обусловлена повсеместным ростом заболеваемости подагрой. В нашей республике она занимает второе место после остеоартроза по частоте встречаемости среди ревматологической патологии. При этом с подагрой все чаще сталкиваются не только терапевты и ревматологи, но и врачи других специальностей: кардиологи, нефрологи, эндокринологи, хирурги и ортопеды.

В настоящее время накопилось большое количество данных о современной эпидемиологии подагры. Совсем недавно были сделаны важные открытия в определении патогенеза подагры, уточнены некоторые из ее факторов риска, расшифрованы молекулярные механизмы почечного транспорта уратов и механизмы кристалл-индуцированного воспаления в суставах. Подагра стала чаще протекать атипично, наблюдается больше случаев затяжного и хронического течения заболевания, олиго- и полиартикулярного поражения суставов, в связи с чем затрудняется ее своевременная диагностика.

Еще одну важную проблему представляет коморбидность при подагре. Изучается связь между ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, сахарным диабетом с одной стороны и подагрой — с другой.

Рост числа пациентов с подагрой во всем мире обусловил поиск новых подходов к ее лечению. В 2012 году Американской коллегией ревматологов предложены новые рекомендации по лечению подагры с позиций доказательной медицины. Более четко определены показания к назначению противовоспалительных препаратов для купирования острого подагрического артрита в зависимости от его тяжести течения. По-прежнему много вопросов остается при назначении гипоурикемической терапии. Выделено понятие активности подагры, предложены новые показания к гипоурикемической терапии и новые целевые уровни мочевой кислоты в крови при назначении гипоурикемических препаратов, четко определены ориентиры при выборе лечения.

Все чаще встречается рефрактерность к стандартной терапии как при купировании острых подагрических артритов, так и при проведении гипоурикемической терапии. Определенные сложности представляют пациенты-подагрики старших возрастных групп, зачастую имеющие несколько сопутствующих заболеваний и принимающие соответствующие медикаменты, что значительно затрудняет лечение подагры.

Цель занятия: обсудить вопросы этиологии и патогенеза подагры, классические и атипичные клинические проявления болезни, провести дифференциальную диагностику подагрического артрита с другими заболеваниями, рассмотреть основные аспекты лечения и разные подходы к назначению противовоспалительной и гипоурикемической терапии на примере пациентов.

Задачи занятия:

1. Узнать:

- этиологию и патогенез подагры;
- клинические проявления заболевания;
- методы диагностики;
- основные направления в лечении.

2. Разобраться в вопросах диагностики и дифференциальной диагностики подагрического артрита.

3. Научиться правильно интерпретировать полученные данные клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования для формирования рационального терапевтического подхода.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы необходимо повторить обмен мочевой кислоты в организме человека, методы диагностики, методы верификации диагноза, виды противовоспалительной терапии.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Обмен мочевой кислоты в организме человека.
2. Пуриновые основания в продуктах питания.
3. Определение функционального состояния почек и причин его нарушения.
4. Рентгенография и ультрасонография суставов и околосуставных тканей.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Определение подагры. Эпидемиология подагры.
2. Этиология и патогенез подагры. Факторы риска подагры. Факторы, способствующие гиперурикемии.
3. Классификация подагры.
4. Клиника острого подагрического артрита. Факторы, провоцирующие приступ подагры. Оценка тяжести острого подагрического артрита.
5. Определение интермиттирующей и хронической подагры. Оценка степени тяжести интермиттирующей и хронической подагры.
6. Затяжная и рефрактерная подагра.
7. Подагрические висцеропатии. Поражение почек при подагре.
8. Лабораторные изменения при подагре.
9. Инструментальные методы исследования при подагре. Анализ синовиальной жидкости.
10. Диагностика подагры. Понятие активности подагры.
11. Дифференциальная диагностика подагрического артрита.
12. Основные направления в лечении подагры. Образ жизни, диета.
13. Купирование острого подагрического приступа.

14. Гипоурикемическая терапия. Цели и задачи. Показания. Группы лекарственных средств.

15. Принципы назначения аллопуринола.

16. Профилактика острого приступа подагры.

УРАТНЫЙ ГОМЕОСТАЗ

У человека ураты — это конечный продукт метаболизма пуринов. У животных, в отличие от людей, пурины подвергаются трансформации с помощью фермента уриказы, который у человека отсутствует. Биосинтез уратов катализируется ксантиноксидазой или ее изоформой ксантиндегидрогеназой. У человека ксантиноксидаза найдена в большом количестве в печени и в малой степени в слизистой тонкого кишечника и мышцах. Учитывая это распределение, синтез уратов у человека можно считать преимущественно печеночным процессом. В почках ураты, прошедшие через клубочковый фильтр, реабсорбируются в почечных канальцах, а в ряде случаев секретируются в их просвет. Около $\frac{2}{3}$ ежедневно образуемых уратов выводятся почками, а $\frac{1}{3}$ — экскретируется кишечником.

Как видно из рис. 1, количество уратов в организме зависит от их поступления с пищей, синтеза и уровня экскреции.

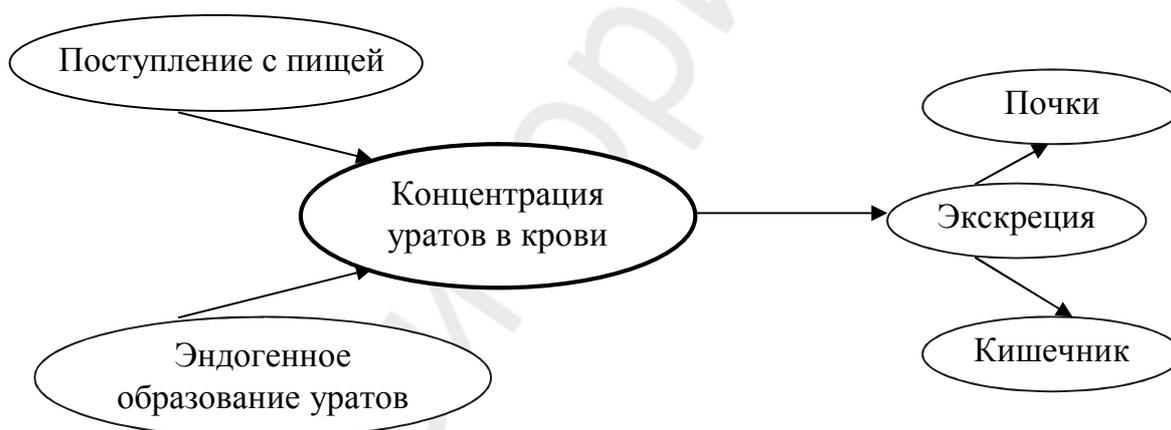


Рис. 1. Уратный гомеостаз у человека

Гиперурикемия (ГУЕ) возникает либо в результате гиперпродукции уратов из пуринов (10 %), либо вследствие сниженной экскреции уратов почками (90 %). Но чаще всего имеется комбинация этих факторов. Предшественники пуринов являются либо экзогенными, когда их источник — пища, либо эндогенными, появляющимися при синтезе и клеточном метаболизме. Ежедневно около $\frac{1}{3}$ всех пуринов мы потребляем с пищей, а $\frac{2}{3}$ имеют эндогенное происхождение.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ

Подагра представляет собой системное заболевание, клинически проявляющееся рецидивирующими острыми артритами или хроническим артритом, тофусами различной локализации, что обусловлено отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях у лиц с ГУЕ.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Подагра представляет собой наиболее частую форму воспалительных заболеваний суставов у мужчин среднего возраста. За последние десятилетия во многих странах мира, в том числе и в Беларуси, отмечается рост заболеваемости подагрой. В настоящее время подагра встречается в 2 раза чаще, чем 20 лет назад. В нашей стране данное заболевание по частоте встречаемости среди ревматических заболеваний вышло на второе место после остеоартроза. В США 3,9 % населения страдают подагрой, что составляет приблизительно 8,3 млн человек. В целом подагрой болеют от 1 до 3 % населения западных стран, в некоторых регионах этот показатель значительно выше, например, 6,4 % у некоторых народов Новой Зеландии. Связано это с неуклонным ростом коморбидных состояний, таких как артериальная гипертензия (АГ), ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа и хроническая болезнь почек (ХБП), влияющих на ГУЕ. Другими факторами, влияющими на распространение подагры, являются некоторые пищевые привычки, а также широкое применение тиазидовых и петлевых диуретиков при кардиоваскулярной патологии.

Подагра считается мужской болезнью: соотношение заболеваемости мужчин и женщин составляет 7–9 : 1. В то же время в возрасте старше 50 лет подагра развивается примерно с одинаковой частотой и у мужчин, и у женщин. Эти изменения связаны с процессом старения населения, с частым применением диуретиков при лечении АГ, с распространенностью ожирения, сахарного диабета и метаболического синдрома.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Стойкая ГУЕ — облигатный фактор риска развития подагры. Хотя данное заболевание и ассоциируется с ГУЕ, уровень мочевой кислоты (МК) в крови сам по себе не влияет на проявления подагры. Приступ заболевания вызывают именно резкие колебания уровня МК. Множество людей имеют ГУЕ без подагры, и в том случае, если высокий уровень МК в крови сохраняется, у 90 % людей за 30 последующих лет развивается подагра. ГУЕ определяется у 90 % пациентов с подагрой и у лиц, регулярно принимающих диуретики и низкие дозы аспирина.

Факторы, повышающие уровень уратов в крови, следующие:

1. Употребление красного мяса, рыбы, алкоголя (пиво и крепкие напитки), фруктозы.
2. Ожирение и прибавка в весе.
3. Прием медикаментов:
 - диуретиков;
 - низких доз салицилатов;
 - пиразинамида;
 - этамбутола;
 - бета-блокаторов;
 - цитотоксических препаратов (циклоsporин);
 - никотината.
4. Отравление свинцом.
5. Усиление пуринового метаболизма:
 - миело- и лимфопролиферативные болезни;
 - хроническая гемолитическая анемия;
 - гемоглобинопатии;
 - вторичная полицитемия;
 - талассемия;
 - псориаз.
6. Повышение синтеза пуринов:
 - дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
 - синдром Lesch-Nyhan.
7. Снижение почечной экскреции.

Первичная подагра связана с гипоекскрецией или гиперпродукцией МК. Вторичная подагра возникает в связи с миелопролиферативными заболеваниями, приемом различных лекарственных средств, вызывающих ГУЕ, при нарушении функции почек, свинцовой интоксикации, некоторых гиперпролиферативных болезнях кожи, а также генетически обусловленных энзимных дефектах (например, дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы).

Подагра может рассматриваться как нарушение метаболизма, при котором ураты аккумулируются в крови и тканях организма. При перенасыщении тканей уратами происходит их преципитация с образованием иглообразных кристаллов. Кристаллы уратов мало растворимы в кислой среде, поэтому любые состояния, предрасполагающие к ацидозу, ускоряют преципитацию уратов. В обычном состоянии кристаллы МУН покрыты аполиппротеинами В и Е, что ингибирует связывание уратов с клетками-рецепторами. Атака подагры может быть спровоцирована либо освобождением «раздетых» от липопротеинов кристаллов МУН, либо преципитацией кристаллов.

Предполагается, что кристаллы МУН взаимодействуют с внутриклеточными и поверхностными рецепторами дендритных клеток и макрофагов, что служит сигналом опасности для врожденной иммунной системы. Активация рецепторов (Toll-подобные рецепторы, NALP3-инфлам-масомы и триггерные рецепторы миелоидных клеток) приводит к синтезу интерлейкина-1 (ИЛ-1) бета, который в свою очередь инициирует каскад широкого спектра провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6 и ИЛ-8, нейтрофильные хемокиновые факторы и фактор некроза опухоли альфа, индуцирующие развитие артрита. Характерной особенностью подагрического артрита является его самолимитирующий характер. Разрешение острой атаки подагры обусловлено многими механизмами, включая повторное связывание кристаллов МУН с апополипротеинами В и Е. Кроме этого, процесс завершения артрита связан с противовоспалительными цитокинами ИЛ-10, ИЛ-1RA и трансформирующим фактором роста (TGF) бета. С учетом механизмов возникновения подагры относят к заболеваниям, ассоциированным с ИЛ-1.

КЛАССИФИКАЦИЯ

По патогенезу подагра делится на следующие формы:

- 1) первичную;
- 2) вторичную:
 - почечную;
 - лекарственную;
 - свинцовую.

Также различают следующие стадии подагры:

- 1) асимптоматическую гиперурикемию;
- 2) острый подагрический артрит;
- 3) интермиттирующую подагру;
- 4) хроническую тофусную подагру.

Отдельно выделяют затяжную и рефрактерную подагру.

КЛИНИКА

Подагра как заболевание проявляется целым спектром клинических и патологических признаков, связанных с накоплением избытка МК. Отложение кристаллов МУН в суставах и околосуставных тканях приводит к возникновению острых приступов артрита, так называемых подагрических атак. Они рассматриваются как важный показатель снижения качества жизни и трудовой активности пациентов. Классически заболевание, как правило, начинается с эпизода острого артрита, но может проявляться и хроническим артритом с поражением одного или более суставов.

К **провоцирующим факторам** развития подагрического приступа относятся травмы, погрешности в диете (как переедание, особенно мясных продуктов, так и голодание, употребление алкоголя), инфекции, хирургические вмешательства, обезвоживание при диарее, рвоте, посещении сауны.

Острый подагрический артрит характеризуется:

- внезапным началом и быстрым нарастанием болей;
- развитием приступа в ночное время или в ранние утренние часы;
- интенсивностью болей;
- поражением чаще одного сустава, и более чем в 50 % случаев это первый плюснефаланговый сустав (рис. 2), но могут вовлекаться локтевые, коленные и другие суставы стопы, а также суставы кистей;
- выраженностью локальных признаков воспаления в суставе: гиперемией кожи, припухлостью, резким нарушением функции пораженного сустава;
- общими признаками воспаления: повышенной температурой, слабостью, ознобом;
- наличием провоцирующих факторов;
- длительностью приступа не более 7–10 дней;
- эффективностью противовоспалительной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и колхицином в первые сутки;
- полным спонтанным выздоровлением и отсутствием симптомов между приступами;
- возникновением чаще у мужчин среднего возраста с избыточным весом, любителей спиртного и мясных продуктов.



Рис. 2. Острый подагрический артрит первого плюснефалангового сустава

Тяжесть острого подагрического артрита зависит от интенсивности болей, длительности и распространенности артрита.

Степень тяжести острого подагрического артрита основана на определении уровня *боли* по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–10):

- слабая — ≤ 4 ;
- умеренная — 5–6;
- сильная — ≥ 7 .

По *длительности* с момента начала острый подагрический артрит может быть:

- ранним — < 12 часов от начала;
- своевременно установленным — 12–36 часов от начала;
- поздним — > 36 часов от начала.

Такое деление приступа подагры по времени определяется тем, чем позднее начато лечение, тем сложнее ее купировать.

Распространенность острого подагрического артрита определяется по количеству опухших суставов:

- 1 или несколько мелких суставов;
- 1 или 2 больших сустава (голеностопные, коленные, лучезапястные, локтевые, тазобедренные, плечевые);
- 4 и более суставов, или 3 крупных сустава, или артриты с вовлечением более одного региона (полиартикулярная подагра). Регионы: передняя стопа (плюснефаланговые суставы), средняя стопа (тарзальные суставы), задняя стопа/лодыжки, пальцы кистей, коленный, тазобедренный, лучезапястный, локтевой, плечевой и другие суставы.

Оценка тяжести атаки подагры позволяет выбрать наиболее адекватное лечение.

Тофусы, или тканевые депозиты МУН, различной локализации являются либо при осмотре, либо при инструментальных методах исследования. Образование тофусов — характерный признак болезни, наблюдаемый практически во всех органах и тканях. Излюбленными органами-мишенями являются структурные элементы сустава, прежде всего хрящ и субхондральная кость, а также почки и кожа. Подкожные и внутрикожные тофусы локализуются над областью пальцев кистей и стоп, коленных суставах, на локтях и ушных раковинах. Тофусы могут образовываться и внутрикостно. На коже над ними часто наблюдаются изъязвления со спонтанно выделенным содержимым в виде пастообразной белой массы, состоящей из кристаллов МУН.

Тофусы называются нестабильными, когда отмечается высокий риск их инфицирования, быстрый рост, склонность к дренированию. Стабильные тофусы не обладают этими свойствами. Скорость формирования тофусов весьма переменчива: как через 2 месяца, так и через 25 лет от начала заболевания. Это зависит от уровня ГУЕ и скорости кристаллообразования.

Так как ураты могут откладываться в любых органах и тканях, описаны подагрические гепатопатия, гастропатия с отложением МУН в подслизистом слое желудка, отложение МУН на структурах клапанов сердца. Наиболее частой висцеропатией при подагре является поражение почек.

Почечные проявления подагры включают:

- острую мочекислую нефропатию;
- уратный нефролитиаз;
- хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит.

Острая мочекислая нефропатия дебютирует после воздействия провоцирующих факторов (прием алкоголя, употребление большого количества мясной пищи, посещение сауны и т. д.). Также она может встречаться в онкологии при массивном распаде ткани опухоли, в том числе после химио- и радиотерапии. Моча приобретает бурый цвет, обусловленный высокой концентрацией уратов. Развивается олигурия и анурия. Первые эпизоды острой мочекислотной нефропатии обратимы. При дальнейшем снижении функции почек повышаются уровни креатинина и калия в крови, снижается клиренс креатинина. Характерно увеличение АД, может развиваться острая левожелудочковая недостаточность с признаками отека легких.

Уратный нефролитиаз клинически не отличается от других вариантов данного поражения почек (оксалатного, кальциевого). В моче обнаруживаются ураты, при увеличении их концентрации моча становится мутной и бурой. Уратные камни в почках могут длительно протекать бессимптомно или проявляться эпизодами почечной колики. Уратный нефролитиаз может сочетаться с другими формами подагрической нефропатии: чаще с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом, реже с хроническим пиелонефритом.

Хронический подагрический тубулоинтерстициальный нефрит нередко длительное время остается нераспознанным в связи с малой специфичностью симптомов и диагностируется уже при стойком нарушении функции почек. Его развитие может предшествовать первой атаке суставной подагры. Клинически наблюдается умеренная АГ в начальный период. В моче определяются ураты, единичные эритроциты. Может отмечаться незначительная протеинурия. Пул белков в моче представлен преимущественно канальцевыми протеинами, например β_2 -микроглобулином. В моче обнаруживают снижение активности канальцевого фермента N-ацетил-b-D-глюкозаминидазы. Тубулоинтерстициальный нефрит при подагре — самый частый вариант уратного поражения почек, приводящий к хронической почечной недостаточности.

Лабораторным признаком подагры является ГУЕ, предлагаемая экспертами Американской коллегии ревматологов как уровень МК в плазме крови выше 6,8 или 7 мг/дл (0,420 ммоль/л).

Интермиттирующая подагра, или рецидивирующий подагрический артрит. С течением времени атаки подагры учащаются до двух, трех и более в год, сокращается продолжительность бессимптомного периода и удлиняются сами приступы, при последующих атаках вовлекаются новые суставы, приступы приобретают олиго- и полиартикулярный характер. В межприступный период, как правило, отсутствуют признаки поражения суставов.

Для оценки тяжести интермиттирующей подагры уточняется наличие тофусов и количество атак подагры в год (не часто — ≤ 1 атаки в год, часто — 2–6 атак, очень часто — > 7 атак).

Хроническая тофусная подагра, или хронический подагрический тофусный артрит, диагностируется при развитии стойкого поражения суставов в виде олиго- или полиартрита, на фоне которого возникают вспышки классического подагрического артрита. За хронический артрит принимают воспалительные изменения в суставах длительностью более 3 месяцев. Причиной формирования хронической тофусной подагры считается неконтролируемая ГУЕ в результате своевременно неустановленного диагноза, неадекватного лечения, непереносимости медикаментов и слабой приверженности пациентов к лечению.

О хроническом подагрическом тофусном артрите свидетельствует наличие суставных тофусов, в том числе нестабильных, отсутствие бессимптомного периода. Поражение суставов чаще носит полиартикулярный характер.

Для оценки степени тяжести хронической тофусной подагры уточняется наличие хронического артрита/синовита, количество пораженных суставов и стабильность суставных тофусов. Выделяют 3 степени тяжести:

- низкую, для которой характерно поражение 1 сустава и стабильное течение;
- умеренную, при которой поражается 2–4 сустава и отмечается стабильное течение;
- тяжелую, характеризующуюся поражением > 4 суставов или наличием ≥ 1 нестабильного, осложненного, тяжелого суставного тофуса.

Затяжная подагра — это острый приступ подагры, продолжающийся более 3 недель.

Рефрактерная подагра встречается все чаще и определяется как подагра, не купирующаяся стандартной противовоспалительной терапией. Считается, что она может быть связана с несоблюдением диеты, употреблением алкоголя, наличием сердечно-сосудистой патологии, приемом диуретиков и некоторых других лекарств. Рефрактерная подагра характеризуется непереносимостью гипоурикемической терапии (ГУТ) или ее неадекватностью, что в итоге приводит к неконтролируемой ГУЕ.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования. В общем анализе крови выявляется лейкоцитоз, увеличение СОЭ. В биохимическом анализе крови повышается уровень С-реактивного протеина, отражающего степень воспалительной реакции, а также ГУЕ.

Может наблюдаться дислипидемия (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия), при нарушении функции почек — снижение клиренса креатинина, при поражениях печени — изменение уровня печеночных ферментов. Пациент с подозрением на подагру обязательно должен быть обследован на нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет. Общий анализ мочи зависит от характера поражения почек и мочевыводящих путей и стадии ХБП. В нем чаще всего определяется минимальная протеинурия, уратурия, микрогематурия, при присоединении инфекции — лейкоцитурия.

Важным моментом является определение функции почек не только по уровню креатинина крови, но и по клиренсу креатинина или скорости клубочковой фильтрации. Уточняется также и суточная экскреция почками МК, что определяет механизм ГУЕ и выбор лечебной тактики.

Инструментальные исследования. Рентгенография суставов помогает выявить несколько характерных для подагры признаков. Симптом пробойника — это рентгеннегативный участок костной ткани, соответствующий внутрикостному тофусу. Данный признак типичный, но относительно поздний. Кроме симптома пробойника выделяют также наличие эрозий (при проникновении околосуставного тофуса в кость), на начальных этапах — симптом вздутия костного края.

Ультрасонография суставов и околосуставных тканей также позволяет выявлять как признаки воспаления в суставах, так и тофусы в окружающих сустав тканях. Этот метод также незаменим при оценке состояния почек у пациента с подагрой, выявлении подагрической почки и уролитиаза.

Золотым стандартом обследования пациентов с подагрой считается двойная энергетическая компьютерная томография суставов, которая в цветном изображении позволяет видеть любые тофусы, не определяемые при других инструментальных методах.

Артроцентез. Достоверный диагноз подагры выставляется только при наличии кристаллов МУН в синовиальной жидкости или в содержимом тофуса, в остальных случаях выставляется вероятный диагноз подагры. При наличии любого артрита проводится пункция сустава, во-первых, с лечебной целью для эвакуации воспалительного содержимого, а во-вторых, с диагностической целью. Когда диагноз установлен, артроцентез необходим для оценки степени воспалительного процесса, что определяет терапевтическую тактику. При обычной световой или поляризационной микроскопии кристаллы МУН имеют иглообразную форму (рис. 3). Кроме кристаллов, в синовиальной жидкости при окраске по Граму определяют уровень цитоза и

преобладание тех или иных клеток. В норме цитоз не превышает 500 клеток в 1 мм^3 и 90 % лимфоцитов. При остром приступе подагры цитоз может быть сравним с бактериальным артритом и достигать 20 000 клеток в 1 мм^3 . При изучении клеточного состава преобладают нейтрофилы с уровнем выше 90 %.



Рис. 3. Кристаллы МУН игольчатой формы

Использование классификационных критериев острого подагрического артрита. К данным критериям, предложенным Американской коллегией ревматологов в 1977 году, относятся следующие:

А. Обнаружение характерных кристаллов МУН в синовиальной жидкости.

Б. Наличие тофусов, содержание кристаллов МУН в которых подтверждено химическим анализом или поляризационной микроскопией.

В. Наличие 6 из перечисленных ниже признаков:

1. Более одной атаки острого артрита в анамнезе.
2. Максимальное воспаление сустава в первый день заболевания.
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. ГУЕ.
10. Асимметричный отек суставов.
11. Субкортикальные кисты без эрозий при рентгенографии.
12. Отрицательные результаты при посеве синовиальной жидкости.

Итак, диагноз подагры, основанный на клинике, может быть верным, но не окончательным, если не подтверждено наличие кристаллов МУН в синовиальной жидкости или содержанием тофусов. Диагностическая ценность ГУЕ невелика. ГУЕ служит лишь маркером нарушения пуринового обмена, а не фактором исключения или подтверждения подагры.

Счет Неймеген. Для диагностики подагрического артрита в амбулаторных условиях был предложен счет Неймеген (табл.). У пациентов с итоговой суммой баллов менее 4 вероятность подагры равна 2 %, 4–8 баллов — 31 %, больше 8 баллов — 80 %. В последнем случае диагноз подагры правомочен без выявления кристаллов МУН, однако вероятность ошибки остается достаточно высокой.

Счет Неймеген

Параметры	Баллы
Мужской пол	2
Одна или более атак артрита в анамнезе	2
Достижение максимальных проявлений артрита во время атаки за один день	0,5
Покраснение сустава	1
Вовлечение первого плюснефалангового сустава	2,5
Гипертензия и/или одна или более сердечнососудистых болезней	1,5
Мочевая кислота > 6 мг/дл (360 мкмоль/л)	3,5

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Первая атака чаще всего проявляется поражением первого плюснефалангового сустава стопы. Этот признак весьма типичен для подагры, тем не менее он может встречаться и при других артритах. Диагностика впервые возникшего артрита первого плюснефалангового сустава может быть затруднена, т. к. похожая клиническая картина наблюдается при инфекции мягких тканей, бурсите большого пальца стопы. Ниже перечислены патологические состояния, требующие исключения при подозрении на подагру:

- септический артрит;
- пирофосфатный артрит (псевдоподагра);
- реактивный артрит;
- псориатический артрит;
- спондилоартрит (периферическая форма);
- флегмона;
- рожистое воспаление;
- посттравматический артрит;
- ревматоидный артрит;
- остеоартроз.

ЛЕЧЕНИЕ

Целями лечения при подагре являются:

1. Уменьшение болевого синдрома.
2. Предупреждение прогрессирования заболевания.
3. Предупреждение отложения депозитов МК в тканях (суставах и почках).
4. Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний и осложнений лекарственной терапии.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ПОДХОДЫ

Большое внимание уделяется интенсивному обучению пациента, которое включает:

- убеждение в необходимости изменить образ жизни, отказаться от курения и алкоголя, стремиться к идеальной массе тела и соблюдать диету;
- информирование о характере клинических проявлений острого подагрического артрита и последствиях неконтролируемой ГУЕ; о целях лечения подагры, особенностях ГУТ, способах быстрого купирования острого подагрического артрита; о правильном подходе к лечению коморбидностей; о побочных эффектах лекарственной терапии.

Пациентам с подагрой показаны сбалансированная **диета** и **образ жизни**, которые поддерживали бы идеальное здоровье в целом, а также были оптимальными при сопутствующей патологии: ишемической болезни сердца, АГ, ожирении, сахарном диабете 2-го типа. Пациенты с подагрой должны стремиться к идеальной массе тела (ИМТ — 18–23 кг/м²), отказаться от курения, соблюдать умеренные физические нагрузки и достаточную гидратацию. Это направление в лечении пациентов с подагрой относится к гипоурикемическим мерам.

Рекомендации по питанию представлены тремя позициями:

- *избегать* употребления богатых пуринами потрохов (мозги, почки, печень), а также слабоалкогольных напитков и блюд с высоким содержанием фруктозы;
- *ограничить* употребление красного мяса (свинина, баранина, говядина), морепродуктов, натуральных сладких фруктовых соков, столового сахара, сладких напитков и блюд, соли, соусов, подлив, алкоголя, особенно пива, вин и крепких алкогольных напитков;
- *поощрять* увеличение в пищевом рационе обезжиренных молочных продуктов и овощей.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Фармакологическое лечение включает 3 основных направления:

1. Анальгетическую и противовоспалительную терапию острого приступа подагры.
2. Медикаментозную профилактику рецидивов острого подагрического артрита.
3. ГУТ.

Лечение острого подагрического артрита

НПВП, колхицин, глюкокортикостероиды (ГКС) могут выступать в качестве препаратов первой линии для купирования острого подагрического артрита.

Лечение следует начинать как можно раньше, лучше в первые 24 часа от начала артрита, не позднее 36 часов от начала атаки, иначе можно прогнозировать затяжное течение заболевания.

Для купирования острого подагрического артрита выбор медикамента должен основываться на интенсивности боли и количестве пораженных суставов. **Монотерапия** НПВП, системными ГКС или колхицином показана для атак низкой/умеренной степени тяжести (боль ≤ 6 по ВАШ) с вовлечением одного или нескольких мелких суставов или 1–2 крупных суставов.

НПВП. Для купирования острого приступа подагры при отсутствии противопоказаний рекомендуются любые НПВП с коротким периодом полувыведения (диклофенак, ацеклофенак, напроксен, индометацин, нимесулид). Назначаются НПВП в высоких суточных дозах не более 2–3 дней, впоследствии дозы снижаются до средних суточных. Что касается ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), то они рассматриваются в качестве препаратов выбора при гастроинтестинальных проблемах (риск язвенных кровотечений, гепатотоксичности) или непереносимости неселективных НПВП. Наилучшим препаратом из этой группы считается эторикоксиб.

Лечение НПВП проводится до полного исчезновения симптомов. Внутримышечное введение кеторолака или местное применение НПВП при острой подагре считается нецелесообразным.

Колхицин является одним из препаратов первой линии при остром приступе подагры, но только в случае, если от начала приступа прошло не более 36 часов. Схема лечения такова: нагрузочная доза колхицина — 1,2 мг, через 1 час — 0,6 мг, в последующем через 12 часов применяются профилактические дозы колхицина — 0,6 мг 1 или 2 раза в день. Для стран, где колхицин имеется в дозе 0,5 мг, его нагрузочная доза составляет 1 мг, затем через 1 час — 0,5 мг и далее при необходимости через 12 часов применяется 0,5 мг максимально до 3 раз в день до полного купирования атаки. Доза колхицина снижается или препарат отменяется при умеренной и тяжелой ХБП, а также при одновременном назначении с

медикаментами — сильными ингибиторами P4503A4 и P-гликопротеина: кларитромицином, эритромицином, циклоспорином.

Высокие дозы колхицина приводят к побочным эффектам, чаще всего к диарее и тошноте.

ГКС. В каждом конкретном случае подход должен быть индивидуальным, с учетом возраста, сопутствующей патологии, тяжести артрита, пожеланий пациента. Выбор ГКС базируется на количестве воспаленных суставов. При артрите 1–2 суставов рекомендован прием ГКС внутрь или их внутрисуставные инъекции. В случае невозможности последних (например, полиартикулярное поражение, нежелание пациента, подозрение на инфекцию) показано назначение ГКС внутривенно: преднизолона в дозе 1–2 мг/кг в день, метилпреднизолона — 0,5–1 мг/кг в день, дексаметазона — 0,1–0,15 мг/кг в день в течение 3–5 дней. При отсутствии противопоказаний можно прибегнуть к однократному внутримышечному введению 60 мг триамцинолона ацетонида (кеналог) или солей бетаметазона (дипроспан) с последующим при необходимости назначением преднизолона per os.

Комбинированная терапия при остром подагрическом артрите. При тяжелом течении подагры (боль \geq 7–10 по ВАШ), полиартикулярном поражении и вовлечении более одного крупного сустава назначается полная доза одного препарата и профилактическая доза другого препарата из описанных выше. Рекомендуемые комбинации следующие:

- НПВП + ГКС внутрисуставно;
- колхицин + ГКС per os, внутрисуставно, внутримышечно или внутривенно (один из способов);
- ГКС внутрисуставно, внутримышечно или внутривенно (один из способов) + ГКС per os.

Сочетание ГКС (кроме внутрисуставного введения) и НПВП не показано из-за их синергического токсического действия на желудочно-кишечный тракт.

Перспективным считается применение ингибиторов ИЛ-1 — анакинры и канакиумаба — при подагрическом артрите, резистентном к любому противовоспалительному лечению. Тем не менее, дороговизна этих препаратов ограничивает их использование.

Ответ на стартовую терапию. Терапевтический ответ на применение противовоспалительных препаратов оценивают по шкале ВАШ. Неадекватный ответ на фармакологическое воздействие при острой подагре определяет один из следующих критериев:

- < 20 % уменьшения боли по шкале в первые 24 часа от начала лечения;
- < 50 % уменьшения боли по шкале спустя 24 часа от начала лечения.

Если адекватный ответ на стартовую монотерапию отсутствует, следует либо поменять лечение, либо добавить препарат из другой группы.

Нежелательные реакции в ходе лечения острого подагрического артрита. С учетом коморбидной патологии лечащий врач обязан тщательно взвесить сложности ведения каждого пациента для того, чтобы отношение «польза – риск» было положительным. Некоторые примеры нежелательных реакций при купировании атаки подагры лекарственными средствами следующие:

- появление и усугубление ХБП (колхицин, НПВП, в том числе ингибиторы ЦОГ-2);
- усугубление хронической сердечной недостаточности (НПВП, в том числе ингибиторы ЦОГ-2);
- дестабилизация АГ, ишемической болезни сердца (ГКС, НПВП, в том числе ингибиторы ЦОГ-2);
- язва желудка и 12-перстной кишки (ГКС, НПВП, в том числе ингибиторы ЦОГ-2);
- дестабилизация сахарного диабета (ГКС);
- обострение хронических инфекций (ГКС);
- гепатотоксичность (колхицин, НПВП, в том числе ингибиторы ЦОГ-2).

Противовоспалительная профилактика атак острого подагрического артрита

В связи с тем, что частота острых атак подагры резко возрастает на начальном этапе ГУТ, во всех случаях обязательно рекомендуется профилактическое противовоспалительное лечение. Для профилактики острых приступов подагры в качестве препарата выбора первой линии применяется колхицин в низких дозах 0,5 или 0,6 мг per os 1–2 раза в день. При клиренсе креатинина ниже уровня 50 мл/мин доза колхицина должна быть уменьшена на 50 %.

Также в качестве препарата выбора первой линии можно использовать один из НПВП в низких дозах.

В качестве альтернативы профилактической стратегии острых атак подагры у пациентов с непереносимостью, противопоказаниями или рефрактерностью к колхицину и НПВП предлагается применять преднизолон в низких дозах ≤ 10 мг в день.

Продолжать противовоспалительную профилактику острых атак подагры рекомендуется в случае одного или двух перечисленных вариантов:

- 1) сохраняется клиническая активность подагры: 1 тофус или более при физикальном осмотре, новый случай острого артрита, хронический подагрический артрит;
- 2) целевой уровень МК в крови не достигнут.

Продолжительность противовоспалительной профилактики острых атак подагрического артрита может быть следующей:

- 6 месяцев для всех пациентов;
- 3 месяца при достижении целевого уровня МК в крови для пациентов, у которых не обнаружены тофусы при осмотре;
- 6 месяцев при достижении целевого уровня МК в крови для пациентов, у которых не обнаружены тофусы, до этого определяемые при осмотре.

Гипоурикемическая терапия

ГУТ — один из краеугольных вопросов лечения подагры, т. к. эффективное снижение уровня уратов в крови сопровождается параллельным уменьшением риска возникновения и соответственно частоты острых атак подагры. Тем не менее, в начальную фазу применения ГУТ наблюдается увеличение частоты острых атак подагры, что гипотетически связывают с ремоделированием уратных депозитов в суставах как результатом быстрого снижения привычной концентрации уратов. Острые атаки подагры, возникающие в начальный период применения ГУТ, зачастую формируют негативное отношение пациентов к данному лечению и нежелание его продолжать.

ГУТ эффективно предотвращает рецидивы подагры и развитие осложнений, связанных с неконтролируемой ГУЕ. Терапевтической целью ГУТ является профилактика дальнейшего кристаллообразования и растворение имеющихся кристаллов. **Эффективность ГУТ** определяется нормализацией уровня МК в крови, уменьшением частоты острых приступов подагры, исчезновением признаков хронического подагрического тофусного артрита, отсутствием тофусов и уролитиаза.

При назначении ГУТ необходима уверенность в диагнозе подагры. Поэтапный подход к ГУТ включает следующие действия:

- информирование пациентов, разработка рекомендаций по питанию и образу жизни;
- рассмотрение причин вторичной ГУЕ;
- исключение медикаментов с гиперурикемическим действием, если они не основные в лечении коморбидностей;
- клиническая оценка тяжести подагры (пальпируемые тофусы, частота и тяжесть острых атак, признаки и симптомы хронической подагры).

Показаниями к фармакологической ГУТ считаются установленный диагноз подагры и один из следующих признаков:

- 1) тофусы при клиническом или инструментальном обследовании;
- 2) частые атаки острого подагрического артрита (2 и более атаки в год);
- 3) уролитиаз в анамнезе.

В соответствии с рекомендациями Американской коллегии ревматологов еще одним показанием к ГУТ является 2-я и выше стадия ХБП.

Не применяется ГУТ при бессимптомной ГУЕ за исключением ГУЕ на фоне химиотерапии.

Все гипоурикемические препараты делятся на 3 группы:

- 1) урикоостатические: аллопуринол, фебуксостат;
- 2) урикозурические: пробенецид, сульфинпиразон, бензбромарон;
- 3) уриколитические — препараты уриказы: уриказа, расбуриказа, пеглотиказа.

Урикоостатические препараты. *Аллопуринол* с 1964 года применяется для лечения подагры и ГУЕ. Высокая эффективность независимо от причины ГУЕ, относительная безопасность и небольшая стоимость сделали аллопуринол препаратом, наиболее часто назначаемым во всем мире среди гипоурикемических лекарственных средств. Первичный биологический эффект этого препарата состоит в ингибировании фермента ксантиноксидазы, который конвертирует гипоксантин в ксантин и далее ксантин в МК. Аллопуринол — это структурный аналог гипоксантина, конвертирующийся ксантиноксидазой в оксипуринол, который является еще более эффективным ингибитором ксантиноксидазы (ИКО), чем аллопуринол.

Аллопуринол метаболизируется в печени и имеет период полувыведения 1–3 часа, а оксипуринол, экскретируемый почками, имеет период полувыведения 12–17 часов. Благодаря фармакокинетическим свойствам, аллопуринол может назначаться однократно в день по утрам, если суточная доза не превышает 300 мг.

Наиболее часто во всем мире назначается так называемая стандартная доза аллопуринола — 300 мг в день. Тем не менее доказано, что в такой дозе препарат снижает уровень МК в крови до целевого уровня 0,360 ммоль/л менее чем у 50 % пациентов, поэтому методом титрования дозу повышают до максимально эффективной, контролирующей активность подагры и целевой уровень МК. Максимально допустимая доза аллопуринола составляет 800 мг в сутки.

Стартовая доза аллопуринола не должна превышать 100 мг в день. Объясняется это тем, что, с одной стороны, может уменьшиться количество острых атак подагры в начале ГУТ, а с другой стороны, снижается риск тяжелых реакций гиперчувствительного типа на аллопуринол.

Повышение дозы препарата проводится постепенно, методом титрования, каждые 2–5 недель, до подходящей максимальной дозы, индивидуально для каждого пациента с подагрой для достижения целевого уровня уратов в крови.

Поддерживающая доза аллопуринола может превышать 300 мг в день, даже при нарушении функции почек, в случае, если проводится адекватное обучение пациента и осуществляется регулярный мониторинг син-

дрома гиперчувствительности на аллопуринол (СГА) и других побочных реакций, таких как зуд, сыпь, повышение уровня трансаминаз в крови и эозинофилия.

Частота тяжелого СГА, при котором смертность достигает 25 %, составляет 1 : 1000. Его спектр включает не только синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролизис, но также системное поражение с совокупностью клинических признаков: эозинофилией, васкулитом, сыпью, терминальной стадией органной недостаточности. Одновременное назначение тиазидов и нарушение функции почек являются факторами риска СГА.

Наибольшее число случаев СГА регистрируется в первые несколько месяцев от начала приема, поэтому стартовая доза препарата с этой точки зрения представляет также фактор риска. В связи с этим стартовая доза аллопуринола не должна превышать 100 мг в сутки, в то же время она должна быть снижена до 50 мг в день при 4-й и выше стадии ХБП.

Изучение фармакогенетики СГА позволило определить, что некоторые группы пациентов имеют высокий риск развития СГА, поэтому до начала приема аллопуринола рекомендуется провести тестирование на присутствие аллеля HLA-B*5801. К таким пациентам относятся: выходцы из Кореи с 3-й и более стадией ХБП (частота аллели HLA-B*5801 — 12 %) или из Китая и Тайваня независимо от функции почек (частота аллели HLA-B*5801 — 6–8 %). Таким пациентам с выявленным аллелем HLA-B*5801 и высоким риском СГА вместо аллопуринола назначают альтернативные препараты.

Фебуксостат — селективный ИКО, отличающийся от аллопуринола по нескольким аспектам. В противоположность аллопуринолу фебуксостат имеет структуру пуринов, но является непуриновым аналогом, смешанным ИКО. Именно химическое отличие делает возможным его применение у пациентов с гиперчувствительностью к аллопуринолу. В то время как аллопуринол ингибирует не только ксантиноксидазу, но и некоторые другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов, фебуксостат действует исключительно на ксантиноксидазу, что определяет его селективность, более длительный период полувыведения и кинетически более существенный эффект. Фебуксостат не экскретируется почками в отличие от аллопуринола. Объединяет эти два урикостатики их печеночный метаболизм. Как и аллопуринол, фебуксостат назначается 1 раз в день. Рекомендовано начинать его прием со стартовой дозы 40 мг в сутки. Если через 2 недели уровень МК не снизился ниже 0,300 ммоль/л, то дозу препарата повышают до 80 мг в сутки. При сохраняющейся активности подагры и рефрактерности к общепринятым дозам суточную дозу фебуксостата можно увеличивать и до 120 мг в сутки, что принято во многих странах. Подбор дозы у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) проводить не обязательно.

Побочные реакции фебуксостата включают: повышение уровня печеночных ферментов в крови, кожную сыпь, тошноту, диарею, головные боли, головокружение.

Урикозурические препараты применяются при непереносимости препаратов ИКО или рефрактерности к ним. Так, пробенецид предлагается как альтернатива препаратам первой линии при непереносимости хотя бы одного из ИКО или противопоказаниях к ним. В то же время при наличии в анамнезе уролитиаза любой урикозурический препарат противопоказан, т. к. при его применении на 9–11 % увеличивается риск развития уролитиаза. Перед назначением урикозурика собирают суточную мочу, чтобы удостовериться в отсутствии избытка экскретируемых уратов. Пациентам с экскрецией МК более 800 мг с мочой за 24 часа эти препараты назначать рискованно. При их назначении необходимо увеличить количество выпиваемой жидкости и поддерживать цитратом калия (магурлит, блемарен) рН мочи выше 6 для профилактики образования уратных камней. Урикозурические препараты противопоказаны пациентам с ХПН, поэтому при клиренсе креатинина < 50 мл/мин их применение недопустимо. Исключение составляет бензбромарон. Бензбромарон, сильный урикозурический препарат, более активен, чем аллопуринол, пробенецид и сульфинпиразон. При его применении в дозе 100–200 мг в сутки 90 % пациентов достигают целевого уровня уратов в крови. Ввиду того что имеются сообщения о гепатотоксичности препарата, его использование ограничено, тем не менее в некоторых европейских странах бензбромарон продолжают применять.

Урикозурическим эффектом обладают фенофибрат и лозартан, применение которых терапевтически обосновано в программе ГУТ при рефрактерной подагре и успешно при лечении сопутствующей патологии у подагриков.

Уриколитические препараты. *Уриказа* — это фермент, который отсутствует у человека и высших приматов, но присутствует у других млекопитающих. Она обладает способностью снижать уровень уратов в крови за счет образования растворимого и непатогенного производного аллантаина. Из грибка *Asperigellas flavus* была получена рекомбинантная бактериальная уриказа — *расбуриказа*. Этот препарат был применен и исследован у небольшой группы пациентов с рефрактерным течением подагры. Расбуриказа оказалась способной снижать уровень МК у тех пациентов, у которых другое лечение было неэффективным. В некоторых случаях наблюдалось быстрое разрешение тофусов. В то же время расбуриказа, как чужеродный протеин, имеет очень короткий период полувыведения и является высоко иммуногенной. Гиперчувствительные реакции немедленного типа, включая анафилаксию, являются фактором, ограничивающим ее применение.

Пегилированная уриказа, или *пегуриказа*, — это уриказа, дополненная полиэтиленгликолем, что обуславливает ее меньшую иммуногенность и удлиняет период полувыведения в сравнении с уриказой. Применение пег-

уриказы при подагре длительно и эффективно в плане снижения уровня МК в крови, в некоторых случаях даже до нуля, с постепенным ее нарастанием в крови в течение нескольких недель. Препарат может применяться при ХПН и печеночной дисфункции у пациентов с подагрой. В то же время пегуриказа имеет ограничения в использовании. Как и другие биологические агенты, она стоит дорого. Хотя препарат и обладает меньшими антигенными свойствами, чем расбуриказа, тем не менее он также вызывает реакции гиперчувствительности и анафилактикоидные реакции.

Пегуриказа показана только в случаях тяжелой подагры, а также при непереносимости стандартных лекарственных средств для ГУТ или рефрактерности к ним.

Долгосрочная ГУТ. Как при ревматоидном артрите существует базисная терапия, так и при подагре проводится такая терапия — ГУТ. **Целью ГУТ** является снижение активности подагры и достижение выбранных целевых уровней МК в крови. Целевым уровнем предлагается уровень МК в крови как минимум < 6 мг/дл ($0,360$ ммоль/л) во всех случаях подагры. В то же время целевой уровень МК в крови < 5 мг/дл ($0,300$ ммоль/л) рекомендуется при тяжелой подагре и наличии видимых тофусов.

Препаратами первой линии ГУТ считаются ИКО — аллопуринол и фебуксостат, назначаемые согласно рекомендациям, изложенным выше. Когда целевой уровень МК в крови не достигнут, рекомендовано повышать дозу титрованием одного из ИКО (аллопуринол или фебуксостат) до максимальной приемлемой дозы для каждого пациента индивидуально. В случаях, когда ИКО и урикозурические препараты по отдельности не эффективны в плане контроля активности подагры и ГУЕ, прибегают к комбинированному лечению урикостатики и урикозуриками.

Долгосрочная ГУТ предусматривает продолжение профилактики приступов подагры при наличии признаков и/или симптомов подагры (1 и более тофус при осмотре). При этом проводится мониторинг уровня уратов в крови и мониторинг побочных эффектов гипоурикемических препаратов. При исчезновении пальпируемых тофусов и всех признаков острой и хронической подагры следует продолжить все меры (включая фармакологическую ГУТ), необходимые для поддержания уровня МК в крови < 6 мг/дл. Исследования уровня МК в крови необходимо продолжать и при достижении целевого уровня МК каждые 6 месяцев.

Прогноз

Пациенты, страдающие подагрой, имеют целый набор сопутствующей патологии (АГ, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ХБП), в связи с чем риск сердечно-сосудистых катастроф у них выше, чем в популяции. С учетом вовлечения почек в патологический процесс при подагре второй по значимости причиной, определяющей прогноз, является ХПН.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

Самостоятельная работа студентов осуществляется в палатах с больными по теме занятия. Для успешного выполнения целевых задач занятия студенту необходимо проявить максимум активности и заинтересованности в овладении темой занятия и самостоятельно повторить соответствующие темы из ранее пройденных предметов и дисциплин. В процессе самостоятельной работы с учебным материалом студенту необходимо составить перечень вопросов, которые недостаточно хорошо представлены или сложно объяснены в доступной для него литературе. В начале занятия студент должен получить у преподавателя полную информацию по этим вопросам.

У каждого больного студент должен собрать тщательный анамнез, жалобы и провести полное физикальное обследование. Затем необходимо внимательно ознакомиться с имеющимися в истории болезни данными инструментального и лабораторного обследований, сопоставить их с клиническими данными и сделать свое заключение. После этого необходимо в учебном классе обменяться мнениями со своими коллегами по учебной группе относительно осмотренных больных и обсудить их с преподавателем.

Для закрепления полученных в процессе занятия знаний и навыков проводится самоконтроль усвоения темы. Студенты должны ответить на тестовые вопросы и сравнить свои ответы с правильными.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Выделите продукты питания, повышающие уровень уратов в крови:

- а) сладкие блюда;
- б) овощи;
- в) говядина;
- г) пиво;
- д) сардина.

2. Укажите признаки активности подагры:

- а) высокая СОЭ;
- б) острая атака подагры;
- в) гиперурикемия;
- г) боли в коленном суставе механического характера;
- д) нестабильный тофус.

3. Определите наиболее частые причины вторичной подагры:

- а) снижение функции почек;
- б) псориаз;
- в) использование мочегонных препаратов;
- г) низкие дозы аспирина;
- д) хронический лимфолейкоз.

4. При назначении ГУТ необходимо ориентироваться на следующие целевые уровни МК в крови (ммоль/л):

- а) 0,300;
- б) 0,320;
- в) 0,360;
- г) 0,420;
- д) 0,460.

5. Назовите признаки подагры при развитии артрита:

- а) острое начало;
- б) боли в суставах стоп при движении на протяжении нескольких лет;
- в) поражение обоих коленных суставов;
- г) значительное улучшение на 2-й день после приема НПВП;
- д) моноартрит сустава стопы.

6. Выделите поражения почек и мочевыводящих путей, чаще других встречающиеся при подагре:

- а) хронический пиелонефрит;
- б) уролитиаз;
- в) интерстициальный нефрит;
- г) гломерулонефрит;
- д) уретрит.

7. Мужчину 32 лет с нормальным весом и анамнезом простатита более одного месяца беспокоит боль и отечность с багровым оттенком 1-го плюснефалангового сустава. Назовите патологию сустава, о которой вы подумаете в первую очередь:

- а) артроз;
- б) ревматоидный артрит;
- в) подагрический артрит;
- г) хламидийный артрит;
- д) гонорейный артрит;
- е) бактериальный артрит.

8. Укажите методы лабораторной и инструментальной диагностики, необходимые для верификации диагноза подагры:

- а) рентгенография;
- б) ультрасонография;
- в) биохимический анализ крови (определение уровня МК);
- г) исследование синовиальной жидкости на наличие кристаллов МУН;
- д) определение острофазовых маркеров: СОЭ и С-реактивного протеина в крови.

9. Препаратами выбора для лечения АГ у подагриков считается:

- а) бета-блокаторы;
- б) лозартан;
- в) тиазидные и тиазидоподобные мочегонные;
- г) антагонисты кальция;
- д) ингибиторы АПФ.

10. Перечислите показания к назначению аллопуринола при подагре:

- а) вторая атака за год;
- б) первая атака;
- в) уратный уролитиаз;
- г) ХБП 1-й стадии;
- д) тофусы.

Ответы: 1 — а, в, г, д; 2 — б, в, д; 3 — а, в, г; 4 — а, в; 5 — а, г, д; 6 — в; 7 — г; 8 — г; 9 — б, г; 10 — а, в, д.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ревматология* : нац. руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 512 с.
2. *Михневич, Э. А.* Подагра : эпидемиология. Факторы риска / Э. А. Михневич, Н. Ф. Сорока // *Здравоохранение*. 2011. № 2. С. 36–43.
3. *Михневич, Э. А.* Купирование приступов подагры / Э. А. Михневич // *Здравоохранение*. 2012. № 4. С. 54–59.
4. *Михневич, Э. А.* Подагра : гипоурикемическая терапия / Э. А. Михневич // *Здравоохранение*. 2012. № 6. С. 42–47.
5. *Михневич, Э. А.* Подагра : образ жизни, прием медикаментов / Э. А. Михневич // *Здравоохранение*. 2012. № 3. С. 51–56.
6. *Барскова, В. Г.* Диагностика подагрического артрита / В. Г. Барскова // *РМЖ. Ревматология*. Режим доступа : <http://www.rmj.ru>. Дата доступа : 15.09.2013.
7. *Барскова, В. Г.* Хроническая подагра : причины развития, клинические проявления, лечение / В. Г. Барскова // *Тер. архив*. 2010. № 1. С. 64–68.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы	3
Уратный гомеостаз	5
Определение понятия.....	6
Эпидемиология	6
Этиология и патогенез	6
Классификация	8
Клиника	8
Диагностика	13
Дифференциальная диагностика	15
Лечение.....	16
Немедикаментозные подходы	16
Медикаментозное лечение	17
Прогноз.....	24
Задания для самостоятельной работы	25
Самоконтроль усвоения темы	25
Литература.....	27