

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ, КАРДИОЛОГИИ И РЕВМАТОЛОГИИ
С КУРСОМ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПЕРЕПОДГОТОВКИ

Т. Д. Тябут, Л. Н. Маслинская

БЕССИМПТОМНАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ И ПОДАГРА

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по направлению образования «Здравоохранение»



Минск БГМУ 2025

УДК 616-003.86:616-002.78]-039.52(075.9)

ББК 54.152.7я78

Т99

Рецензенты: канд. мед. наук, зав. отделением ревматологии 1-й городской клинической больницы г. Минска О. Ю. Самоховец; каф. внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета

Тябут, Т. Д.

Т99 Бессимптомная гиперурикемия и подагра : учебно-методическое пособие / Т. Д. Тябут, Л. Н. Маслинская. – Минск : БГМУ, 2025. – 36 с.

ISBN 978-985-21-2014-2.

Рассмотрены вопросы эпидемиологии, патогенеза, современной диагностики и принципов выбора индивидуальных схем терапии гиперурикемии и подагры. Отражены современные подходы к определению и клинической значимости понятия бессимптомной гиперурикемии с позиций сердечно-сосудистых рисков.

Предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальностям «Ревматология», «Терапия», «Общая врачебная практика», для повышения квалификации врачей-терапевтов, врачей-ревматологов, врачей-кардиологов, врачей общей практики.

УДК 616-003.86:616-002.78]-039.52(075.9)

ББК 54.152.7я78

Учебное издание

Тябут Тамара Дмитриевна

Маслинская Лилия Николаевна

БЕССИМПТОМНАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ И ПОДАГРА

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. М. Пристром

Редактор Н. В. Оношко

Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 09.09.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «PROJECTA Special».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,09. Уч.-изд. л. 1,93. Тираж 48 экз. Заказ 642.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-2014-2

© Тябут Т. Д., Маслинская Л. Н., 2025

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2025

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ — артериальная гипертензия
ГКС — глюкокортикостероиды
ГУ — гиперурикемия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИЛ — интерлейкин
ИПП — ингибитор протонной помпы
МК — мочевая кислота
МУН — моноурат натрия
НПВП — нестероидный противовоспалительный препарат
СД — сахарный диабет
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
УСТ — уратснижающая терапия
ХБП — хроническая болезнь почек
ACR — American College of Rheumatology — Американская коллегия ревматологов
EULAR — European League Against Rheumatism — Европейская лига против ревматизма

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиологические исследования, проведенные в последние десятилетия в различных странах, свидетельствуют об увеличении распространенности бессимптомной гиперурикемии (ГУ) и подагры, что связано с изменением образа жизни, пищевого рациона, увеличением продолжительности жизни, коморбидностью и необходимостью приема большого количества лекарственных препаратов, влияющих на обмен пуринов.

Долгое время мочевая кислота (МК) рассматривалась лишь как конечный продукт катаболизма пуриновых оснований, однако в последние годы представлены важные доказательства того, что бессимптомная ГУ не только ассоциирована с отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в суставах и околосуставных тканях при подагрическом артрите, но и является независимым фактором риска развития артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, метаболического синдрома, хронической болезни почек (ХБП).

Подагра — системное тофусное заболевание, которое характеризуется отложением в различных тканях кристаллов МУН и развивающимся в связи

с этим воспалением у лиц с ГУ, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами.

В соответствии с данными популяционных исследований распространенность подагры составляет до 4 %. Это заболевание преимущественно встречается у мужчин старше 45 лет. Однако тенденцией нынешнего времени является снижение возраста дебюта заболевания, учащение случаев подагры у женщин и увеличение доли вторичной подагры.

Неадекватный контроль уровня МК, отсутствие регулярной терапии и диеты в межприступный период, низкая мотивация пациентов к проведению продолжительного лечения ввиду недостаточной осведомленности о возможных неблагоприятных последствиях длительно существующей ГУ способствуют развитию тяжелой тофусной подагры и подагрической нефропатии, которые являются причинами инвалидизации, влияют на качество жизни и ее продолжительность у данной категории пациентов.

Все сказанное выше побудило авторов к созданию этого учебно-методического пособия с целью освещения современных представлений с бессимптомной ГУ и подагре и принципов ведения пациентов с данными заболеваниями.

БЕССИМПТОМНАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ

Согласно Международному консенсусу 2019 г. под термином «бессимптомная гиперурикемия» следует понимать повышение уровня МК в сыворотке крови выше порогового уровня кристаллизации без клинических признаков подагры (наличие подагрического артрита и/или подкожных тофусов, выявляемых при физикальном обследовании или анамнестически). В этом же документе указано, что бессимптомная ГУ с наличием кристаллов МУН, выявленных при визуализации, но без клинических признаков подагры должна рассматриваться в рамках доклинической стадии подагры.

Такой же подход фигурирует и в рекомендациях Американской коллегии ревматологов (ACR) 2020 г. по ведению подагры, в которых бессимптомной считают ГУ при уровне МК более 6,8 мг/дл (более 405 мкмоль/л) без предшествующих приступов подагры или подкожных тофусов. Однако в практической деятельности инструментальные методы для выявления депозитов МУН в тканях и суставах (ультразвуковое исследование и двухэнергетическая компьютерная томография) чаще всего не применяются, а данный вариант ГУ попадает в группу бессимптомной.

МК образуется в процессе распада аденина и гуанина и представляет собой конечный продукт метаболизма пуриновых нуклеотидов. На долю эндогенных источников приходится около $\frac{2}{3}$ (а по некоторым данным даже до

80–90 %) от всего объема МК. Уровень МК в сыворотке крови определяется соотношением скорости ее образования (у человека — главным образом в печени, в меньшей степени — в кишечнике и сосудистом эндотелии) и скорости элиминации (около 70 % выводится почками, оставшаяся часть — кишечником).

В связи с новыми данными о роли кишечника в обмене пуринов изменилась классификация причин ГУ. В отличие от ранее существовавшей классификации, включавшей три этиологических фактора ГУ (гиперпродукция МК, почечная гипоекскреция МК, а также сочетанное влияние гиперпродукции и гипоекскреции), в современные классификации добавлен еще один подвариант.

Современная классификация причин ГУ:

А. Вариант перегрузки почек:

А1. *Подвариант гиперпродукции* (почки не справляются с избыточным количеством пуринов, поступающих в организм с пищей, при потреблении больших количеств фруктозы, продуцируемых в организме при ожирении, миелопролиферативных заболеваниях, псориазе, редких наследственных заболеваниях).

А2. *Внепочечные варианты гипоекскреции*, обусловленные дисфункцией в кишечнике уратного транспортера ABCG2, нарушенным составом кишечной микробиоты, наличием воспалительных заболеваний кишечника.

В. Вариант почечной гипоекскреции, связанный с работой уратных транспортеров в почках (URAT1 (SLC22A12), OAT4 (SLC22A11), OAT10 (SLC22A13) и GLUT9 (SLC2A9), OAT1 (SLC22A6), OAT2 (SLC22A7), OAT3 (SLC22A8), GLUT9), почечной недостаточностью.

С. Комбинированные варианты ГУ (перегрузка почек и почечная гипоекскреция).

В последние годы возобновился интерес к изучению бессимптомной ГУ не в связи с подагрой, а в контексте сердечно-сосудистых рисков.

До сих пор нет единых критериев диагностики бессимптомной ГУ. Определение норм ГУ широко варьирует в разных эпидемиологических и клинических исследованиях, что затрудняет сопоставление полученных результатов и порождает немало научных споров. Во многих исследованиях в качестве порогового значения ГУ использовался уровень МК в сыворотке крови 360 мкмоль/л и более у женщин и 420 мкмоль/л и более у мужчин, что берет свое начало от Римских критериев подагры (1961), которые базируются на определяемой физико-химическим методом точке кристаллизации МК. В последние десятилетия ряд исследователей в качестве диагностического критерия ГУ предлагают использовать единый уровень МК в сыворотке крови 360 мкмоль/л и более, основываясь на целевом значении МК при лечении подагры. Первые данные о взаимосвязи ГУ с АГ, ИБС, сердечной

недостаточностью и фибрилляцией предсердий появились в середине XX в., но до настоящего времени остается много вопросов как с позиции стратификации рисков, так и лечения данного состояния.

Проблема о целесообразности назначения медикаментозной уратснижающей терапии (УСТ) при бессимптомной ГУ по-прежнему остается одной из самых противоречивых. Seriously разнятся подходы к лечению бессимптомной ГУ, принятые разными международными и национальными сообществами (табл. 1).

Таблица 1

Современные подходы к тактике ведения пациентов с бессимптомной ГУ в разных странах

Источник	Бессимптомная ГУ	Тактика при бессимптомной ГУ без коморбидной патологии	Тактика при бессимптомной ГУ с коморбидной патологией
Руководство АСР по ведению подагры (2020)	Более 6,8 мг/дл (более 405 мкмоль/л)	УСТ не рекомендуется	УСТ условно не рекомендуется
Руководство по ведению бессимптомной ГУ (Япония, 2021)	Более 7 мг/дл (более 420 мкмоль/л)	Рассмотреть УСТ при уровне МК более 9 мг/дл (более 535 мкмоль/л) с целевым уровнем МК менее 6 мг/дл (менее 360 мкмоль/л)	Рассмотреть УСТ при уровне МК более 8 мг/дл (более 475 мкмоль/л) с целевым уровнем менее 6 мг/дл (менее 360 мкмоль/л) при сочетании бессимптомной ГУ с ХБП, при уролитиазе. В остальных случаях УСТ условно не рекомендуется
Клинические рекомендации по ведению подагры Азиатско-Тихоокеанской лиги ревматологов (2021)	–	УСТ не рекомендуется	УСТ не рекомендуется при бессимптомной ГУ в сочетании с АГ. Недостаточно данных в отношении УСТ при бессимптомной ГУ в сочетании с ХБП
Консенсус по ведению пациентов с ГУ и высоким сердечно-сосудистым риском (РФ, 2022)	Более 6 мг/дл (более 360 мкмоль/л)	–	При высоком сердечно-сосудистом риске (АГ, СД, дислипидемия, поражение органов-мишеней или предшествующие сердечно-сосудистые события) начать УСТ с целевым уровнем МК менее 5 мг/дл (300 мкмоль/л)

Выделяют три основных подхода:

1) назначение УСТ всем пациентам с ГУ и высоким сердечно-сосудистым риском (РФ);

2) более избирательное рассмотрение вопроса об УСТ при показателях МК выше определенного уровня (обычно 8–9 мг/дл или 475–535 мкмоль/л) либо только при ХБП и уролитолизе;

3) полный отказ от дополнительного назначения УСТ до получения результатов крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований.

У коморбидных пациентов следует также учитывать влияние некоторых лекарственных препаратов на уровень МК и по возможности проводить коррекцию схем лечения.

К препаратам, способствующим повышению уровня МК, относятся: ацетилсалициловая кислота в низких дозах, диуретики, инсулин, некоторые β -блокаторы, циклоспорин, тестостерон, в меньшей степени — антагонисты кальция и статины.

Препараты, способствующие снижению уровня МК, — это лозартан, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) (эмпаглифлозин, дапаглифлозин и др.), фибраты, ацетилсалициловая кислота в высоких дозах, эстрогены.

Несмотря на имеющиеся данные о влиянии некоторых препаратов на уровне МК, решающим фактором для принятия решения о смене терапии является сердечно-сосудистая целесообразность и взаимозаменяемость препаратов. В большом количестве рекомендаций подчеркивается, что не следует отменять ацетилсалициловую кислоту в низких дозах, назначенную по показаниям, у пациентов с бессимптомной ГУ, а также переводить их с приема статинов на прием фибратов. Относительно отмены диуретиков в последних рекомендациях рассматривается положение об отмене «по возможности». Последние исследования ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа подтвердили их гипоурикемический эффект и способность улучшать как сердечно-сосудистый, так и почечный прогноз, поэтому их целесообразно включать в схемы терапии коморбидных пациентов.

Вопрос о необходимости и целесообразности коррекции бессимптомной ГУ в настоящее время остается одним из самых спорных. Данные систематических обзоров и метаанализов зачастую не проясняют ситуацию и носят противоречивый характер, а в заключениях к публикациям почти все авторы соглашались с необходимостью проведения дальнейших крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований для получения более надежных выводов.

ПОДАГРА

В настоящее время под термином «подагра» принято понимать воспалительный артрит, характеризующийся образованием кристаллов МУН в суставах и иных органах и тканях организма, что приводит к развитию местного и системного воспаления, связанного с активацией аутовоспаления и синтезом различных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-18 и др.

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Существует гипотеза, что утрата фермента уриказы нашими отдаленными предками (в настоящее время его не имеют только человек и человекообразные обезьяны) привела к увеличению сывороточных уровней МК, которая стимулировала работу мозга и могла быть причиной постепенной сапиенизации гоминидов.

В 1981 г. В. N. Ames и соавторы представили гипотезу, согласно которой сывороточная МК в нормальных уровнях является основным естественным антиоксидантом, выработавшимся в организме приматов в процессе эволюции и обеспечивающим защиту от воздействия свободных радикалов, окислительного стресса, онкологической патологии. В настоящее время также установлено протективное влияние нормальных уровней МК на развитие нейродегенеративных заболеваний.

Однако развитие человеческой цивилизации, изменение характера питания привело к нарастанию уровней МК в сыворотке крови выше нормальных значений, что и явилось одной из главных причин возникновения подагры. Доказательства осаждения солей МК в суставных тканях были выявлены в останках египетских мумий, давность которых составляет приблизительно 4 500 лет.

Термин «подагра» происходит от греческого слова *podagra*, в переводе — «капкан для ног». Латинское название заболевания — *gout* — произошло от *gutta* (капля) и отражает представление о том, что заболевание является следствием систематического употребления спиртных напитков (по капле).

Подагру также называют «болезнью королей». Доподлинно известно о наличии данного недуга у Александра Македонского и его отца Филиппа, Отто Бисмарка, Генриха IV, Генриха VII, Генриха VIII — монархов династии Тюдоров, Генриха Прусского, Ивана III, Ивана Грозного, Людовика XIV, представителей рода Медичи. Причиной развития подагры в династиях правителей разных стран, как сейчас понятно, были не только погрешности в еде и вино, но и генетические факторы, предрасполагающие к развитию болезни у нескольких поколений родственников.

Подагра была описана первой из всех ревматических заболеваний. Египтяне определили подагру как отдельное заболевание не позже 2640 г. до н. э. (ссылки на нее имеются в самых ранних медицинских текстах).

Гиерон Сиракузский уже в V в. до н. э. указывал на связь между камнями в мочевом пузыре и болезнью суставов. Позже древний ученый Гиппократ описал основные клинические признаки заболевания, отметив взаимосвязь между излишествами в пище, винопитием и усилением сезонных приступов болезни. Он говорил о развитии заболевания после полового созревания у мужчин и наступления менопаузы у женщин, а также предположил влияние наследственности на развитие недуга. Гиппократ успешно использовал при лечении подагры безвременник осенний (*Cólchicum autumnále*). Синтезируемые алкалоиды этого растения (колхицин) до сих пор являются одним из основных средств лечения артрита при подагре.

Первое описание подагрического тофуса принадлежит К. Галену (II в. н. э.), который лечил от подагры римского императора Луция Септимия Северу, облегчая его состояние посредством диеты, гимнастики и радоновых омовений.

На протяжении многих веков исследования при подагре ограничивались подробным описанием ее клинической картины, а само заболевание было предметом шуток и насмешек благодаря частому развитию у знати из-за избыточного потребления вина и обжорства. Поэтому часто подагру называют еще и «болезнью изобилия».

В 1679 г. Антуан Ван Левенгук идентифицировал при помощи созданного им микроскопа кристаллы, полученные из тофусов.

В 1776 г. шведский химик Карл Вильгельм Шееле открыл МК, а в 1797 г. английский ученый Уильям Хайд Волластон доказал, что мелоподобные отложения в подагрических тофусах содержат соли МК, что было принципиально важным для поиска причин подагры.

В середине XIX в. английским терапевтом А. В. Гарродом было показано, что основным патогенетическим фактором, обуславливающим развитие подагры, является повышенный сывороточный уровень МК, а результаты патологоанатомических исследований подтвердили его мнение о том, что подагра — единственная болезнь, для которой характерно образование тофусов. Он же впервые дифференцировал подагрический и ревматоидный артриты.

Химик И. Я. Горбачевский в 1882 г. синтезировал МК из глицина, а в 1891 г. предложил теорию образования МК в организме, открыв фермент ксантинооксидазу, являющуюся ключевым ферментом синтеза МК. Ученый доказал главенствующую роль МК в развитии подагры и заболеваний почек, а также высказал мысль, что нарушения ее выведения из организма связаны с изменением метаболизма белков.

В 1913 г. ученые Гарвардского университета О. Фолин и У. Денис разработали колориметрический метод определения концентрации МК в сыворотке крови, что позволило контролировать ее уровень у пациентов, страдающих подагрой. С определенными модификациями данный метод используется и сейчас.

В 1956 г. Р. К. Робинсом и коллегами был синтезирован аллопуринол, что стало прорывом в лечении подагрического артрита. С 1966 г. по настоящее время препарат широко используется для снижения сывороточного уровня МК у пациентов с ГУ и подагрой.

Начало XXI в. ознаменовано новой волной интереса к ГУ и подагре, коморбидности этих заболеваний с сердечно-сосудистой патологией, метаболическими нарушениями, продолжается изучение роли кишечника в поддержании ГУ, выявлены генетические мутации, при которых имеется высокий риск развития подагры, активно изучается роль бессимптомной ГУ в развитии других заболеваний, создаются и регистрируются новые уратснижающие препараты.

Эпидемиология

Подагра развивается при длительно существующей ГУ, чаще встречается у мужчин в возрасте 40–50 лет, но распространенность ее существенно ниже, чем распространенность ГУ.

В США подагрой страдает около 4 % лиц взрослой популяции (более 8 млн человек). Распространенность подагры в других странах колеблется от долей процента в Чехии и Южной Корее, 0,9 % в Италии и Франции, 2,5 % в Великобритании до 6,24 % в Тайване.

Распространенность подагры в последние десятилетия значительно выросла. По данным исследования Global burden of disease (2017), в мире насчитывалось более 41 млн пациентов с подагрой, что в 2 раза больше, чем пациентов с ревматоидным артритом. Менее чем за три десятилетия распространенность подагры удвоилась: с 20,2 млн человек в 1990 г. до 41,2 млн в 2017 г. Заболеваемость также возросла вдвое: с 3,6 млн до 7,4 млн человек. Рост числа пациентов, страдающих подагрой, отмечается во многих развитых странах, независимо от географического региона.

В США в течение последних двух десятилетий распространенность подагры возросла с 2,7 % в 1988 г. до 4 % в 2008 г., а ГУ с 18,2 до 21,4 % соответственно. Средне популяционное значение уровня МК за данный промежуток времени увеличилось на 0,15 мг/дл (с 5,33 до 5,48 мг/дл).

В Великобритании распространенность подагры с 1997 по 2012 г. увеличилась на 63,9 % (с 1,4 до 2,49 %). Заболеваемость составила в 2012 г. 1,77 случаев на 1000 человеко-лет.

Чаще стала выявляться подагра у женщин. Ее распространенность среди женщин в США возросла до 2 %, а общее число пациенток, страдающих подагрой, превысило цифру 2 млн.

ПАТОГЕНЕЗ

С учетом современных данных подагру следует рассматривать не как болезнь острого приступа, а как прогрессирующее заболевание, обусловленное хроническим воспалением различной интенсивности.

Условно принято выделять четыре стадии развития и прогрессирования подагры, предложенные N. Dalbet в 2014 г. (рис. 1):

- 1) бессимптомная ГУ;
- 2) ГУ с депонированием кристаллов МУН (без приступов артрита);
- 3) клинические проявления подагры (дебют заболевания);
- 4) хроническая тофусная подагра (в случае непрерывного прогрессирования заболевания при неадекватной терапии или ее отсутствии).

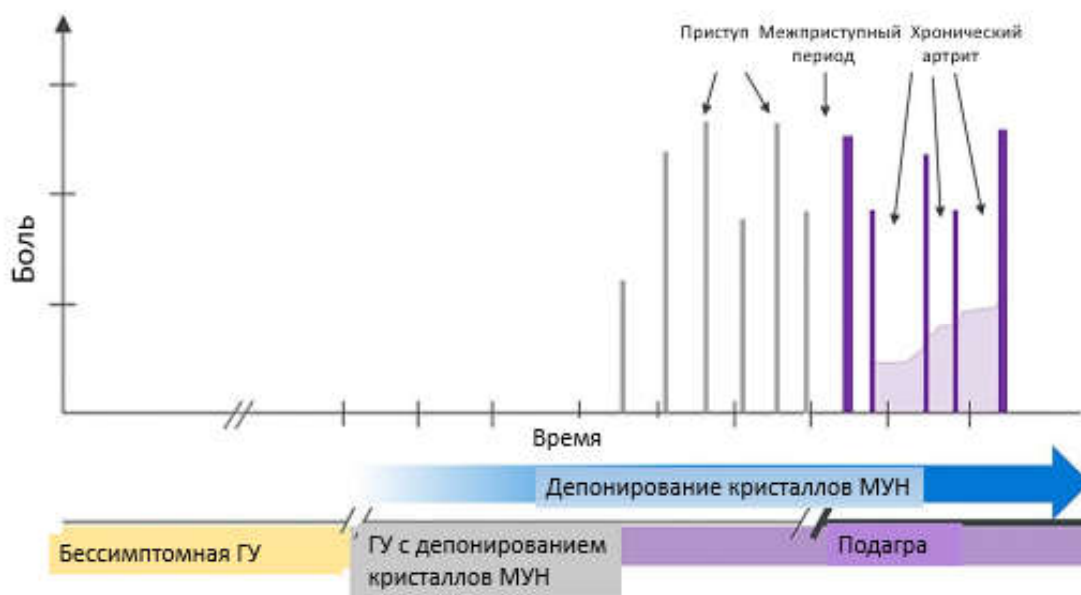


Рис. 1. Стадии развития и течения подагры

Из приведенной выше классификации заболевания по стадиям видно, что бессимптомная ГУ и подагра не тождественные понятия. Диагностировать подагру возможно только у пациентов, перенесших хотя бы один острый приступ артрита, характерный для заболевания.

ГУ является важным патогенетическим фактором риска развития подагры. Однако следует помнить, что даже при длительном повышении сывороточного уровня МК более 360 мкмоль/л (более 6 мг/дл) заболевание развивается далеко не у всех. Согласно литературным данным, за 15 лет наблюдения это происходит менее чем у 1 из 11 пациентов с исходно бессимптомной ГУ.

Промежуточной стадией между бессимптомной ГУ и подагрой рассматривают ГУ с депозитами кристаллов МУН, которые обнаруживают как минимум у каждого четвертого пациента с бессимптомной ГУ. Помимо повышенной концентрации МК, вероятность кристаллизации уратов в биологических жидкостях увеличивают низкие температуры (одна из причин более высокой вероятности развития подагрического артрита в I плюснефаланговом суставе и суставах стоп), рН в пределах 7–8, высокая концентрация ионов натрия.

Кристаллы МУН могут взаимодействовать с рецепторами клеточных мембран и подвергаться фагоцитозу — это и является пусковым механизмом острого приступа подагрического артрита. Но и наличие неактивных кристаллов в тканях может вызывать вялотекущее местное воспаление.

Механизмом, определяющим специфичность воспаления при подагрическом артрите, является активация инфламмосомы в иммунных клетках (нейтрофилах, моноцитах/макрофагах, тучных клетках), включающая два этапа: неспецифическую преактивацию (сигнал 1) и активацию (сигнал 2). Сигнал 1 приводит к стимуляции фактора транскрипции NF-κB путем активации мембранных толл-подобных рецепторов, экспрессирующихся на моноцитах и макрофагах. Данный процесс контролирует фактор NF-κB. Далее происходит сборка NLRP3-инфламмосомы, регулирующей образование провоспалительных белков-предшественников — проинтерлейкина-1 и проинтерлейкина-18, которые являются субстратом для действия воспалительной каспазы-1. Сигнал 1 не является специфичным и недостаточен для полноценного запуска инфламмосома-зависимого воспаления. Мембранные толл-подобные рецепторы регулируют подагрическое воспаление за счет распознавания широкого спектра лигандов, преактивирующих моноциты/макрофаги в отношении образования проинтерлейкина-1.

Непосредственно кристаллы МУН активируют вторую сигнальную систему, вызывая сборку NLRP3-инфламмосомы и активацию каспазы-1, которая активирует ИЛ-1β. Последний взаимодействует со своим рецептором и привлекает иммунные клетки (преимущественно нейтрофилы) к местам образования кристаллов МУН, запуская синтез других провоспалительных цитокинов, что клинически проявляется в виде приступа острого артрита.

Клиника

Первые две стадии подагры (см. рис. 1) — бессимптомная ГУ и ГУ с депонированием кристаллов МУН — не сопровождаются приступами подагры и могут выявляться только при лабораторном (ГУ) или инструментальном (депозиты кристаллов МУН) исследовании.

Наличие ГУ не гарантирует развитие подагры. Лишь меньшая часть лиц с ГУ (по литературным данным, не более 20–30 %) в дальнейшем будут иметь подагру, но чем выше уровень МК, тем риски развития заболевания выше. Это подтверждают данные последнего проспективного исследования, включавшего 18 889 участников, за которыми в течение 15 лет проводилось динамическое наблюдение. При сывороточном уровне МК менее 6 мг/дл (менее 360 мкмоль/л) 15-летний кумулятивный риск развития подагры составил 1,12 %, а при уровне, равном или более 10 мг/дл (595 мкмоль/л), — 48,57 %. Исходя из представленных данных, видно, что в течение 15 лет при сывороточном уровне МК 10 мг/дл и выше (595 мкмоль/л и выше) приступ подагры случился примерно у половины лиц с ГУ.

В случаях выявления депозитов кристаллов МУН (ГУ с депозитами кристаллов МУН), независимо от сывороточного уровня МК, вероятность развития подагры (впервые возникшего острого приступа артрита) достигает 100 %.

Клинически подагра манифестирует почти всегда внезапно, в виде острого приступа артрита. Подагрический артрит чаще возникает почти молниеносно (время его развития обычно менее 12 ч), как при травме. В течение нескольких часов боль становится нестерпимой и сопровождается другими симптомами воспаления (гиперемия, отек, повышение температуры над пораженным суставом). Отек мягких тканей и эритема кожи могут быть выражены столь сильно, что иногда имитируют целлюлит, флебит, рожистое воспаление. Как правило, в процесс вовлекается один сустав — моноартрит (до 90 % случаев), реже — несколько суставов (олигоартрит). Острый артрит при подагре преимущественно поражает суставы нижних конечностей: наиболее часто это I плюснефаланговый сустав (до 50 % случаев локализации первого приступа), суставы предплюсны, голеностопный, коленный суставы. Однако при длительном течении подагры могут вовлекаться суставы верхних конечностей и даже осевого скелета. У женщин суставы верхних конечностей поражаются чаще, чем у мужчин. Чем больше длительность заболевания, тем больше вероятность развития обострения в виде олиго- или полиартрита. Боль при приступе столь интенсивна («простынная» боль), что приводит к существенному ограничению движения в пораженных суставах (проявляется функциональными нарушениями) и сопровождается страхом даже минимального контакта с постельным бельем, прикосновениями врача или самого пациента в области пораженного сустава.

Воспаление, индуцированное кристаллами МУН, может привести не только к артриту, но и к развитию бурсита или тендинита.

Клиническим признакам артрита часто предшествует подагрическая «аура», которая у каждого пациента проявляется индивидуально, например легкой болью, жжением, зудом, дискомфортом, неприятными ощущениями при движении в суставе. Знание этих симптомов у каждого конкретного пациента позволяет начать противовоспалительную терапию уже на этом этапе, то есть максимально рано.

При подагре могут наблюдаться такие общие симптомы, как недомогание, повышение температуры (до субфебрильных, редко — фебрильных значений), но, в отличие от инфекционных заболеваний, температура крайне редко сопровождается ознобом.

В крови может выявляться умеренный лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов, повышение скорости оседания эритроцитов, уровней острофазовых белков (С-реактивный белок).

Триггерными факторами приступа подагрического артрита являются:

- алкоголь;
- переедание, особенно при потреблении большого количества мяса, морепродуктов;
- подслащенные напитки;
- недавние травмы;
- переохлаждение;
- голодание, в том числе лечебное;
- прием некоторых лекарственных препаратов, прежде всего диуретиков;
- оперативное лечение (любое).

Длительность приступов обычно варьирует от нескольких дней в дебюте заболевания (при этом они разрешаются даже без медикаментозного лечения) до затяжных обострений в течение нескольких недель при хронической подагре.

Симптомы воспаления постепенно угасают, после чего наступает межприступный период. В межприступном периоде до нового острого приступа пациент не предъявляет каких-либо жалоб. Длительность межприступных периодов может варьировать от нескольких дней до нескольких месяцев и даже лет, в течение первого года болезни повторный приступ возникает у 60–80 % пациентов.

Межприступный период — это лучший период для начала УСТ. Даже если длительность межприступных периодов велика, благополучие это мнимое, и при отсутствии адекватной УСТ формирование кристаллов МУН будет продолжаться, а приступы артрита будут рецидивировать. Со временем частота и продолжительность приступов подагры увеличиваются, а межпри-

ступный период сокращается. Постепенно в процесс вовлекаются новые суставы, и велика вероятность перехода заболевания в хроническую тофусную подагру.

При отсутствии лечения подагры или неадекватной его схеме один приступ начинает «перетекать» в другой и клинические признаки воспаления полностью не регрессируют (межприступные периоды отсутствуют или редки и непродолжительны), формируются подкожные и внутрикостные тофусы (стадия хронической тофусной подагры).

Тофус представляет собой макроскопический конгломерат, состоящий из кристаллов МУН, окруженных грануляционной тканью. Они формируются через несколько лет от дебюта острого подагрического артрита, но в некоторых случаях могут быть первым клиническим проявлением заболевания. Быстрое прогрессирование заболевания с формированием тофусов свойственно наследственным вариантам подагры, протекающим с нарушениями обмена МК (гликогенозы, болезнь Лёша–Нихена), при дебюте заболевания в раннем возрасте, длительном приеме диуретиков, у пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью, тяжелой ХБП, после трансплантации органов (посттрансплантационная подагра). В среднем же тофусы формируются через несколько лет от дебюта болезни, обычно это происходит через 6–10 лет после первого приступа подагрического артрита.

Места локализации тофусов различны: могут формироваться в области сухожилий, суставных сумок, мягких тканей; в почках приводят к развитию уратного нефролитиаза; в костных структурах видны как рентгенологический симптом «пробойника». В области ушных раковин они обнаруживаются не так часто, как принято считать, всего в 12 % случаев и чаще у мужчин. Известны отдельные морфологические описания тофусного поражения миокарда, клапанов сердца, проводящей системы, различных структур глаза и гортани.

У пациентов, которые принимают глюкокортикостероиды (ГКС), формирование подкожных тофусов происходит быстрее.

Чем выше сывороточный уровень МК, тем быстрее от момента первого приступа развивается хронический артрит, тем больше количество пораженных суставов и меньше сроки образования тофусов.

Длительно сохраняющиеся высокие сывороточные уровни МК способствуют развитию повторных приступов артрита. Это связано с постепенным накоплением кристаллов МУН, что со временем вызывает прогнозируемое нарастание частоты и длительности приступов и постепенно сокращает продолжительность межприступных периодов. Таким образом, без адекватной терапии ГУ приступы рецидивируют, поражаются новые суставы, формируются подкожные, внутритканевые и внутрикостные конгломераты кристаллов, разрушается костная ткань, артрит становится хроническим.

Тофусы — подкожные узлы с белым творожистым содержимым под прозрачной кожей. Они могут самопроизвольно вскрываться, и тогда через свищ выделяется белое содержимое, состоящее из кристаллов МУН. Размеры тофусов могут варьировать. Наиболее типичные места тофусов — суставы конечностей (чаще стоп), ушные раковины, bursa локтевого отростка, подушечки пальцев, сухожилия (например, ахиллово). Тофусы обычно твердые на ощупь, что отличает их от эластичных узелков при ревматоидном артрите, чаще всего безболезненны даже в случае их воспаления. Кожа над ними может быть гиперемирована. При проведении эффективной УСТ тофусы могут размягчаться и постепенно рассасываться. «Естественное» течение нелеченой подагры может приводить к деформации и деформации суставов из-за роста тофусов и по причине поражения костных структур, а также за счет развития вторичного остеоартрита, что влечет за собой серьезные функциональные нарушения.

ДИАГНОСТИКА

Золотым стандартом диагностики подагры считается визуализация кристаллов МУН в синовиальной жидкости или тофусах методом поляризационной микроскопии. Для исследования необходимо минимальное количество синовиальной жидкости (одна маленькая капля). Кристаллы МУН имеют игольчатую форму, длину в диапазоне от 1 до 20 мкм, им свойственно двойное лучепреломление, что позволяет их идентифицировать от других кристаллов при поляризационной микроскопии (рис. 2).

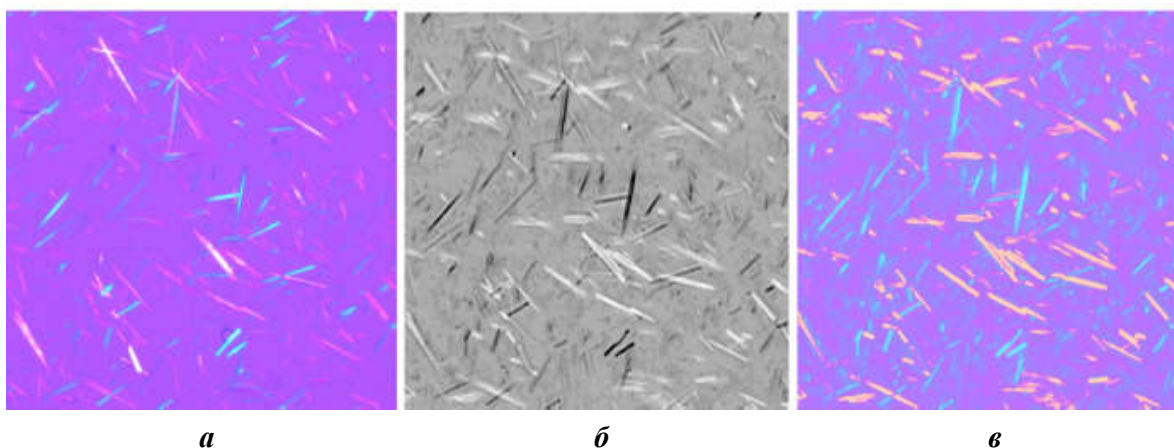


Рис. 2. Изображения кристаллов МУН, полученные с помощью обычной и безлинзовой поляризационной микроскопии на кристалле:

а — с помощью компенсированного поляризационного микроскопа; *б* — дифференциального серого изображения без линзы; *в* — цветного изображения без линзы

У пациентов с недифференцированным артритом обнаружение хотя бы одного кристалла МУН достаточно для диагностики подагры, однако если кристаллы не найдены, это не исключает данного диагноза. При недоступности поляризационной микроскопии для диагностики пользуются диагностическими или классификационными критериями подагры.

Первые диагностические критерии подагры были приняты в 1964 г. на конгрессе Европейской лиги против ревматизма (EULAR) в Риме, откуда и произошло их название «Римские критерии». В настоящее время данные критерии не используются, но на их основе в последующем создавались новые критерии диагностики.

В 1977 г. ACR были представлены классификационные критерии острого подагрического артрита:

А. Наличие характерных кристаллов МУН в синовиальной жидкости.

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

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

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

Согласно этим критериям, для постановки диагноза подагры достаточно выявления кристаллов МУН в синовиальной жидкости или тофусах с помощью метода поляризационной микроскопии (пункты А и Б); при невозможности данных исследований диагноз должен быть обоснован наличием совокупности клинических, лабораторных и инструментальных признаков (пункт В).

Особенностью данных критериев является возможность их использования в практике для верификации приступа острого подагрического артрита, поэтому его клиническая характеристика занимает ведущее место в перечне симптомов.

Очевидно, что основным клиническим проявлением, которое позволяет заподозрить подагру, является характерный острый артрит. Совокупность таких симптомов, как быстрое развитие выраженной боли и воспаления,

типичная локализация (I плюснефаланговый сустав, другие суставы стоп), моноартрит позволяет предположить диагноз подагры с большой долей вероятности. Однако данная клиническая картина неспецифична и может наблюдаться и при других заболеваниях, например при септическом артрите, пирофосфатной артропатии, серонегативных спондилоартритах, травмах.

В нескольких исследованиях была показана низкая чувствительность и специфичность критериев ACR в сравнении с золотым стандартом диагностики подагры — поляризационной микроскопией (по данным одного исследования чувствительность и специфичность составили соответственно 70 и 80 %, другого — 78,8 и 64 %).

В последующем в 2015 г. были предложены новые классификационные критерии, одобренные ACR и EULAR (табл. 2). Чувствительность данных критериев составила 92 %, специфичность — 89 %, а их глобальным отличием является балльная оценка отдельных признаков, возможность использования, кроме рентгенологических признаков, результатов ультрасонографии и двухэнергетической компьютерной томографии суставов. Максимально возможное количество баллов, которые можно получить, работая с критериями, — 23. Для достоверного диагноза подагры достаточно 8 баллов.

Таблица 2

Классификационные критерии диагностики подагры (ACR/EULAR, 2015)*

Критерии	Категории	Баллы
Шаг 1. Критерий включения (остальные критерии применяются только к тем пациентам, у которых есть данный критерий)	Имеется по крайней мере один эпизод отечности, боли или повышенной чувствительности в периферическом суставе либо в суставной сумке	–
Шаг 2. Достаточный критерий (если выявлен, можно классифицировать подагру без использования нижеизложенных критериев)	Наличие кристаллов МУН в пораженном суставе/сумке (например, в синовиальной жидкости) или тофусе	–
Шаг 3. Критерии клинические и лабораторные (должны использоваться, если достаточный критерий не выявлен)		
Эпизод(ы) типичных симптомов с вовлечением сустава/сумки ¹	Голеностопный сустав или суставы средней части стопы (как составная часть эпизода моно- или олигоартрита без вовлечения I плюснефалангового сустава)	1
	Вовлечение I плюснефалангового сустава (как составная часть эпизода моно- или олигоартрита)	2

* Взято из [7].

Критерии	Категории	Баллы
Особенности симптомов когда-либо бывшего эпизода: – эритема над пораженным суставом (сообщено пациентом или наблюдаемая врачом); – невозможность терпеть давление на пораженный сустав и прикосновение к нему; – большие трудности при ходьбе или неспособность использовать пораженный сустав	Один признак	1
	Два признака	2
	Три признака	3
Временная характеристика когда-либо бывшего эпизода. Наличие когда-либо двух и более признаков независимо от противовоспалительной терапии: – развитие максимальной боли в течение < 24 ч; – разрешение симптомов в течение < 14 дней; – полная регрессия симптомов (до исходного уровня) между эпизодами	Один типичный эпизод	1
	Повторяющиеся типичные эпизоды	2
Клинически обнаруживаемые тофусы — узел с наличием отделяемого или мелообразный, под прозрачной кожей, с вышележащей васкуляризацией, локализующийся в типичных местах, таких как суставы, уши, bursa локтевого отростка, подушечки пальцев, сухожилия (например, ахилловы)	Представлены	4
Лабораторные критерии: сывороточный уровень МК (измерение уриказным методом). В идеале анализ должен быть выполнен в период, когда пациент не получал УСТ и по истечении более 4 недель от начала эпизода (то есть во время межприступного периода); если возможно, анализ должен быть пересдан с соблюдением этих условий. Должен быть выбран самый высокий показатель независимо от времени проведения исследования ²	Менее 4 мг/дл (менее 0,24 ммоль/л);	–4
	6–<8 мг/дл (0,36 – < 0,48 ммоль/л);	2
	8–<10 мг/дл (0,48 – < 0,60 ммоль/л);	3
	10 мг/дл и более (0,60 ммоль/л и более)	4

Критерии	Категории	Баллы
Анализ синовиальной жидкости, полученной из когда-либо пораженного сустава или сумки (должен быть проведен обученным специалистом) ³	Кристаллы МУН не выявлены	-2
Методы визуализации ⁴		
Визуальные признаки депозитов уратов в когда-либо пораженном суставе или бурсе: ультразвуковой признак двойного контура ⁵ или демонстрация уратных депозитов при помощи двухэнергетической компьютерной томографии ⁶	Представлены (любым способом)	4
Визуальные признаки обусловленного подагрой повреждения сустава по данным рентгенографии кистей или стоп: демонстрация по крайней мере одной эрозии ⁷	Представлены	4

¹Эпизоды бывших когда-либо симптомов, которые включают припухлость, боль, болезненность при пальпации в периферическом суставе или бурсе.

²Если сывороточный уровень МК меньше 4 мг/дл (меньше 240 мкмоль/л), следует вычесть 4 балла. Если сывороточный уровень МК 4–6 мг/дл (240–360 мкмоль/л), считать этот пункт как 0 баллов.

³Если проведенная обученным специалистом поляризационная микроскопия синовиальной жидкости, полученной из пораженного сустава, не выявила кристаллов МУН, следует вычесть 2 балла. Если синовиальная жидкость не была оценена, считать этот пункт как 0 баллов.

⁴Если методы недоступны, считать этот пункт как 0 баллов.

⁵Гиперэхогенная прерывистая полоска по поверхности гиалинового хряща, не зависящая от угла осмотра (ложноположительный признак двойного контура может появиться на поверхности хряща, но должен исчезнуть при изменении угла осмотра).

⁶Наличие соответствующих цвету кодировки уратов в области суставов или периартикулярно.

⁷Эрозия определена как кортикальный дефект со склеротической каймой и нависающими краями, исключая дистальные межфаланговые суставы и признак «крыла чайки».

Очевидно, что в идеале исследование синовиальной жидкости методом поляризационной микроскопии должно проводиться всем без исключения пациентам с предположительным диагнозом подагры, особенно в спорных случаях. Однако часто это затруднительно: необходимо наличие поляризационного микроскопа и соответствующей подготовки исследователей в вопросах навыков выполнения пункции и получения синовиальной жидкости (в том числе и из невоспаленных суставов), а также проведения поляризационной микроскопии. Так, в США, например, диагноз подагры подтверждает-

ся обнаружением кристаллов МУН в синовиальной жидкости лишь в 10 % случаев.

Сейчас изучается возможность использования ультразвукографии суставов в качестве альтернативы при невозможности использования поляризационной микроскопии. Учитывая, что наиболее частая локализация артрита — I плюснефаланговый сустав, именно данную зону предполагается использовать в качестве целевой при проведении исследования.

Диагностические ультрасонографические признаки подагры:

- тонкая гиперэхогенная полоска, параллельная поверхности гиалинового хряща, — «двойной контур» хряща (отложение кристаллов МУН);
- неоднородность структуры мягких тканей (тофусы);
- неоднородность структуры синовиальной оболочки за счет гиперэхогенных включений (инфильтрация кристаллами МУН).

Следует подчеркнуть, что абсолютных противопоказаний к применению ультразвукографии нет. Относительным противопоказанием является повреждение кожных покровов либо кожные заболевания в области исследуемой зоны, что делает невозможным исследование из-за отсутствия контакта с датчиком.

Еще одним доступным методом инструментальной диагностики является рентгенография. Рутинное использование данного метода для верификации диагноза подагры признано малоинформативным. Рентгенография суставов при подагре с малым стажем заболевания чаще применяется для дифференциальной диагностики подагрического артрита и других ревматических заболеваний или травмы. Характерные для подагры рентгенологические признаки (краевые костные или кистовидные образования правильной формы с четким контуром — симптом «пробойника») обычно появляются поздно, через 6–12 лет от дебюта заболевания.

Существует несколько классификаций рентгенологических изменений при подагре.

Согласно классификации Кавеноки–Минца (1987) выделяют три стадии хронического подагрического артрита:

- I стадия — крупные кисты в субхондральной кости и в более глубоких слоях иногда — уплотнение мягких тканей;
- II стадия — крупные кисты вблизи сустава и мелкие эрозии на суставных поверхностях, постоянное уплотнение околосуставных мягких тканей, иногда с кальцификатами;
- III стадия — большие эрозии, но менее чем на $\frac{1}{3}$ суставной поверхности, остеолит эпифиза, значительное уплотнение мягких тканей с отложением кальция.

Согласно более поздней классификации М. Cohen и В. Emmerson (1994) к основным рентгенологическим признакам подагры относятся:

- уплотнения мягких тканей;
- эксцентричная затемненность, обусловленная тофусами;
- отчетливо представленная суставная поверхность;
- отсутствие юкстаартикулярного остеопороза;
- эрозии (симптом «пробойника», краевой склероз).

Наряду с ультрасонографией для выявления отложений кристаллов МУН может быть применена двухэнергетическая компьютерная томография.

Для выявления атипично расположенных тофусов может быть использована магнитно-резонансная томография. Наиболее информативными являются T1- и T2-режимы.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Несмотря на широкую доступность информации о подагре, до сих пор в реальной клинической практике встречаются пациенты, которые годами только купируют острые приступы и не используют в лечении уратснижающие препараты.

В 2006 г. были опубликованы рекомендации EULAR по диагностике и лечению подагры. В 2016 г. данные рекомендации были обновлены и дополнены новыми данными, полученными в ходе многоцентровых и эпидемиологических исследований. В обновленных рекомендациях EULAR было сформулировано 3 общих и 11 ключевых клинических положений по диагностике и лечению подагры.

Общие положения:

1. Каждый пациент с подагрой должен быть проинформирован о патофизиологии заболевания, существующих эффективных методах лечения, заболеваниях, ассоциированных с ГУ, принципах лечения приступов подагры и устранения кристаллов уратов посредством пожизненного удержания концентрации МК в сыворотке крови ниже целевых значений.

2. Каждому пациенту с подагрой следует дать рекомендации по изменению образа жизни: снижению массы тела (при необходимости), отказу от приема алкоголя (особенно пива, крепких спиртных напитков), сладких напитков, жирной пищи, избыточного потребления мяса и морепродуктов. Следует поощрять введение в рацион молочных продуктов с низким содержанием жиров, а также регулярные физические упражнения.

Пояснение к рекомендациям. Было доказано, что снижение массы тела является эффективным способом уменьшения уровня МК в сыворотке крови, а регулярные физические нагрузки могут снизить высокий уровень смертности, ассоциированный с хронической ГУ. Также доказана взаимосвязь между

употреблением мяса, алкоголя, сладких напитков, апельсинового и яблочного сока, пищи, богатой фруктозой, и увеличением риска развития подагры и частоты обострений. В то же время, в соответствии с данными исследований, существует обратная связь между регулярным приемом кофе, употреблением вишни и развитием подагры: вишня может уменьшить частоту развития острых подагрических атак. Кроме того, установлена обратная корреляция между приверженностью к молочным продуктам, особенно обезжиренному молоку и низкокалорийному йогурту, и уровнем урикемии.

3. Каждого пациента с подагрой следует систематически обследовать для выявления сопутствующих заболеваний и кардиоваскулярных факторов риска, включая ухудшение функции почек, ИБС, сердечную недостаточность, инсульт, заболевания периферических артерий, ожирение, гиперлипидемию, АГ, СД и курение, что должно рассматриваться в качестве неотъемлемой составляющей лечения подагры.

Пояснение к рекомендации. ГУ и подагра ассоциированы с ХБП. В европейских странах прогрессирующая хроническая почечная недостаточность является непосредственной причиной смерти у 17–41 % пациентов с подагрой. Было определено, что ХБП может являться основным фактором риска развития подагры, а подагра — причиной возникновения ренальной дисфункции.

Ключевые клинические положения по диагностике и лечению подагры:

1. Лечение острого приступа подагры необходимо начинать как можно раньше. Пациентов следует обучать самостоятельно принимать медикаменты при первых признаках обострения. Выбор препарата должен основываться на наличии противопоказаний, предыдущем опыте лечения, частоте острых приступов, а также количестве и типе пораженных суставов.

Пояснение к рекомендации. В одном из исследований было показано, что более 90 % пациентов имели по крайней мере одно противопоказание к применению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и что около трети пациентов, которым был назначен колхицин, имели минимум одно противопоказание к назначению данного препарата.

2. Рекомендованной терапией первой линии острого приступа подагры является колхицин (в течение 12 ч с момента обострения) в нагрузочной дозе 1 мг, спустя 1 ч — последующий прием в дозе 0,5 мг и/или НПВП (при необходимости — совместно с ингибитором протонной помпы (ИПП)), пероральные ГКС (в пересчете на преднизолон 30–35 мг/сут на протяжении 3–5 дней) или аспирация содержимого сустава с инъекцией кортикостероида. Следует избегать назначения колхицина и НПВП пациентам с тяжелым нарушением функции почек. Колхицин не следует применять у пациентов, получающих ингибиторы Р-гликопротеина и/или СYP3A4, например, циклоспорин или кларитромицин.

Пояснение к рекомендации. Было показано, что сильные ингибиторы Р-гликопротеина и/или СУР3А4, такие как циклоспорин, кларитромицин, верапамил и кетоконазол, при назначении колхицина повышают его концентрацию в плазме, тем самым увеличивают риск серьезных побочных эффектов.

3. У пациентов с частыми обострениями подагры, имеющими противопоказания к назначению колхицина, для лечения острых приступов подагры следует рассмотреть целесообразность назначения НПВП, кортикостероидов (пероральных и инъекционных форм), блокаторов ИЛ-1.

4. Профилактическую терапию приступов острого подагрического артрита рекомендуется проводить в течение первых 6 месяцев от начала УСТ. С этой целью применяется колхицин в дозе 0,5–1 мг/сут (у пациентов с нарушенной функцией почек следует снизить дозу препарата). При нарушении функции почек или проведении статинотерапии необходимо учитывать потенциальную нейрональную и мышечную токсичность колхицина.

Пояснение к рекомендации. Было доказано, что профилактика обострений низкими дозами колхицина (0,6 мг/сут) или НПВП (напроксен по 250 мг 2 раза в сутки) в течение 6 месяцев является более эффективной, чем 8-недельная профилактика данными препаратами, и не сопровождается увеличением количества побочных реакций при подборе УСТ.

5. Следует рассмотреть целесообразность проведения УСТ, обсудить ее с каждым пациентом с подтвержденным диагнозом подагры после первого обострения заболевания.

УСТ показана всем пациентам с частыми рецидивами (2 и более в год), имеющими тофусы, уратную артропатию и/или конкременты в почках. Рекомендуется начинать УСТ непосредственно после подтверждения диагноза у пациентов молодого возраста (младше 40 лет) или при уровне МК более 480 мкмоль/л и/или наличии сопутствующих заболеваний (нарушение функции почек, АГ, ИБС, хроническая сердечная недостаточность).

Пациенты с подагрой должны получать исчерпывающую информацию и принимать участие в принятии решений относительно УСТ.

6. У пациентов, получающих УСТ, следует контролировать уровень МК и поддерживать его менее 360 мкмоль/л. Поддержание более низких целевых значений МК (менее 300 мкмоль/л) рекомендуется пациентам с тяжелым течением подагры (наличие тофусов, хроническая артропатия, частые обострения) вплоть до полного растворения кристаллов и разрешения заболевания. Не рекомендуется сохранять уровни МК менее 180 мкмоль/л на протяжении длительного времени.

Пояснение к рекомендации. В некоторых исследованиях показано, что МК может оказывать протекторное влияние в отношении возникновения различных нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, болезни Альцгеймера.

7. Все препараты, используемые для УСТ, необходимо начинать принимать в наименьшей дозировке, а затем титровать дозу до достижения целевых значений уровня МК. Следует пожизненно поддерживать уровень МК менее 360 мкмоль/л.

8. Пациентам с сохраненной функцией почек в качестве препарата первой линии рекомендуется аллопуринол (100 мг/сут), дозу которого следует увеличивать на 100 мг каждые 2–4 недели до достижения целевых значений урикемии. В случае если целевые значения урикемии не могут быть достигнуты на фоне приема соответствующей дозы аллопуринола, его следует заменить на фебуксостат, урикозурическое средство или их комбинацию.

Пояснение к рекомендации. Известно, что доза аллопуринола 300 мг/сут не приводит к достижению целевых значений уровня МК у 30–50 % пациентов с сохраненной функцией почек. В таких случаях рекомендуется использовать стратегию увеличения дозы аллопуринола до достижения целевых значений. Лечение аллопуринолом в дозе 600–800 мг/сут в 75–80 % случаев является успешным и позволяет достичь уровня МК менее 360 мкмоль/л.

Фебуксостат считается мощным селективным ингибитором ксантиноксидазы, разрешен для применения в суточной дозе 80 и 120 мг, метаболизируется в печени, почечная экскреция не является основным путем элиминации — все это позволяет использовать препарат у пациентов с легким/умеренным нарушением функций почек.

В проведенных исследованиях была доказана большая эффективность фебуксостата (80 или 120 мг) в снижении уровня урикемии по сравнению с наиболее часто используемой дозой аллопуринола (300 мг).

Пациентам, не ответившим в должной мере на прием аллопуринола, рекомендуется назначать урикозурические препараты в виде монотерапии или в сочетании с аллопуринолом.

Бензбромарон (50–200 мг/сут) является более мощным урикозурическим препаратом по сравнению с пробенецидом (1–2 г/сут).

9. У пациентов с нарушенной функцией почек необходимо корректировать максимальную дозу аллопуринола в зависимости от клиренса креатинина. В случае если целевые значения урикемии не могут быть достигнуты на фоне приема этой дозы препарата, пациенту следует назначить фебуксостат или бензбромарон с/без аллопуринола, за исключением пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) меньше 30 мл/мин/1,73 м².

10. Пациентам с тяжелым течением хронической тофусной подагры и низким качеством жизни показано назначение пеглотиказы при условии невозможности достижения целевых значений сывороточного уровня МК посредством приема любых других препаратов в максимальной дозе (включая комбинации лекарственных средств).

Пояснение к рекомендации. Пеглотиказа представляет собой пегилированную уриказу, синтезируемую генетически модифицированным штаммом *Escherichia coli*.

Пеглотиказа признана мощным уратснижающим препаратом для лечения рефрактерной подагры. Однако у 25 % пациентов были зафиксированы аллергические реакции, связанные с синтезом антител к пеглотиказе.

11. Если подагра развивается у пациента, получающего петлевой или тиазидный диуретик, его следует заменить (при наличии такой возможности); если имеет место АГ, необходимо назначить лозартан или блокатор кальциевых каналов; при обнаружении гиперлипидемии — рекомендовать статины или фенофибрат.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПРИСТУПА ПОДАГРЫ

Для купирования приступов артрита в качестве препаратов первой линии терапии используются НПВП, колхицин и ГКС перорально или внутрисуставно. Выбор препарата, дозировка и длительность применения должны быть индивидуальны и зависеть от множества факторов: сопутствующих заболеваний, ограничивающих применение конкретного средства, абсолютных и относительных противопоказаний к применению лекарств, личного опыта пациента, тяжести артрита и т. д. В качестве вспомогательной терапии возможно локальное применение криотерапии (пакетов со льдом). Следует отметить, что данные об эффективности альтернативных методов лечения острых артритов при подагре, за исключением применения криотерапии (низкий уровень доказательности), отсутствуют.

Нестероидные противовоспалительные препараты. В настоящее время в клинической практике применяется около 20 НПВП. Препараты данной группы обладают хорошими противовоспалительным и анальгезирующим эффектами и могут с успехом использоваться для купирования подагрического артрита. Они должны назначаться как можно раньше, в максимальной суточной дозе, и отменяться через 1–2 дня после купирования симптомов артрита. Нет однозначных данных, что применение НПВП в виде инъекций имеет преимущество в сравнении с пероральным приемом по выраженности обезболивающего и противовоспалительного действия.

Выбор препарата у конкретного пациента индивидуален. Необходимо учитывать частоту острых приступов подагры, количество пораженных суставов, сопутствующие заболевания, наличие противопоказаний для приема НПВП, предыдущий опыт лечения препаратами данной группы иных нозологий, а также опыт применения отдельных препаратов для купирования приступов подагры у данного пациента.

Неблагоприятные эффекты НПВП:

1) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ):

– НПВП-гастропатия: развитие эрозий слизистой оболочки и язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки;

– НПВП-энтеропатия: малозаметная кровопотеря, источником которой могут быть труднодиагностируемые изменения слизистой тощей и подвздошной кишки, приводящие к развитию железодефицитной анемии;

– НПВП-ассоциированная диспепсия: все неприятные симптомы, возникающие со стороны верхних отделов ЖКТ, кроме изжоги и рефлюкса;

– поражение печени: очень редко и обусловлено идиосинক্রазией (чаще всего бывает вызвано приемом нимесулида и сулиндака);

2) со стороны сердечно-сосудистой системы:

– увеличение уровня артериального давления и снижение эффективности антигипертензивной терапии при приеме НПВП;

– возрастание риска тромбоза;

– прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН);

– использование диуретиков совместно с НПВП усиливает проявления ХСН, что связано со снижением эффекта диуретиков при приеме НПВП;

– использование ингибиторов АПФ / сартанов в сочетании с НПВП может сопровождаться снижением СКФ и увеличением риска развития/усугубления почечной недостаточности;

3) нефротоксичность:

– все НПВП обладают нефротоксичностью различной степени выраженности;

– кеторолак и индометацин могут привести к развитию острой почечной недостаточности;

– ибупрофен и напроксен повышают риск развития интерстициального нефрита;

– наиболее безопасны селективные НПВП (акцент на минимально эффективные дозы);

4) со стороны бронхолегочной системы:

– обострение бронхиальной астмы отмечается у 10–20 % пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте, у остальных бронхоспазм встречается менее чем в 1 % случаев;

– НПВП, ассоциирующиеся с поражением легких: ацетилсалициловая кислота и неселективные НПВП;

– механизм действия: ЦОГ-1 принимает участие в регуляции просвета бронхов, и ее ингибирование при приеме НПВП способствует развитию бронхоспазма;

– при необходимости приема следует отдать предпочтение селективным ингибиторам ЦОГ-2.

Для облегчения выбора НПВП с учетом индивидуальных особенностей пациента в Российской Федерации были опубликованы клинические рекомендации по рациональному использованию НПВП. Рекомендуется для оптимальной терапии оценивать факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы (табл. 3) и с учетом полученных данных назначить определенный НПВП (табл. 4).

Таблица 3

Основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений

Риск осложнений	ЖКТ	Сердечно-сосудистая система
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией); кровотечение из ЖКТ или перфорация в анамнезе; прием низких доз ацетилсалициловой кислоты (менее 250 мг/сут) или любых иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов	Без подсчета SCORE: ИБС, инфаркт миокарда, ишемический инсульт / транзиторная ишемическая атака в анамнезе, СД 2-го типа, ХБП. С подсчетом SCORE: SCORE \geq 5 %
Умеренный	Пожилые возраст (65 лет и старше), диспепсия, курение, прием ГКС, инфицированность <i>Helicobacter pylori</i>	SCORE 1–4 %
Низкий	Отсутствие факторов риска	SCORE < 1 % и отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы

Таблица 4

Алгоритм назначения НПВП

Риск осложнений со стороны ЖКТ	Риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы		
	низкий	умеренно высокий	очень высокий*
Низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим кардиоваскулярным риском: напроксен, целекоксиб, кетопрофен, низкие дозы ибупрофена (\leq 1200 мг/сут)	Избегать назначения любых НПВП
Умеренный	Неселективные НПВП + ИПП; селективные НПВП	Напроксен + ИПП или целекоксиб	
Высокий	Целекоксиб или эторикоксиб + ИПП	Целекоксиб + ИПП	

* Инфаркт миокарда, ишемический инсульт / транзиторная ишемическая атака в анамнезе, ИБС, СД 2-го типа с поражением органов-мишеней, ХСН \geq 2 NYHA.

Колхицин. Колхицин, в основе действия которого лежит подавление миграции лейкоцитов в очаге воспаления и фагоцитоза кристаллов МУН, относится к препаратам выбора, используемым для купирования приступа подагрического артрита. В настоящее время пересмотрена схема терапии колхицином: есть основания считать, что назначение более низких доз препарата столь же быстро и эффективно может уменьшать боль и воспаление, как и максимальные дозировки, при этом переносимость низких доз (по 0,5–1 мг 1–2 раза в сутки) намного лучше. Лечение колхицином следует начинать как можно раньше с момента появления симптомов. Данный препарат является оптимальным выбором для пациентов с сердечно-сосудистой патологией, а также не обладает гастротоксичностью.

Побочные эффекты колхицина требуют своевременного выявления и контроля. Прием колхицина нередко сопровождается тошнотой, рвотой, диареей (наиболее частые побочные реакции). На фоне приема может развиваться миопатия (чаще при использовании высоких доз или при совместном применении со статинами, фибратами, верапамилом, дилтиаземом, циклоспорином, антибактериальными препаратами (азитромицин, кларитромицин) и др.). Среди тяжелых нежелательных эффектов терапии также нужно отметить нейропатию, цитопению (тромбо-, лейкопению, апластическую анемию, панцитопению).

У пожилых пациентов с патологией печени, почечной недостаточностью препарат должен применяться с осторожностью.

Применение колхицина противопоказано при СКФ менее 10 мл/мин/1,73 м², пациентам на гемодиализе и с нарушением функции печени.

Глюкокортикостероиды. Если НПВП и колхицин противопоказаны или неэффективны, для купирования острого подагрического артрита возможно использование ГКС. При затяжном приступе артрита ГКС применяются в дозе 30–35 мг по преднизолону в течение 3–5 дней, далее дозу быстро снижают до полной отмены (длительность приема — до 10–14 дней). Следует помнить, что эффективность ГКС не выше эффективности НПВП, при этом частота побочных реакций сопоставима. При моноартрите внутрисуставные инъекции ГКС предпочтительнее.

В то же время, по данным ряда исследований, риск развития нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых заболеваний даже при коротком курсе перорального, внутривенного, внутрисуставного введения ГКС достаточно высок.

Канакинумаб. При рефрактерном течении подагрического артрита можно рассмотреть назначение ингибиторов ИЛ-1. В некоторых странах Европы и в Российской Федерации зарегистрирован препарат канакинумаб —

ингибитор ИЛ-1 β . Он показан пациентам с тяжелым хроническим подагрическим артритом, резистентным к другой противовоспалительной терапии, или с сопутствующими заболеваниями, ограничивающими прием НПВП, ГКС и колхицина. Препарат необходимо назначать, убедившись в отсутствии текущей инфекции.

Эффект канакиумаба превышает эффективность ГКС и колхицина и сохраняется в течение 2–3 месяцев. Указанный период оптимален для назначения уратснижающих препаратов, так как каждый из них, независимо от механизма действия, в первые месяцы применения увеличивает риск новых приступов артрита.

УРАТСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

УСТ служит основой оптимальной терапии подагры. Ее цель — достижение и постоянное поддержание целевого уровня МК сыворотки крови менее 360 мкмоль/л. У пациентов с тяжелой тофусной подагрой целесообразно снижение концентрации МК менее 300 мкмоль/л. Возможность назначения УСТ должна быть рассмотрена у всех пациентов сразу после постановки диагноза. Пациенты с подагрой должны получать полную информацию и быть полностью вовлеченными в процесс принятия решений, касающихся проведения УСТ.

УСТ проводится непрерывно, длительно, препараты должны использоваться в тех дозах, которые позволяют поддерживать сывороточный уровень МК в рамках целевого. Уратснижающие лекарственные препараты назначаются после купирования приступа артрита сначала в минимальной дозе, которая постепенно увеличивается каждые 2–4 недели до достижения целевых уровней МК (при недостижении искомого значения МК в крови доза препарата увеличивается вплоть до максимально допустимой).

Частой ошибкой является необоснованная отмена уратснижающего препарата при возникновении острого приступа артрита на фоне УСТ. В этом случае речь может идти только о недостаточной эффективности применяемой дозы (эффективность оценивается по достигнутому уровню МК в сыворотке), и после купирования приступа артрита следует продолжить титрование дозы до достижения целевого уровня МК менее 360 мкмоль/л. Этот уровень МК следует поддерживать пожизненно. Более низкий целевой сывороточный уровень — менее 300 мкмоль/л — рекомендуется для более быстрого растворения кристаллов у пациентов с тяжелой подагрой (тофусы,

хроническая артропатия, частые приступы) вплоть до полного растворения кристаллов и излечения подагры.

Препараты, применяемые при подагре с уратснижающей целью, разделяют на два основных класса:

1) урикоостатические (урикодепрессанты) — аллопуринол и фебуксостат, которые снижают выработку МК за счет конкурентного ингибирования ксантиноксидоредуктазы;

2) урикозурические — пробенецид, бензбромарон, лесинурад, увеличивающие экскрецию МК с мочой за счет блокирования реабсорбции уратов в почечных канальцах (в нашей стране данные препараты в настоящее время не зарегистрированы).

Для УСТ в Республике Беларусь в настоящий момент доступны аллопуринол и фебуксостат. В основе действия данных препаратов лежит ингибирование фермента ксантиноксидазы, регулирующего трансформацию гипоксантина в ксантин, а ксантин в последующем в МК.

В качестве препарата первой линии терапии рекомендовано назначение *аллопуринола* в стартовой дозе 100 мг/сут, которую постепенно, каждые 2–4 недели, увеличивают в зависимости от концентрации МК в крови до достижения ее целевого уровня. Назначение аллопуринола в большей стартовой дозе может многократно увеличивать риск тяжелых кожных реакций, поэтому соблюдать указанные правила приема препарата нужно неукоснительно. При развитии любых кожных реакций препарат следует отменить, и в последующем данному пациенту он не назначается даже в сниженной дозе. Максимальная суточная доза аллопуринола — 900 мг/сут. Вероятность снижения концентрации МК меньше 360 мкмоль/л (или меньше 300 мкмоль/л при наличии тофусов) при приеме терапевтических доз аллопуринола весьма высока — 86 % . Средняя доза этого лекарственного средства, необходимая для достижения целевого значения МК менее 360 мкмоль/л, составляет 400 мг/сут. Делить дозу на несколько приемов не нужно.

Несмотря на то, что при правильном титровании дозы аллопуринола риск побочных явлений почти не меняется и остается низким, есть категории пациентов, у которых при приеме аллопуринола требуется особая осторожность (минимальная начальная доза 50 мг/сут) и постоянный тщательный контроль состояния и показателей лабораторных тестов. К ним относятся:

- пожилые пациенты;
- пациенты со сниженной функцией почек (особенно если аллопуринол применяется совместно с тиазидными диуретиками и ингибиторами АПФ);
- пациенты с печеночной недостаточностью (контроль печеночных тестов, особенно в начале терапии);

– пациенты с наличием аллели гена HLA-b*5801 (симптом гиперчувствительности — лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями; токсический эпидермальный некролиз);

– пациенты с опухолевыми заболеваниями, которым для коррекции ГУ аллопуринол рекомендуется применять перед началом лечения цитостатиками. В таких случаях следует принимать минимальную эффективную дозу. Кроме того, с целью уменьшения риска отложения МК и МУН в мочевыводящих путях необходимо принять меры для поддержания оптимального диуреза и ощелачивания мочи;

– пациенты, которые одновременно принимают аллопуринол и цитостатики (необходим более частый контроль картины периферической крови).

В случае невозможности достижения целевого уровня МК в крови при приеме аллопуринола или наличии противопоказаний (у пациентов с СКФ меньше 60 мл/мин/1,73 м²) назначается *фебуксостат* — непуриновый селективный ингибитор ксантиноксидазы, который метаболизируется исключительно в печени и оказывает минимальное воздействие на другие ферменты, вовлеченные в пуриновый и пиримидиновый обмен. Он отличается от аллопуринола лучшей переносимостью и более высокой биодоступностью.

Начинается терапия фебуксостатом со стартовой дозы 40 или 80 мг/сут. При необходимости (при недостижении целевых значений МК) через 2 недели от начала приема доза может быть увеличена до 80–120 мг/сут. Препарат хорошо переносится. Побочные реакции встречаются редко (наиболее распространенные — развитие острого приступа подагры, нарушение функций печени, тошнота, диарея, головная боль, сыпь и отеки).

Назначая фебуксостат, следует помнить, что, согласно инструкции по применению, данный препарат не рекомендуется пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, инфарктом миокарда, инсультом или нестабильной стенокардией).

Прием хорошо и давно известных урикозурических препаратов, таких как пробенецид, бензбромарон, в последние годы был значительно ограничен в связи с полученными данными по безопасности их применения. В последние годы интерес специалистов больше сместился на новые урикозурики — лезинурад, веринурад, архалофенат и дотинурад, которые в настоящее время активно изучаются.

Пробенецид снижает реабсорбцию органических анионов из проксимальных канальцев почек за счет ингибирования активности белка — переносчика URAT1. Препарат может усиливать снижение сывороточной концентрации МК на фоне лечения аллопуринолом, но это благоприятное взаимодействие является значимым только при СКФ более 50 мл/мин/1,73 м². Пробенецид противопоказан и неэффективен у пациентов с почечными камнями и нарушением функции почек.

Бензбромарон — урикозурический препарат, который считается более эффективным, чем пробенецид. Он также ингибирует транспорт МК, в основном посредством URAT1. Метаболизм бензбромарона частично происходит в печени, что позволяет его назначать пациентам с легкой и умеренной ХБП. В последние годы появились данные о потенциальной гепатотоксичности данного препарата, из-за чего он был снят с продаж в некоторых европейских странах и США.

Большие надежды в отношении контроля ГУ, особенно у лиц с непереносимостью аллопуринола и/или фебуксостата или недостаточной их эффективностью, возлагаются на новые лекарственные средства.

Архалофенат — агонист активатора фактора транскрипции PPAR- γ — урикозурический препарат, блокирующий реабсорбцию МК и подавляющий воспаление, вызванное кристаллами МУН. Abhishek и соавторы показали, что архалофенат в дозе 600 и 800 мг/сут предотвращает приступы острого подагрического артрита при одновременном снижении уровня уратов в сыворотке крови на 19 и 24 % соответственно. Согласно проведенным исследованиям архалофенат достаточно безопасный препарат. Он не вызывал каких-либо серьезных неблагоприятных реакций и не изменял почечную функцию.

Интересные данные получены при исследовании и другого нового урикозурика — *веринурада* — высокоаффинного и селективного ингибитора транспортера URAT1. Препарат является одним из наиболее эффективных современных ингибиторов URAT1. In vivo веринурад в однократной дозе 40 мг вызывал снижение сывороточного уровня МК на 62 %. При этом отмечались хорошая переносимость препарата и отсутствие серьезных неблагоприятных реакций.

Все перечисленные новые урикозурические препараты показали в исследованиях высокую эффективность и, возможно, в будущем будут широко использованы в клинической практике.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРИСТУПОВ АРТРИТА

В первые месяцы УСТ, независимо от используемого препарата, существует определенная вероятность развития острых приступов подагрического артрита. Для их профилактики совместно с УСТ рекомендуется назначать (в отсутствие противопоказаний) низкие дозы колхицина (0,5 мг/сут). При невозможности использования колхицина применяются НПВП в средних терапевтических дозах (например, напроксен по 250–275 мг 2 раза в сутки, эторикоксиб 60 мг 1 раз в сутки, мелоксикам 7,5 мг 1 раз в сутки или др.), в очень редких случаях — ГКС.

Лекарственная профилактика приступов артрита при инициации УСТ должна быть неотъемлемым компонентом терапии подагры и назначаться

в каждом случае, если у пациента нет противопоказаний к соответствующим препаратам. Отказ от нее приведет к увеличению частоты приступов артрита и, как следствие, к необходимости приема тех же лекарственных средств, но в более высоких дозах. Если же приступ случается, он, как правило, менее тяжелый и непродолжительный. При этом у пациентов возрастает приверженность к УСТ. Рекомендуемая длительность профилактической терапии составляет 6 месяцев, но этот срок индивидуален.

Профилактики отложения уратных камней

Для профилактики отложения уратных камней контролируют рН мочи и при кислой ее реакции назначают курсовой прием ощелачивающих препаратов.

Показатели рН мочи определяются несколько раз в течение дня для правильного подбора дозы препаратов. Кислотность мочи может незначительно меняться в зависимости от температуры тела человека, физической нагрузки. Обычно наиболее низкие значения рН (кислая реакция) бывают с утра натощак, наиболее высокие (щелочная реакция) — после еды. Если в рационе человека много мяса, то реакция мочи будет более кислая, если преобладает растительная пища — щелочная. Нормальное значение рН мочи — 5,5–7,0 относительных единиц. Уратные камни состоят из МК и ее калиевых и натриевых солей. Для профилактики камнеобразования рекомендуется курсовой прием препаратов, ощелачивающих мочу, — смеси цитратных солей. Примером такого препарата является Блемарен, растворяющий и предупреждающий образование мочекислых камней за счет ощелачивания мочи до значений рН 6,6–6,8 (при таких значениях значительно повышается растворение солей МК). В состав 1 шипучей таблетки входят: лимонная кислота — 1197 мг, калия гидрокарбонат — 967,5 мг, натрия цитрат безводный — 835,5 мг. Суточная доза индивидуальна, обычно — 3 таблетки в день. В отсутствие данного препарат возможен прием фитопрепаратов — отваров Иван-чая, листьев толокнянки, хвоща полевого, экстракта марены красильной в таблетках. Длительность приема — до 6 недель.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Gout*, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions of disease states of gout / D. Bursill, W. J. Taylor, R. Terkeltaub [at all.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2019. – Vol. 78 (11). – P. 1592–1600.
2. *Бессимптомная гиперурикемия: очевидное, спорное, гипотетическое* / В. В. Шабалин, Ю. И. Гринштейн, Р. Р. Руф, Н. С. Самсонов // *Профилактическая медицина*. – 2023. – Vol. 26 (7) – P. 103–109.
3. *Dalbeth, N.* Hyperuricaemia and gout: Time for a new staging system? / N. Dalbeth, L. Stamp // *Ann Rheum Dis*. – 2014. – Vol. 73 (9). – P. 1598–1600.
4. *Chhana, A.* Factors influencing the crystallization of monosodium urate: A systematic literature review. *BMC Musculoskelet Disord* / A. Chhana, G. Lee, N. Dalbeth // *Disord*. – 2015. – Vol. 16. – P. 296.
5. *Relationship* between serum urate concentration and clinically evident incident gout: An individual participant data analysis. / N. Dalbeth, A. Phipps-Green, C. Frampton [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2018. – Vol. 77 (7). – P. 1048–1052.
6. *Computational Polarizing Microscopy: A Novel Method to Detection Bifringent Crystals Using Lens-Free On-Chip Microscopy* / S. Y. Lee, Y. Zhang, D. E. Furst [et al.] // *Arthritis Rheumatol*. – 2016. – Vol. 68 (suppl 10). – URL: <https://acrabstracts.org/abstract/computational-polarizing-microscopy-a-novel-method-to-detect-birefringent-crystals-using-lens-free-on-chip-microscopy> (дата обращения: 11.09.2023).
7. *Елисеев, М. С.* Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR) / М. С. Елисеев // *Научно-практическая ревматология*. – 2015. – Vol. 53 (6). – P. 581–585.
8. *2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout* / P. Richette, M. Doherty, E. Pascual [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2017. – Vol. 76 (1). – P. 29–42.
9. *Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов : клинические рекомендации* / А. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов, В. Т. Ивашкин [и др.] // *Научно-практическая ревматология*. – 2018. – № 56. – С. 1–29.
10. *Елисеев, М. С.* Применение канакинумаба при подагре / М. С. Елисеев, Е. Л. Насонов // *Научно-практическая ревматология*. – 2018. – № 56 (S4). – С. 41–48.
11. *2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout* / J. D. FitzGerald, N. Dalbeth, T. Mikuls [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020. – Vol. 72 (6). – P. 744–60.
12. *Abhishek, A.* Managing gout flares in the elderly: Practical considerations / Abhishek A. *Drugs Aging*. – 2017. – Vol. 34 (12). – P. 873–880.
13. *The pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of arhalofenate in combination with febuxostat when treating hyperuricemia associated with gout* / A. S. Steinberg, B. D. Vince, Y. J. Choi [et al.] // *J Rheumatol*. 2017. – Vol. 44 (3). – P. 374–379.
14. *Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of verinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in healthy adult male subjects* / Z. Shen, M. Gillen, J. N. Miner [et al.] // *Drug Des Devel Ther*. 2017. – № 11. – P. 2077–2086.
15. *Чикина, М. Н.* Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные) / М. Н. Чикина, М. С. Елисеев, О. В. Желябина // *Современная ревматология*. – 2021. – № 15 (2). – С. 50–56.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Введение	3
Бессимптомная гиперурикемия	4
Подагра.....	8
История изучения заболевания.....	8
Эпидемиология.....	10
Патогенез	11
Клиника.....	13
Диагностика.....	16
Основные принципы лечения	22
Лечение острого приступа подагры	26
Уратснижающая терапия.....	30
Лекарственная профилактика приступов артрита	33
Профилактики отложения уратных камней	34
Список использованной литературы.....	35