

БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ВОЕННО-МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ  
КАФЕДРА ВОЕННО-ПОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Начальник кафедры ВПТ, д.м.н., доцент  
полковник м/с Рудой А.С.

Преподаватель: профессор кафедры ВПТ,  
к.м.н., доцент Нехайчик Т.А.

РЕФЕРАТ ПО ВНУТРЕННИМ БОЛЕЗНЯМ НА ТЕМУ  
Подагра. Этиология и патогенез. Клиническая картина. Принципы лечения и  
купирования острого приступа.

*Оценка 10 - десять*  
*Нехайчик*

Слушатель 6 курса группы 4602  
Лейтенант Орсич Е.О.

## Содержание

|     |                                  |    |
|-----|----------------------------------|----|
| 1)  | Актуальность                     | 3  |
| 2)  | Цели и задачи исследования       | 3  |
| 3)  | Эпидемиология                    | 3  |
|     | -Определение понятия             | 4  |
|     | -Распространенность              | 4  |
| 4)  | Этиология                        | 5  |
|     | -Уратный гомеостаз               | 5  |
|     | -Нарушение обмена пуринов        | 5  |
| 5)  | Патогенез                        | 6  |
| 6)  | Классификация                    | 7  |
| 7)  | Клиника                          | 8  |
| 8)  | Диагностика                      | 11 |
| 9)  | Лечение                          | 15 |
| 10) | Значение для практической работы | 21 |
| 11) | Выводы                           | 22 |
| 12) | Список литературы                | 22 |

## **Актуальность**

В большинстве стран мира подагра является актуальной медико-социальной проблемой в связи с широкой распространенностью, поражением преимущественно мужчин среднего возраста, прогрессирующим характером течения заболевания, высокой частотой осложнений. По данным эпидемиологических исследований имеет место истинное увеличение распространенности болезни как в странах с высоким экономическим уровнем жизни, так и в последнее время в регионах, в которых ранее подагра считалась редким заболеванием. Эти колебания, скорее всего, зависят от различных традиций и характера питания, к которым можно отнести чрезмерное употребление мяса, жирной пищи и злоупотребление алкогольными напитками.

В настоящее время известно, что клинические проявления подагры не ограничиваются поражением опорно-двигательного аппарата и почек. Общепринято мнение разных авторов рассматривать подагру как серьезную первично хроническую системную патологию, протекающую с постоянным образованием и накоплением микрофузных депозитов в различных органах и тканях организма. Особенностью подагры является частое сочетание с такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет II типа, для которых характерен высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Несмотря на то, что острый артрит первого плюснефалангового сустава является классическим проявлением подагры, в настоящее время, как и ранее, имеет место поздняя диагностика заболевания. Подагра диагностируется через 5-10 лет от начала дебюта болезни на стадии хронического подагрического артрита и множественных системных проявлений.

Подагра приводит к частой временной потере трудоспособности, ограничению профессиональной деятельности, инвалидности, что делает это заболевание актуальной проблемой здравоохранения и тяжелой социальной и экономической ношей для общества. Так, ежегодные затраты на лечение новых случаев острого подагрического артрита в США оцениваются в 27,4 млн. долларов, ограничение жизнедеятельности вследствие подагры за период с 1979 по 1981 гг. составило 37 млн. дней. Подагра наиболее часто приводит к инвалидности лиц трудоспособного возраста.

### **ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ**

Цель: ознакомиться с основными аспектами этиологии, патогенеза, клиники и лечения подагры в соответствии с основными положениями европейских рекомендаций EULAR 2016.

Задачи:

- 1) Обсудить этиологию и патогенез подагры, клинические проявления заболевания,
- 2) разобраться в вопросах диагностики и дифференциальной диагностики подагрического артрита в соответствии с рекомендациями 2016 года
- 3) научиться правильно интерпретировать полученные данные клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования для формирования рационального терапевтического подхода.

### **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

#### *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 гиперурикемией ГУЕ.

#### *РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ*

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 тиазидных 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

### 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 ксантиндегид-рогеназой. 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 секретированы в их просвет. Около  $\frac{2}{3}$  ежедневно образуемых уратов выводятся почками, а  $\frac{1}{3}$  — экскретируется кишечником.

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.

### НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ПУРИНОВ

Основным биохимическим признаком подагры является гиперурикемия (повышение концентрации уратов в крови). Запасы мочевой кислоты в организме в норме составляют 1000 мг при скорости их обновления в пределах 650 мг/сут. Нарушение обмена пуринов может приводить к повышению уровня мочевой кислоты в крови. Источником образования мочевой кислоты в организме являются пуриновые соединения, поступающие с пищей, а также образующиеся в организме в процессе обмена нуклеотидов (схема 1). Главными источниками биосинтеза пуринов в организме являются фосфорибозилпирофосфат (ФРПФ) и глутамин. Из них образуется основной предшественник пуриновых нуклеотидов - инозиновая кислота. Обмен инозиновой кислоты может происходить путем включения ее в нуклеиновые кислоты или последовательного расщепления на гипоксантин, ксантин и мочевую кислоту. В организме человека эти процессы обратимы под действием гипоксантингуанина-ФРТ (ГГФРТ). Превращение гипоксантина в ксантин и мочевую кислоту происходит под действием фермента ксантиноксидазы. Механизм биосинтеза пуринов может нарушаться на любом уровне в цепи ферментативных реакций. Полный дефицит ГГФРТ наряду с картиной подагрического артрита приводит к выраженным психоневрологическим нарушениям - умственной отсталости, аутоагрессивности, хореоатетозу. Такой симптомокомплекс получил название синдрома Леша-Найхена. Развитие семейной подагры, обусловленное генетическим дефектом X-хромосомы,

наблюдается при частичном дефиците ГГФРТ. При наследственно обусловленной подагре редко встречается уролитиазная форма нефропатии, чаще выявляется очаговый гломерулонефрит с изменениями в канальцах, строме и сосудах. Особенностью течения данной формы подагры является то, что она обычно не связана с полом и проявляется в молодом возрасте.

Проявлению скрытых, генетически обусловленных ферментативных дефектов способствуют экзогенные факторы: переедание, чрезмерное употребление продуктов, содержащих пуриновые основания, злоупотребление алкоголем, переохлаждение и др. Имеет значение высокая калорийность пищи в сочетании с низкой физической активностью. Известен афоризм: «партнерами гиперурикемии являются друзья избытка».

Подробный перечень факторов, способствующих гиперурикемии, приводит в своей работе Дж. Скотт (1990):

- факторы, обуславливающие повышенное образование мочевой кислоты: специфические ферментные дефекты, снижение активности гипоксантин-гуанин-фосфорибозил трансферазы, повышение активности фосфорибозил-пирофосфат-синтетазы, усиление обмена нуклеопротеинов, характер питания;
- факторы, обуславливающие замедление выведения мочевой кислоты: нарушение функции почек и уменьшение объема внеклеточной жидкости, лекарства, голодание и накопление кетонных соединений, артериальная гипертензия, микседема и т. д.;
- другие факторы риска: раса, пол, возраст, нарушение липидного обмена, алкоголь.

Клинически выделяют *первичную и вторичную подагру*. Среди больных *первичной подагрой* преобладают больные, у которых нарушено выведение мочевой кислоты почками (90%). Повышенный синтез уратов наблюдается лишь у 10% таких пациентов. В норме 2/3 мочевой кислоты выводится почками, около 1/3 с калом и менее 1% с потом. Выведение уратов через почки включает четыре фазы (фльтрация мочевой кислоты, ее реабсорбция в проксимальных канальцах, секреция уратов и повторная реабсорбция). В итоге с мочой выводится лишь 8-12% от первоначально профильтровавшейся мочевой кислоты. У отдельных больных могут наблюдаться как изолированные дефекты различных фаз выведения мочевой кислоты, так и комбинированные нарушения.

*Вторичной* подагра называется тогда, когда она является лишь одним из синдромов заболевания, при котором может возникнуть нарушения метаболизма мочевой кислоты. Причины развития вторичной подагры разнообразны и приводятся ниже.

*Причины повышенного образования мочевой кислоты при вторичной подагре*

1. Истинная полицитемия, вторичная полицитемия у больных с врожденными «синими» пороками сердца и с хроническими заболеваниями легких.
2. Острые и хронические лейкозы, миеломная болезнь, лимфомы, карцинома почек и другие злокачественные опухоли.
3. Гиперпаратиреоз.
4. Псориаз (гиперурикемия связана с площадью поражения кожи).
5. Гемоглобинопатия (серповидно-клеточная анемия, талассемия, и др.), врожденная гемолитическая анемия, пернициозная анемия и другие мегалобластные анемии.

6. Некоторые врожденные дефекты коагуляции (болезнь Виллебранда).
7. Болезнь Гоше.
8. Инфекционный мононуклеоз ( гиперурикемия обычно в первые 10 дней болезни).
9. Гликогеноз I, III, V, VII типа.
10. Гипоксемия.
11. Значительная перегрузка скелетных мышц.
12. Избыточное употребление в пищу продуктов, богатых пуринами. Злоупотребление алкогольными напитками.

*Причины выведения мочевой кислоты почками при вторичной подагре*

1. Хроническая почечная недостаточность.
2. Заболевания почек, не сопровождающиеся почечной недостаточностью, характеризующиеся преимущественно интерстициальными (канальцевыми) изменениями (поликистоз почек, анальгетическая нефропатия, гипергидроз); кетоацидоз; ацидоз, обусловленный избытком молочной кислоты.
3. Прием диуретических средств.
4. Обезвоживание.
5. Бериллиоз.

*Другие (не вполне выясненные) причины вторичной подагры*

1. Свинцовая интоксикация (в том числе использование суррогатных алкогольных напитков, контакт с красителями, использование керамической посуды).
2. Гипопаратиреоз.
3. Саркоидоз.
4. Прием салицилатов в небольших дозах, циклоспорина, пиразинамида, этамбутола.  
Артериальная гипертензия.

## **ПАТОГЕНЕЗ**

*Патогенез отложений кристаллов уратов*

Клинические проявления подагры связаны с отложением в тканях кристаллов мочевой кислоты. Механизм отложения уратов до конца не выяснен. Определенное значение имеет недостаточная васкуляризация тканей, что подтверждается преимущественным отложением уратов в сухожилиях и хрящах. К факторам, определяющим образование кристаллов, относят концентрацию уратов, локальную температуру и наличие субстанций, удерживающих ураты в жидкости - протеогликанов. Повышение диффузии воды из сустава ведет к увеличению концентрации уратов, что способствует их кристаллизации. Большое значение для

кристаллизации мочевой кислоты имеет и рН сыворотки крови. Доказано, что полное растворение солей мочевой кислоты происходит при рН = 12,0-13,0, что невозможно *in vivo*. Растворимость уратов зависит от температуры окружающей среды: переохлаждение периферических суставов способствует кристаллизации уратов и образованию микротофусов.

Процессы отложения солей мочевой кислоты в тканях определяют клинические проявления подагры. Наиболее ярким из них является острый подагрический артрит (схема №1). Непосредственной причиной воспаления служит кристаллизация мочевой кислоты в полости сустава, наступающая под действием провоцирующих факторов.

Клетки синовиальной мембраны инициируют воспаление, активация их сопровождается секрецией цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-а и ИЛ-8. Именно эти цитокины провоцируют приток нейтрофилов в полость суставов. Выпавшие кристаллы, покрытые протеином (IgG), через реакцию с Fc рецепторами на поверхности клеток обеспечивают фагоцитоз с образованием фаголизосом. Фаголизосомальные ферменты удаляют IgG с поверхности кристаллов, водородные соединения индуцируют лизис мембран. В результате высвобождаются протеолитические ферменты лизосом, происходит секреция радикалов кислорода, простагландинов, лейкотриенов и других медиаторов воспаления. Кристаллы уратов являются активаторами комплемента, они активируют фактор Хагемана и каскад кининов.

Таким образом, активация калликреиновой и кининовой систем, увеличение проницаемости сосудистой стенки, активация системы комплемента, усиливая хемотаксис лейкоцитов к кристаллам уратов, поддерживают воспалительный процесс. В очаге воспаления снижается рН среды, что способствует еще большей кристаллизации уратов. Создается патогенетический порочный круг.

**Схема 1. Патогенез подагрического артрита**



Самостоятельное стихание воспалительного процесса в суставе при подагре определяется способностью фагоцитов переваривать кристаллы и выделять ряд противовоспалительных факторов, в частности ТФР-Р.

Остается недостаточно ясным, почему артрит при подагре преимущественно развивается ночью. Поскольку скорость диффузии уратов из синовиальной жидкости в плазму в 2 раза меньше скорости диффузии воды, предполагается, что ночью, в покое, когда уменьшается гидратация тканей, может происходить перенасыщение суставной жидкости мочевой кислотой.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Подагру классифицируют по этиопатогенетическому признаку, механизму накопления мочевой кислоты, клиническому течению заболевания и вариантам суставных проявлений.

*По этиопатогенетическому признаку выделяют:*

- первичную (идиопатическую) подагру;
- вторичную подагру (вызванную другим заболеванием или медикаментами).

*По механизму накопления мочевой кислоты подагра может быть:*

- метаболического типа;
- гипоэкскреторного типа;
- смешанного типа.

*По клиническому течению выделяют следующие формы заболевания. (Американская ассоциация ревматологов):*

- бессимптомная гиперурикемия;
- острый подагрический артрит;
- подагра с развитием тофусов;
- мочекаменный уролитиаз и другая, ассоциированная с подагрой патология почек.

*По течению заболевания среди суставных вариантов выделяют:*

- острый подагрический артрит;
- интермиттирующий артрит;
- хронический артрит с отложением параартикулярных тофусов.

## 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 переизбыток, 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, 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.

*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 —  $\leq 4$ ;
- умеренная — 5–6;
- сильная —  $\geq 7$ .

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, что 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 выявляются 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 мочекислы 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  $\beta$ 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.

## ДИАГНОСТИКА ПОДАГРЫ

### *Рентгеновское исследование*

Имеет наибольшее значение из инструментальных методов диагностики. Оно позволяет выявить специфические для подагрического артрита изменения. При остром артрите специфических изменений на рентгенограммах не выявляется. Достоверные рентгенологические признаки при хронической подагре появляются обычно не ранее чем через 5 лет от начала заболевания. При этом можно одновременно наблюдать признаки деструкции, дегенерации и регенерации. На фоне умеренного остеопороза в эпифизах костей могут выявляться вакуолеобразные дефекты костной ткани с ободком склероза (*симптом «пробойника»*). Более характерна возникающая с течением времени выраженная деструкция не только субхондрального участка кости, но и всего эпифиза и даже части диафиза (внутрисуставной остеолит). Типичен симптом *«вздутия костного края»* над порозными или кистевидно измененными участками кости. Иногда обнаруживаются утолщения и расширение мягких тканей, что обусловлено отложением в них уратов. В редких и далеко зашедших случаях возможно полное разрушение эпифизов и замещение их уратными массами. При длительном течении болезни появляются рентгенологические признаки вторичного артроза.

*Выделяют три рентгенологические стадии хронического подагрического артрита [Кавеноки-Минц Э., 1987]:*

1. Крупные кисты в субхондральной зоне кости или в более глубоких ее слоях, иногда уплотнение мягких тканей.
2. Крупные кисты вблизи сустава и мелкие эрозии на суставных поверхностях, постоянное уплотнение околосуставных мягких тканей, иногда с кальцификатами.
3. Большие эрозии, но менее чем на 1/3 суставной поверхности; остеолит эпифиза, значительное уплотнение мягких тканей с отложением извести.

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 сердечно-сосудистых болезней | 1,5 |
| Мочевая кислота > 6 мг/дл (360 мкмоль/л)                      | 3,5 |

### Классификационные критерии

В 1963 г. в Риме на международном симпозиуме были разработаны критерии диагностики подагры.

1. Повышение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови (более 0,42 ммоль/л у мужчин и 0,36 ммоль/л у женщин).
2. Наличие подагрических узлов (тофусов).
3. Выявление при микроскопическом или химическом исследовании кристаллов натрия урата в синовиальной жидкости суставов или в тканях.
4. Острые приступы артрита, возникающие внезапно с полной клинической ремиссией в течение 1-2 нед.

*Диагностическое правило: диагноз подагры считается достоверным при наличии, по крайней мере, двух из четырех приведенных критериев.*

Для диагностики подагрического артрита в 1975 году Американской Ассоциацией Ревматологов (ААР) были рекомендованы предварительные классификационные критерии, одобренные ВОЗ в 2002 году.

### Классификационные критерии диагностики и лечения острого подагрического артрита

А. Наличие характерных кристаллов мочевой кислоты в суставной жидкости

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

В. Наличие 6 из 12 ниже перечисленных признаков:

1. Более одной атаки острого артрита в анамнезе
2. Воспаление сустава достигает максимума в 1-й день болезни
3. Моноартрит
4. Гиперемия кожи над пораженным суставом
5. Припухание и боль в первом плюснефаланговом суставе
6. Одностороннее поражение первого плюснефалангового сустава
7. Одностороннее поражение суставов стопы
8. Подозрение на тофусы
9. Гиперурикемия

## 10. Асимметричный отек суставов

## 11. Субкортикальные кисты без эрозий (рентгенография)

## 12. Отрицательные результаты при посеве синовиальной жидкости

Современные критерии диагностики и лечения подагры были созданы в рамках так называемой 3e инициативы 2014 (Evidence, Expertise, Exchange), планируемой как многонациональное сотрудничество, направленное на разработку практических рекомендаций по ревматологии, касающихся исключительно клинических проблем.

1. Идентификация кристаллов должна быть выполнена для установления определенного диагноза подагры; если это невозможно, диагноз подагры может быть подтвержден наличием классических клинических признаков [таких как острый артрит I плюснефалангового сустава (ПлФС), тофусы, быстрый ответ на колхицин] и/или выявлением характерных признаков при томографии. *Уровень доказательности – 2b, уровень согласия – 8,8 (SD 1,6).*
2. У пациентов с подагрой и/или гиперурикемией должна быть определена почечная функция и рекомендуется оценка факторов сердечно-сосудистого риска. *Уровень доказательности – 2c, уровень согласия – 8,4 (SD 2,1).*
3. При остром приступе подагры следует назначать низкие дозы колхицина (до 1,5 мг в сутки), НПВП и/или ГК (внутрисуставно, перорально или внутримышечно в зависимости от сопутствующих заболеваний и риска неблагоприятных реакций). *Уровень доказательности – 1b, уровень согласия – 8,9 (SD 2,1).*
4. Пациентам следует рекомендовать здоровый образ жизни, включая снижение избыточной массы тела, регулярное выполнение физических упражнений, отказ от курения, отказ от излишнего приема алкоголя и подслащенных сахаром напитков. *Уровень доказательности – 5, уровень согласия – 8,5 (SD 1,7).*
5. Аллопуринол должен быть препаратом первой линии уратснижающей терапии; в качестве альтернативы использоваться урикозурики (например, бензбромарон, пробенецид) или фебуксостат; урика в качестве монотерапии должна рассматриваться только у больных с тяжелой подагрой, у которых все другие формы терапии не эффективны или противопоказаны. *Уровень доказательности – 2b, уровень согласия – 9,1 (SD 1,3).*
6. Когда назначается уратснижающая терапия, пациент должен быть проинструктирован о возможном риске обострений артрита и их терапии. Профилактика должна проводиться при помощи колхицина (до 1,2 мг/сут), а при наличии противопоказаний для его назначения или плохой переносимости могут быть использованы НПВП или низкие дозы ГК. Продолжительность профилактики зависит от индивидуальных особенностей пациента. *Уровень доказательности – 5, уровень согласия – 8,1 (SD 2,1).*
7. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью аллопуринол может быть использован при тщательном мониторинге неблагоприятных реакций, с назначения низкой начальной дозы (50–100 мг) и титрованием до достижения целевого сывороточного уровня МК. Фебуксостат и бензбромарон – альтернативные препараты, которые могут быть использованы без регулирования дозы. *Уровень доказательности – 4, уровень согласия – 8,5 (SD 1,7)*
8. Цель лечения – сывороточный уровень МК ниже 0,36 ммоль/л (6 мг/дл) и, в конечном счете, отсутствие атак подагрического артрита и рассасывание тофусов; мониторинг должен включать контроль сывороточного уровня МК, частоты приступов артрита и размеров тофусов. *Уровень доказательности – 2b, уровень согласия – 9,0 (SD 1,8).*
9. Для устранения тофусов следует обеспечить устойчивый сывороточный уровень МК, предпочтительно ниже 0,30 ммоль/л (5 мг/дл); оперативное лечение требуется лишь в

отдельных случаях (например, при компрессии нервов или других мягких тканей, а также при развитии инфекции). *Уровень доказательности – 2b, уровень согласия – 9,2 (SD 1,4).*

10. Фармакологическое лечение бессимптомной гиперурикемии для профилактики подагры, заболеваний почек или сердечно-сосудистых событий не рекомендуется. *Уровень доказательности – 2b, уровень согласия – 8,6 (SD 2,5).*

### Классификационные критерии подагры (EULAR/ACR 2015г.)

| Критерии   | Категории                        | Баллы |
|--|----------------------------------|-------|
| <b>Клинические признаки</b>  |                                  |       |
| Локализация поражения <sup>1</sup>   | Голеностопный сустав /предплюсна | 1     |
|  | 1-й плюсне-фаланговый сустав     | 2     |
| <sup>1</sup> <i>Симптомы бывших когда либо эпизодов: припухлость, боль, болезненность при пальпации</i>  |                                  |       |
| Характеристика бывших когда-либо эпизода (ов) <sup>2</sup>   | одна                             | 1     |
|  | две                              | 2     |
|  | три                              | 3     |
| <sup>2</sup> <i>1 - Эритема над суставом<br/>2 - Невозможность терпеть прикосновение/давление<br/>3 - Большие трудности при ходьбе/неспособность использовать пострадавший сустав</i>  |                                  |       |
| Временная характеристика эпизода (ов) <sup>3</sup>   | Один типичный эпизод             | 1     |
|  | Повторяющиеся эпизоды            | 2     |
| <sup>3</sup> <i>«Типичный эпизод» - ≥2 признаков (независимо от лечения):<br/>- развитие максимальной боли в течение ≤24 часов<br/>- разрешение симптомов в течение ≤14 дней<br/>- полное отсутствие симптомов между эпизодами</i>       |                                  |       |
| Клинически обнаруживаемые тофусы <sup>4</sup>  | Да                               | 4     |
| <sup>4</sup> <i>Тофус: с наличием отделяемого или мелообразный узел под прозрачной кожей с вышележащей васкуляризацией, локализующийся в типичных местах (ухо, сумка локтевого отростка, пальцы стоп, ахиллово сухожилие)</i>            |                                  |       |
| <b>Лабораторные признаки</b>   |                                  |       |
| Сывороточный уровень мочевой кислоты <sup>5</sup>  | 6-<8 мг/дл (360-<480 мкмоль/л)   | 2     |
|  | 8-<10 мг/дл (480-<600 мкмоль/л)  | 3     |
|  | ≥10 мг/дл (≥600 мкмоль/л)        | 4     |
| <sup>5</sup> <i>Сывороточный уровень МК:<br/>- отсутствие уратснижающей терапии;<br/>- межприступный период;<br/>- использование максимального значения<br/>Если сывороточный уровень МК ≤4 мг/дл (240 мкмоль/л) – снимается 4 балла</i> |                                  |       |
| <b>Методы визуализации</b>   |                                  |       |
| Визуальные признаки депозитов уратов в когда-либо пораженном суставе или бурсе: ультразвуковой признак двойного контура или демонстрация уратных депозитов при помощи двухэнергетической компьютерной томографии.                        | Представлены любым способом      | 4     |
| <i>Если не выявлены кристаллы моноурата натрия – снимается 2 балла</i>   |                                  |       |
| Визуализация характерных для подагры повреждений суставов (подагрические эрозии при рентгенографии)  | Представлены                     | 4     |
| <b>Подагра ≥8 баллов</b>   |                                  |       |

## ЛЕЧЕНИЕ

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

Немедикаментозное лечение. Большое внимание уделяется интенсивному обучению пациента, которое включает:

1. убеждение в необходимости изменить образ жизни, отказаться от курения и алкоголя, стремиться к идеальной массе тела и соблюдать диету;
2. 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 коморбид-ностей; 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/м<sup>2</sup>), отка-заться 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:

1. избегать употребления богатых пуринами потрохов (мозги, почки, печень), а также слабоалкогольных напитков и блюд с высоким содержанием фруктозы;
2. 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;
3. поощрять увеличение в пищевом рационе обезжиренных молочных продуктов и овощей.

*Медикаментозное лечение*

Фармакологическое лечение включает 3 основных направления:

- Анальгетическую и противовоспалительную терапию острого приступа подагры.
- Медикаментозную профилактику рецидивов острого подагриче-ского артрита.
- ГУТ.

Лечение острого подагрического артрита

НПВС, колхицин, глюкокортикоиды (ГК) 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 ГК 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 — 1,5 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.

ГК. 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 аце-тонида (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 + ГК внутрисуставно;
- колхицин + ГК *per os*, внутрисуставно, внутримышечно или внутривенно (один из способов);
- ГК внутрисуставно, внутримышечно или внутривенно (один из способов) + ГК *per os*.

Сочетание ГК (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 канакинумаба — 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 (ГК, НПВП, в том числе ингибиторы ЦОГ-2);
- дестабилизация сахарного диабета (ГК);
- обострение хронических инфекций (ГК);
- 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  $\leq 10$  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 - 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:

- тофусы при клиническом или инструментальном обследовании;
- частые атаки острого подагрического артрита (2 и более атаки в год);
- 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, сульфипиразон, 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 синдрома 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 урикостатика 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.

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

В 2016 году в журнале *Annals of the Rheumatic Diseases* были опубликованы обновленные рекомендации. *11 основными пунктами по ведению больных подагрой* являются:

1. Лечение во время острых приступов подагры должно быть назначено как можно раньше. Необходимо обучать пациентов распознавать обострение заболевания и самостоятельно

принимать препараты. Выбор терапии должен быть основан на предыдущем положительном опыте, на наличии противопоказаний, числе и типе пораженных суставов, времени от начала острого приступа заболевания.

2. Терапией первой линии служит назначение колхицина (в течение первых 12 часов) в нагрузочной дозе 1 мг, с последующим приемом через час 0.5 мг в первый день и/или НПВП (в комбинации с ингибитором протонной помпы, если необходимо), оральным кортикостероидом (30-35 мг/день эквивалентных преднизолону в течение 3-5 дней) или внутрисуставная аспирация с инъекцией стероида. Колхицин и НПВП не должны назначаться больным с тяжелой почечной недостаточностью. Колхицин также противопоказан больным, получающим ингибиторы Р-гликопротеина и ингибиторы СYP3A4 (к примеру, циклоспорин, кларитромицин).

3. У пациентов с частыми обострениями подагры и противопоказаниями к колхицину, препаратами выбора должны быть НПВП, стероиды (орально и в виде инъекций), блокаторы ИЛ-1.

4. Профилактическая терапия показана в первые 6 месяцев уратснижающей терапии. С этой целью применяют колхицин в дозе 0,5-1 мг/день (уменьшение дозы необходимо больным со снижением функции почек). Альтернативой колхицину является НПВП в низкой дозе.

5. Использование уратснижающей терапии должно обсуждаться с каждым пациентом. Такая терапия показана всем лицам с обострениями заболевания  $\geq 2$  в год, имеющими тофусы, уратную артропатию и/или камни в почках. Начинать лечение рекомендовано сразу после установления диагноза подагры больным младше 40 лет или имеющим концентрацию мочевой кислоты  $>8$  мг/дл (480 ммоль/л) и/или имеющим сопутствующие заболевания (почечная недостаточность, гипертония, ИБС, ХСН).

6. Начальным целевым уровнем мочевой кислоты следует считать  $<6$  мг/дл (360 ммоль/л), у пациентов с тофусами, частыми обострениями, хронической артропатией необходимо стремиться к сывороточной концентрации  $<5$  мг/дл (300 ммоль/л).

7. Уратснижающую терапию следует начинать с низких доз с последующей титрацией.

8. У больных с нормальной функцией почек аллопуринол рекомендован как препарат первой линии. Стартовая доза 100 мг в день, с дальнейшим повышением на 100 мг каждые 2-4 недели. Если не удастся достичь целевого уровня мочевой кислоты, необходимо перейти с аллопуринола на фебуксостат или урокозурики (пробенацид или бензбромарон). С этих препаратов можно начинать терапию, если отмечается непереносимость аллопуринола.

9. У больных, страдающих почечной недостаточностью, титрование дозы аллопуринола нужно проводить под контролем клиренса креатинина.

10. У пациентов с тяжелым микрокристаллическим артритом, сопровождающимся развитием тофусов и низким качеством жизни, при невозможности достижения требуемого уровня мочевой кислоты, показана назначение пеглотиказы.

11. В случае развития подагры у лиц, находящихся на терапии петлевыми или тиазидными диуретиками, при возможности нужно произвести смену мочегонного. У больных подагрой, страдающих гипертонией, следует назначать лозартан или блокаторы кальциевых каналов, у больных с гиперлипидемией – статины или фенофибрат.

## ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЫ

Представлены современные методы гипоурикемической терапии при подагрическом артрите. Подробно описаны правила назначения уратснижающей терапии в соответствии с

европейскими рекомендациями по диагностике и лечению подагры за 2016 года. Представлены группы лекарственных препаратов, назначаемых с этой целью, тактика их применения. Описаны сложности при назначении аллопуринола: его эффективность в разных дозах, токсичность. Рассмотрен вопрос нефротоксичности препарата, рекомендуемые дозы при изменениях клубочковой фильтрации. Дано описание Аллопуринол-Гиперчувствительного Синдрома, факторы риска и правила, которыми следует руководствоваться при лечении аллопуринолом. Представлен новый урикоостатический препарат фебуксостат, показания для его применения. Описаны препараты уриказы – расбуриказа и пегуриказа. Рассмотрены вопросы целесообразности применения уратснижающей терапии при асимптоматической гиперурикемии при сердечно-сосудистой патологии и заболеваниях почек. Отмечена необходимость оптимизации лечения пациентов с подагрой.

## ВЫВОДЫ

- 1) Рассмотрены основные звенья этиологии и патогенеза подагры, клинические проявления заболевания,
- 2) Для лечения, диагностики и дифференциальной диагностики подагрического артрита необходимо использовать современные рекомендации и критерии, которые описаны в данной работе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Михневич, Э. А.* Подагра : эпидемиология. Факторы риска / Э. А. Михневич, Н. Ф. Сорока // *Здравоохранение*. 2011. № 2. С. 36–43.
2. *Михневич, Э. А.* Купирование приступов подагры / Э. А. Михневич // *Здравоохранение*. 2012. № 4. С. 54–59.
3. *Михневич, Э. А.* Подагра : гипоурикемическая терапия / Э. А. Михневич // *Здравоохранение*. 2012. № 6. С. 42–47.
4. *Михневич, Э. А.* Подагра : образ жизни, прием медикаментов / Э. А. Михневич // *Здравоохранение*. 2012. № 3. С. 51–56.
5. Елисеев МС. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры: простые ответы на простые вопросы. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):141–146.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению подагры, 2014 г.
7. P Richette, M Doherty, E Pascual, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2016 Всероссийская Образовательная Интернет-Сессия

