



# ПОДАГРА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**ФГБНУ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
РЕВМАТОЛОГИИ ИМЕНИ В.А. НАСОНОВОЙ**

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОДАГРЫ**

**(клиническое руководство)**

**ТАШКЕНТ - 2019**

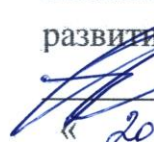
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН

САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ

ФГБНУ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
РЕВМАТОЛОГИИ ИМЕНИ В.А. НАСОНОВОЙ

«СОГЛАСОВАНО»


Начальник управления  
развития науки

 д.м.н., проф. Н.Л. Хабилов  
« 20 » 06 2019 г.

Протокол №

«УТВЕРЖДАЮ»

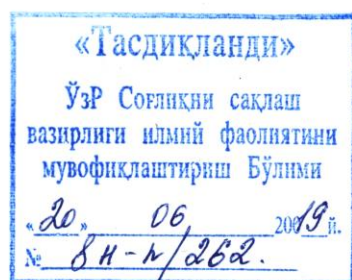
Начальник Главного управления  
науки и образования

 д.м.н., проф. У.С. Исмаилов  
« 20 » 06 2019 г.

Протокол №

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОДАГРЫ

монография



ТАШКЕНТ - 2019

### **Составители:**

**Тоиров Э.С.** - заведующий кафедрой Внутренние болезни №1 и фтизиатрии, начальник отдела по подготовке научных и научно-педагогических кадров Самаркандского медицинского института Республики Узбекистан, д.м.н.;

**Соловьев С.К.** - заведующий лабораторией интенсивных методов терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт Ревматологии имени В.А. Насоновой» Российской Федерации, д.м.н., профессор;

**Тоиров Д.Р.** - базовый докторант по специальности «Внутренние болезни» Самаркандского медицинского института Республики Узбекистан;

### **Рецензенты:**

**Солиева У.Т.** - главный ревматолог Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №2 Ташкентской медицинской академии;

**Ташкенбаева Э.Н.** - заведующая кафедрой Внутренние болезни №2 Самаркандского медицинского института, д.м.н.

В монографии представлены современные данные о происхождении, факторах риска, механизмах развития подагры и подагрического артрита. Изложены новые подходы к диагностике, лечению и профилактике заболевания. Монография рассчитана для врачей общей практики, ревматологов, терапевтов, клинических ординаторов и резидентов магистратуры.

Данная монография рассмотрена и утверждена на заседании Координационного методического совета по терапии Центра развития медицинского образования Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от “....” .... 2019 года, протокол № ... и Ученого Совета Самаркандского медицинского института от « 11 » апреля 2019 года, протокол № 5

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- **АГ** - артериальная гипертония
- **АД** - артериальное давление
- **ВОП** - врач общей практики
- **ВАШ** - визуальная аналоговая шкала
- **ГУ** - гиперурикемия
- **ГКС** - глюкокортикостероиды
- **ИБС** - ишемическая болезнь сердца
- **ИМ** - инфаркт миокарда
- **ЛП** - липопротеиды
- **ЛПНП** - липопротеиды низкой плотности
- **ЛПВП** - липопротеиды высокой плотности
- **МС** - метаболический синдром
- **МУН** - моноурат натрия
- **МК** - мочевая кислота
- **НПВП** - нестероидные противовоспалительные препараты
- **СКФ** - скорость клубочковой фильтрации
- **ФН** - функциональная недостаточность
- **ХБП** - хроническая болезнь почек
- **ХПН** - хроническая почечная недостаточность
- **ХС** - холестерин
- **ХСН** - хроническая сердечная недостаточность
- **EULAR (European League Against Rheumatism)** - Европейская антиревматическая лига

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение	6
Глава I	7
История изучения подагры	
Глава II	13
Общие вопросы подагры	
Глава III	24
Особенности клиники подагры	
Глава IV	36
Классификация подагры	
Глава V	39
Особенности диагностики подагры	
Глава VI	63
Дифференциальный диагноз	
Глава VII	77
Общие принципы терапии подагры	
Глава VIII	105
Санаторное лечение	
Прогноз	111
Профилактика	112
Заключение	112
Список литературы	113

## ВВЕДЕНИЕ

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. 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.

Для большинства пациентов с подагрой врачами первого контакта являются врачи общей практики. Вместе с тем, до сих пор врачи первичного звена недостаточно осведомлены о критериях диагностики и современных подходах к терапии подагры. Большинство ВОП рассматривают подагру, прежде всего, как «суставное» заболевание. Однако, в рамках подагры возможно поражение различных органов и систем, прежде всего почек, которое нередко определяет прогноз жизни пациента. В связи с этим необходимы клинические рекомендации по диагностике и лечению подагры, основанные на принципах доказательной медицины. Целью монографии является улучшение качества медицинской помощи пациентам с подагрой.

## Глава I

### ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ПОДАГРЫ

Подагра является заболеванием с тысячелетней историей (Н.В. Жареникова, Н.В. Лопатинская, Ю.Е. Тугова, 2017). Подагра в дословном переводе с древнегреческого означает «ножной капкан». Больные описывают свое состояние очень красочно: «Ногу как будто грызет собака». Это одно из самых древних заболеваний, известных человечеству. Даже в больших пальцах стоп мумий египетских фараонов при исследовании были обнаружены кристаллы мочевой кислоты.

Первое упоминание о подагре принадлежит Гиппократу. Более 2400 лет назад Гиппократ описал признаки подагры, выявил взаимосвязь между привычкой «чрезмерно есть» и усилением сезонных приступов, установил влияние наследственности на развитие этого недуга.

Прослеживалась и связь с состоянием эндокринной системы: «Евнух никогда не болеет подагрой и никогда не лысеет. У мужчины не бывает подагры до половой зрелости. У женщин не бывает подагры до менопаузы». VI веком до н. э. датируется описание первого известного пациента с подагрой. Им был тиран Сиракуз Гиерон. Далее подагра становится известной в преуспевающих городах древности (Афинах, Александрии, Риме, Константинополе). Несколько позже стала часто выявляться в Англии и Голландии. Известными пациентами были Карл V, Генрих VIII и Микеланджело. Подагра преследовала род Медичи и герцогов Лотарингских. Вот почему второе название подагры - «королевская болезнь» или «царская болезнь».

В поэме Н.А. Некрасова «Кому на Руси жить хорошо» есть удивительные строки «Оставь мне, Господи, болезнь мою почетную. По ней я - дворянин». Всего две строчки, а сколько информации. Во-первых, Некрасов сам страдал подагрой, так как строчки даны от лица автора, а во-вторых, подагра - болезнь дворянская и ее наличие четко указывало на принадлежность больного к определенному сословию. Она мучила как



коронованных особ, так и секретарей обкомов, директоров заводов, предпринимателей и олигархов. Не зря еще Гиппократ отмечал, что подагра поражает жизнерадостных, активных, успешных и любящих женщин мужчин.

В конце XVII века английский врач-клиницист Томас Сиденгам, более 30 лет страдавший подагрой, классифицировал ее как отдельную болезнь и весьма точно описал клиническую картину острого приступа подагрического артрита в работе «Трактат о подагре». В нем он сравнивал болевой синдром при подагре с болями «от зажима конечности прессом» и описывал ощущения больного, сравнимые с тем, как «в палец впились клыками огромная собака».

В 1679 году голландский ученый Антони ван Левенгук впервые описал микроскопическое строение кристаллов мочевой кислоты. В 1899 году было обнаружено наличие кристаллов уратов в суставной жидкости во время приступа подагрического артрита. В 1961 году Даниэль Маккарти и Джозеф Холландер выявили роль кристаллов уратов в возникновении и развитии подагрического воспаления. В XX веке проблемой подагры занимались крупные специалисты по болезням обмена веществ: Бушар, Гудцент, Минковский, Лихтвиц, Ноорден и др.

История открытия роли мочевой кислоты в развитии подагры относится к 1776 году, когда Шееле обнаружил мочевую кислоту в образующихся у подагриков почечных камнях. Столетие спустя в трудах медико-хирургического общества Гаррод писал по этому поводу еще определеннее: «В крови больного подагрой постоянно содержится мочевая кислота в форме урата натрия, который может быть выделен из нее в кристаллической форме». Свои наблюдения Гаррод подтверждал эффектным экспериментом - опускал нитку в кровь больных подагрой, где она покрывалась кристаллами мочекаменных соединений. Надо заметить, что на отложение солей в суставах больных подагрой указывал еще в средние века знаменитый врач и натуропат Парацельс, описывая этот

феномен с помощью характерной для того времени алхимической терминологии. Парацельс утверждал, что суставы подагриков сначала пропитываются слизистым, жгучим, подобно адскому огню, вязким веществом тартарус (намек на подземное царство мертвых Тартар), из которого под воздействием духа соли удаляется влага, а землистые соли при этом выпадают в осадок. Накопление солей мочевой кислоты в тканях и суставных сумках нередко приводит к развитию острого приступа подагры, яркое описание которого дал еще в 1735 г. Томас Сиденгам. Томас Сиденгам сам страдал подагрой 34 года и знал не понаслышке, о чем писал! «Жертва ложится в постель в полном здравии, - писал Сиденгам. - Около двух часов ночи она просыпается из-за острой боли в большом пальце ноги. Она подобна боли при вывихе, и все же чувство такое, как будто на пораженные места льется холодная вода. Затем следуют озноб, дрожь и небольшой жар. Боль, сначала умеренная, становится более сильной. С ее усилением усиливаются озноб и дрожь. Через некоторое время все это достигает наибольшей высоты, распространяясь на кости и связки предплюсны и плюсны: то ощущается сильнейшее растяжение, разрывание связок, то это грызущая боль, то это давление и натяжение. Теперь чувствительность пораженной части настолько сильна и жива, что она не может переносить ни тяжесть одеяла, ни толчки от чьего-то хождения по комнате. Ночь проходит в пытке...».

Еще Гален считал подагру наследственным заболеванием, а современные подсчеты показывают, что более 80% подагриков обладают наследственной предрасположенностью к этому недугу. Подагрой болели очень многие известные люди. Это были люди гениальные, о которых знала вся мировая общественность: Александр Македонский, Исаак Ньютон, Альберт Эйнштейн (по имеющимся сведениям, даже умер от осложнений подагры), Чарльз Дарвин, Петр I, многие члены семьи Медичи из Флоренции, Л.Н. Толстой, Микеланджело, Леонардо да Винчи, Бенджамин Франклин.

Изучение подагры в России и бывших союзных республиках имеет тесные связи с изучением ревматологической науки, у которой очень богатая и интересная история. Начало научных исследований связывается с созданием Комитета по изучению ревматизма и борьбе с ним в конце 1928 года. Комитет был признан Международной антиревматической лигой как ее секция по аналогии с соответствующими организациями Европейских стран и США, имел собственное независимое издание - журнал *Acta rheumatica* (1-й выпуск), *Acta rheumatologica* (2-й выпуск) и Вопросы ревматизма (с 3-его выпуска). В состав комитета вошли такие выдающиеся ученые, как М.П. Кончаловский, С.А. Брунштейн, Н.Н. Бурденко Г.М. Данишевский, А.И. Абрикосов, Е.М. Брусиловский, С.Н. Давиденков, А.А. Кисель, Д.Д. Плетнев и др. Деятельность Комитета способствовала бурному развитию научных исследований. Научные результаты, доложенные на Международных Конгрессах (1929 г., 1931 г., 1932 г., 1934г., 1936 г.) показали, что их уровень соответствовал международной, а социальная и профилактическая направленность была выше зарубежной.

Активная позиция академика А.И. Нестерова способствовала открытию в Москве в 1958 году Института ревматизма. В 1961 году под руководством А.И. Нестерова была проведена Первая Всесоюзная ревматологическая конференция с участием зарубежных ученых (Г. Селье, Ф. Кост и др.), а в 1964 году создано Всесоюзное научное общество ревматологов. В последующем в большинстве республиках союза были образованы национальные отделения общества.

В славной плеяде корифеев Российской медицины имя академика РАМН Валентины Александровны Насоновой сияет особым, неповторимым блеском. Валентина Александровна в 1958 году была утверждена на должность старшего научного сотрудника, а с 1960 г. - руководителя отдела пограничных форм Института ревматизма. С того времени плодотворная и многогранная деятельность академика В.А. Насоновой неразрывно связана с судьбой Института, директором которого она стала в 1970 году и

возглавляла его более 30 лет. За это время Институт ревматологии РАМН превратился в крупнейший центр российской медицинской науки и клинической практики, охватывающий в своей деятельности все основные направления современной ревматологии.



**Академик В.А. Насонова**

Высокий международный авторитет академика В.А.Насоновой, возглавляемый ею Институт ревматологии и Ассоциации ревматологов России привлекал внимание ученых многих стран восточной и западной Европы, Азии и Америки. Валентину Александровну знали и высоко ценили в международном сообществе ревматологов Европы и мира. В 1975-77 годы она была избрана Вице-президентом, в 1977-79 годы - Президентом-преемником и, наконец, в 1979-81гг.- единственной в истории женщиной-Президентом EULAR. В 2007 г. Ей присуждена международная премия «Профессия-жизнь» в номинации «Легенда мировой медицины».

В развитии ревматологии в Узбекистане большой вклад внесли такие видные ученые, как Карамян М.В., Исмоилов Н.И., Турсунходжаева М.С., Умидова З.И. Мирзоян Н.А., Камалов Н.М., Солиев Т.С., Янбаева Х.И., Карабаева Р.А и др.

Профессор Р.А. Карабаева в 1979 году впервые способствовала открытию отделения ревматологии как отдельного направления и организовала Республиканский Ревматологический Центр (на базе Ташкентского Государственного Медицинского Института).

В Центре внедрены современные медицинские технологии диагностики и лечения, создана школа и подготовлены кандидаты и доктора наук. С 1991 года Республиканский Ревматологический Центр был перебазирован на территорию II Ташкентского Медицинского Института, где функционировала поликлиника СКАЛ (Специализированного курсового амбулаторного лечения) руководимая профессором Т.С. Солиевым. С 2008 по 2019 годы центром возглавляла профессор М.З. Ризамухамедова.

Большой вклад в развитие научно-практической ревматологии в целом, и в частности подагры, как одной из актуальных проблем ревматологии, внес профессор Тухтасин Солиевич Солиев. Он является автором первой монографии «Подагра в Узбекистане» (Ташкент «Ибн Сино» 1992). Под его руководством защищено 3 докторских, 10 кандидатских диссертаций. Он автор более 200 научных трудов, из них 4 монографий, посвященных актуальным проблемам ревматологии. Т.С. Солиев является одним из создателей ревматологической службы в Узбекистане и школы врачей ревматологов и артрологов.



**Профессор Т.С. Солиев**

В настоящее время в нашей Республике под руководством академика А.Л. Аляви ведутся широкомасштабные работы по внедрению инновационных методов диагностики и лечения, во всех регионах

Республики проводятся мастер-классы, «ревмошколы», мониторинг эффективности лечебно-профилактической деятельности.

## Глава II

### ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПОДАГРЫ

**Подагра** - системное тофусное заболевание с отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия и развивающимся в связи с этим воспалением у людей с гиперурикемией, обусловленной внешне средовыми и (или) генетическими факторами. Гиперурикемия - это повышение содержание мочевой кислоты. Ранее гиперурикемией считали уровень мочевой кислоты  $>420$  мкмоль/л, это точка сверх (супер) насыщения сыворотки уратами, при которой начинают образовываться кристаллы мочевой кислоты. Сегодня согласно рекомендации Европейской антиревматической лиги по диагностике подагры предлагается считать гиперурикемией уровень мочевой кислоты  $>360$  мкмоль/л (6 мг/дл). Эта позиция основана на результатах ряда исследований, показавших 4-кратное увеличение риска развития подагры у мужчин и 17-кратное у женщин, если уровень мочевой кислоты  $> 360$  мкмоль/л.

Тофусы - это микро- и макродепозиты кристаллов моноурата натрия (МУН) в органах и тканях. Нарушение пуринового обмена (гиперурикемия) и подагра не тождественны. Так, гиперурикемия достаточно широко распространена в популяции и у большинства носит бессимптомный характер (бессимптомная гиперурикемия), в то время как лишь у части больных развивается подагра.

В МКБ-10 подагра отнесена к подклассу микрокристаллических артритов.

- М 10.0. Идиопатическая подагра
- М 10.1. Свинцовая подагра
- М 10.2. Лекарственная подагра
- М 10.3. Подагра, обусловленная нарушением почечной функции
- М 10.4. Другая вторичная подагра
- М.10.9. Подагра неуточненная

Современные данные о распространенности подагры в Узбекистане отсутствуют. По данным эпидемиологического исследования Т.С. Солиева (1993) распространенность заболеваний суставов в республике составляет 5%, из них подагры - 0,04%.

В целом, подагра представляет собой наиболее частую форму воспалительных заболеваний суставов у мужчин среднего возраста. За последние десятилетия во многих странах мира отмечается рост заболеваемости подагрой. В настоящее время подагра встречается в 2 раза чаще, чем 20 лет назад. 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. Гиперурикемия выявляется у 4-18% населения России, а подагрой страдает 0,1% жителей страны. Связано это с неуклонным ростом коморбидных состояний, таких как артериальная гипертензия (АГ), ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа и хроническая болезнь почек (ХБП), влияющих на ГУЕ. Другими факторами, влияющими на распространение подагры, являются некоторые пищевые привычки, а также широкое применение тиазидовых и петлевых диуретиков при кардиоваскулярной патологии. Подагра считается мужской болезнью: соотношение заболеваемости мужчин и женщин составляет 7-9 : 1. В то же время, в возрасте старше 50 лет подагра развивается примерно с одинаковой частотой и у мужчин, и у женщин. Эти изменения связаны с процессом старения населения, с частым применением диуретиков при лечении АГ, с распространенностью ожирения, сахарного диабета и метаболического синдрома. «Королевская болезнь» из болезни избранных постепенно превращается в заболевание, которое потенциально может поразить каждого.

**Этиология.** Стойкая гиперурикемия - облигатный фактор риска развития подагры. Хотя данное заболевание и ассоциируется с



гиперурикемией, уровень мочевой кислоты (МК) в крови сам по себе не влияет на проявления подагры. Приступ заболевания вызывают именно резкие колебания уровня МК. Множество людей имеют гиперурикемию без подагры, и в том случае, если высокий уровень МК в крови сохраняется, у 90 % людей за 30 последующих лет развивается подагра. Гиперурикемия определяется у 90 % пациентов с подагрой и у лиц, регулярно принимающих диуретики и низкие дозы аспирина.

Подагра возникает вследствие различных по происхождению нарушений метаболизма мочевой кислоты (синтеза и/или выведения), приводящих к стойкому повышению ее уровня в крови - гиперурикемии. Выделяют первичную и вторичную подагру. Вторичной подагра признается тогда, когда она является лишь одним из синдромов другого заболевания, при котором по тем или иным причинам (врожденным или приобретенным) возникают нарушения метаболизма мочевой кислоты. В случае первичной подагры каких-либо других заболеваний, которые могли бы вызвать ее, не обнаруживается.

Источником мочевой кислоты являются пуриновые основания (аденин и гуанин) - составные части нуклеиновых кислот (как эндогенных, так и в значительно меньшей части поступающих с пищей), а также пуриновые нуклеотиды, из которых образованы АТФ и подобные соединения. Метаболизм пуриновых оснований регулируется несколькими ферментами. К настоящему времени доказано наличие лишь двух ферментативных дефектов, которые сопровождаются резким усилением синтеза мочевой кислоты и развитием подагры уже в детском или подростковом возрасте: дефицит гипоксан-тингуанин-фосфорибонил-трансферазы (частичный или полный) и повышенная активность 5-фосфорибонил-1-синтетазы. Эти ферменты контролируются генами, связанными с X-хромосомой, поэтому заболевают только лица мужского пола. Частичный дефицит данного фермента характеризуется развитием подагры на второй или третьей декаде жизни. Повышенное внутриклеточное разрушение АТФ (с образованием в

большом количестве одного из пуриновых оснований - аденина), наблюдаемое при некоторых врожденных (гликогенозы, врожденная непереносимость фруктозы) и приобретенных заболеваниях и состояниях (гипоксемия, значительная физическая нагрузка, злоупотребление алкоголем), также может приводить к гиперурикемии.

Среди больных первичной подагрой те, у которых повышен синтез уратов, составляют лишь небольшую часть (не более 10%). Специфические ферментативные дефекты выявляются у этих больных только в единичных случаях. У преобладающего большинства больных первичной подагрой (не менее чем у 90%) причиной заболевания являются нарушения выведения мочевой кислоты почками. В норме примерно  $\frac{1}{2}$  часть мочевой кислоты выводится почками, около  $\frac{1}{2}$  части с калом и менее 1% с потом. Более низкий уровень мочевой кислоты в крови в норме у женщин (и более редкое возникновение гиперурикемии и подагры) до развития менопаузы объясняется большей экскрецией уратов с мочой, чем у мужчин, по-видимому, вследствие эффекта эстрогенов. Выведение уратов через почки включает четыре фазы. Почти вся мочевая кислота, содержащаяся в плазме, фильтруется в клубочках, но около 95% этого количества затем реабсорбируется в проксимальных канальцах. Вслед за этим осуществляется секреция уратов (таким путем выводится около 50% от реабсорбированного количества), которая сменяется повторной, постсекреторной реабсорбцией (вновь всасывается около 40-44% мочевой кислоты). В итоге с мочой выводится лишь 8-12% от первоначально профильтрованной мочевой кислоты. Известно, что у отдельных больных подагрой могут наблюдаться как изолированные дефекты различных фаз выведения мочевой кислоты (снижение секреции, повышение реабсорбции), так и комбинированные нарушения.

Хорошо известно, что подагра нередко передается по наследству: случаи подагры у родственников встречаются, по разным данным, у 6-81%

больных, а гиперурикемия обнаруживается у 25-27% родственников больных первичной подагрой.

Стойкая многолетняя гиперурикемия, несомненно, является обязательным и главным условием развития подагры. Но у тех, кто заболевает первичной подагрой, гиперурикемия достигает максимальной выраженности уже к 25 годам, в то время как средний возраст начала подагры составляет только 47 лет. По данным эпидемиологических исследований, ежегодная частота развития подагры у лиц с гиперурикемией составляет в среднем 2,7-12% и зависит от уровня гиперурикемии. Для развития первичной подагры, как правило, необходимо сочетание гиперурикемии с такими приобретаемыми во взрослой жизни факторами, как употребление в пищу большого количества продуктов, содержащих много пуринов, с избыточной массой тела и с другими факторами, усиливающими уже имеющиеся нарушения метаболизма мочевой кислоты. Распространено мнение о существовании прямой взаимосвязи между более высоким уровнем мочевой кислоты в крови и уровнем интеллекта человека, об особой предрасположенности к развитию подагры мужчин, достигших больших, чем другие, успехов в жизни, обладающих качествами лидера, большей активностью во всех сферах деятельности.

Причины развития вторичной подагры разнообразны. Они, так же, как и при первичной подагре, разделяются на обусловленные повышенным образованием уратов, вызванные замедленным выведением уратов почками или комбинацией этих нарушений.

В развитии подагры можно выделить 3 основные стадии:

1. Гиперурикемию и накопление уратов в организме;
2. Отложение уратов в тканях;
3. Воспаление в ответ на микрокристаллические депозиты.

В основе развития подагры лежит уратный дисметаболизм, приводящий к увеличению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови - гиперурикемии и отложению солей мочевой кислоты (уратов) в органах и тканях.

Обязательным и наиболее важным фактором риска подагры является гиперурикемия. Концентрация мочевой кислоты в сыворотке зависит от пола и возраста, роста, веса, артериального давления, функции почек и употребления спиртных напитков. У большинства детей она составляет 180-240 мкмоль/л (3-4 мг%). Верхняя граница нормальной концентрации мочевой кислоты в сыворотке у женщин детородного возраста и у взрослых мужчин составляет соответственно 360 и 416 мкмоль/л (6 и 7 мг%). В постменопаузе концентрация мочевой кислоты в сыворотке у женщин увеличивается и приближается к концентрации, характерной для мужчин.

Большая часть случаев гиперурикемии, наблюдающейся в общей врачебной практике, это первичная гиперурикемия, обусловленная генетическими дефектами и клинически проявляется под действием экзогенных факторов, связанных с образом жизни (высокая калорийность пищи в сочетании с низкой физической активностью, чрезмерное употребление продуктов, содержащих пуриновые основания, злоупотребление алкоголем, ожирение, бесконтрольный прием лекарственных средств - диуретиков). **Вторичная гиперурикемия** развивается на фоне приобретенных заболеваний (гематологические, эндокринные болезни, опухоли, «свинцовая», алкогольная интоксикации). Гиперурикемия может возникать вследствие повышенной продукции (10%) и/или снижения почечной экскреции мочевой кислоты (90%).

### **Факторы риска:**

#### **1. Факторы гиперпродукции мочевой кислоты и уратов:**

- Генетические дефекты ферментной системы синтеза мочевой кислоты. Синдром Леша - гиперурикемия, подагрический артрит, уратный нефролитиаз, умственная отсталость, агрессивное поведение, склонность к самоповреждению, хореоатетоз;
- Сопутствующие заболевания (гематологические: миелопролиферативные и лимфопролиферативные синдромы, полицитемия,

злокачественные опухоли, псориаз, ожирение, тканевая гипоксия, гипертриглицеридемия, гликогенозы: тип 3-й,5-й,7-й)

➤ Экзогенные факторы (избыточное потребление пищи, богатой пуринами, лекарственные средства: цитотоксические - противоопухолевые препараты, витамин В12 (лечение пернициозной анемии), никотиновая кислота, варфарин, этанол)

## **2. Факторы снижения почечной экскреции уратов**

➤ Генетические (поликистоз почек, болезнь Дауна);

➤ Сопутствующие заболевания (дегидратация/гиповолемия, хроническая почечная недостаточность, артериальная гипертензия, метаболический синдром, ожирение, кетоацидоз, гипотиреоз, гиперпаратиреозидизм, саркоидоз);

➤ Экзогенные факторы (голодание, этанол, диуретики (тиазидные, петлевые), аспирин в низких дозах, циклоспорин, этамбутол, никотиновая кислота, леводопа).

**Патогенез.** В случае превышения уровня мочевой кислоты в крови и тканевой жидкости, составляющего 0,42 ммоль/л (при температуре 37°C), возникает опасность кристаллизации уратов. Остается неясным, почему у большинства лиц с более высокой урикемией ни подагрический артрит, ни тофусы до времени не возникают. При понижении температуры кристаллизация мочевой кислоты облегчается, чем объясняют преимущественное отложение кристаллов уратов в аваскулярных тканях (суставном хряще и хряще ушных раковин), в относительно плохо кровоснабжаемых структурах (сухожилиях, связках) или в сравнительно хуже кровоснабжаемых («акральных») анатомических областях (в частности, в стопах). «Выдающееся» место плюснефаланговых суставов больших пальцев стоп среди всех сочленений, возможно, обусловлено тем, что именно в них раньше и чаще всего возникают дегенеративно-дистрофические изменения хряща, что предрасполагает к отложению уратов.

**Патогенез острого артрита.** Центральную роль играют нейтрофилы. Они фагоцитируют кристаллы, которые, включаясь в лизосомы, вызывают как бы взрыв клетки изнутри с высвобождением протеолитических ферментов лизосом, секрецией радикалов кислорода, простагландинов, лейкотриенов и других медиаторов воспаления. Но в норме нейтрофилы в полости сустава отсутствуют. Поэтому инициируют воспаление фагоцитирующие кристаллы клетки синовиальной мембраны, активация которых сопровождается секрецией различных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа и ИЛ-8. Эти цитокины вызывают приток нейтрофилов в полость суставов и системные воспалительные явления (лихорадка, лейкоцитоз). Кристаллы уратов являются сильными активаторами комплемента, они также активируют фактор Хагемана и каскад кининов. Самого факта появления кристаллов уратов в полости сустава, видимо, недостаточно для возникновения артрита, так как и в межприступный период подагры в синовиальной жидкости нередко обнаруживают кристаллы уратов. При исследовании синовиальной жидкости невоспаленного первого плюснефалангового сустава на вскрытии внутриклеточное отложение уратных кристаллов отмечено в 18% случаев. Самопроходящий характер воспаления в суставе при подагре определяется способностью фагоцитов переваривать кристаллы и выделением ряда противовоспалительных факторов.

Остается неясным, 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.

**Патогенез поражения мочевыводящих путей и почек.** Мочекаменная болезнь. Мочекислый литиаз при подагре наблюдается значительно чаще, чем при отсутствии подагры. Мочекаменная болезнь в популяции регистрируется примерно у 1 из 852 человек в год, тогда как при

гиперурикемии - у 1 из 295, а при подагре - у 1 из 114. Она нередко предшествует суставным проявлениям подагры, по данным некоторых авторов, примерно у 40% больных. Важное патогенетическое значение имеет гиперурикемия, но еще большую роль играет гиперурикозурия. К другим предрасполагающим факторам относят нарушения растворимости мочевой кислоты вследствие выраженной кислой реакции мочи, а также дефицит продукции аммония. При щелочных значениях pH мочи мочевая кислота полностью диссоциирует, при нейтральных значениях pH (5-6) диссоциирует наполовину, а при кислых значениях pH (менее 5) - почти не диссоциирует. У больных с подагрическим уролитиазом, как правило, отмечается кислая реакция мочи (поначалу непостоянная, обычно отмечающаяся утром натощак), снижение экскреции аммония. Эти факторы особенно значимы при снижении объема мочи, возникающем вследствие внепочечной потери жидкости или при сниженном ее потреблении. К образованию кристаллов мочевой кислоты в моче ведут любые ситуации, сопровождающиеся персистенцией кислой мочи, в том числе диарея и лихорадка. Камнеобразованию также способствует стаз мочи (врожденные аномалии мочевыводящих путей, гипертрофии предстательной железы и др.) и ее инфицированию.

**Патогенез поражения почек.** Принято выделять два типа поражения почек при подагре, имеющих несколько различный патогенез. Поскольку они нередко выявляются у одного больного, это разделение условно. К первому типу относят уратную нефропатию, для которой типично отложение кристаллов урата мононатрия в интерстициальной ткани почек. Полагают, что основное значение в ее происхождении имеет хроническая гиперурикемия. Этот тип поражения почек не вносит наиболее существенный вклад в снижение функции. Отложение микротофусов в интерстиции предрасполагает к артериальной гипертензии. Другой тип поражения почек характеризуется образованием и отложением кристаллов мочевой кислоты в собирательных трубочках, чашечках, лоханках или

мочеточнике. Со временем, а иногда остро (например, в случае возникновения особенно высокой урикемии после лучевой терапии больного лейкозом) нарушается пассаж мочи.

Заболевание обладает высокой степенью коморбидности. По данным разных авторов у каждого больного подагрой в среднем диагностируется до 5 различных сопутствующих заболеваний, прежде всего касающихся метаболических нарушений (артериальная гипертензия, сахарный диабет, абдоминально-висцеральное ожирение, дислипидемия). У пациентов подагрой и метаболическим синдромом формируется повышенная «жесткость» артерий, что способствует развитию и прогрессированию атеросклероза (тяжелые формы стенокардии, инфаркты, нарушения ритма).

Прогноз больных подагрой с метаболическим синдромом (инсулинорезистентностью) менее благоприятен: высокий риск развития сердечно-сосудистых катастроф, а также ухудшение течения собственно подагры (высокая степень гиперурикемии и склонность к хронизации суставного синдрома).

Одной гиперурикемии недостаточно для развития подагры. Лишь около 10% людей гиперурикемией страдают подагрой. Для развития подагры помимо гиперурикемией важны факторы и процессы, ведущие к образованию и отложению уратных кристаллов в тканях с последующим развитием воспаления. К таким факторам относят недостаточную васкуляризацию тканей (сухожилия, хрящи, связки), высокую концентрацию уратов, локальную температуру (переохлаждение периферических суставов способствует образованию микротофусов), рН (при кислых значениях рН ураты кристаллизуются, в щелочной среде растворимость мочевой кислоты повышается).

В исследованиях А.М. Шангиной (2012) установлены нарушения микроциркуляции при различных клинических вариантах подагры, характеризующиеся изменениями локального кровотока как в зоне воспаления, так и в удаленных от него областях у пациентов с острым и



хроническим подагрическим артритом, а также в межприступном периоде. Выявлено увеличение показателя микроциркуляции в зоне подушечки большого пальца стопы во всех обследуемых группах. В этой же области у всех пациентов с подагрой отмечено повышение миогенного тонуса.

При остром и хроническом подагрическом артрите наблюдалось уменьшение средней модуляции кровотока и коэффициента вариации, что говорит о снижении вариабельности регуляторных механизмов кровотока. Также в этих группах отмечалось уменьшение амплитуды эндотелиального компонента колебаний, что указывает на нарушение эндотелиальной функции в зоне воспаления. В проксимальных отделах нижних конечностей (на тыльной стороне стопы и передней поверхности средней трети голени) во всех исследуемых группах базальный кровоток был существенно уменьшен. У пациентов с острым и хроническим артритом уменьшалось среднеквадратическое отклонение, наблюдалось увеличение как нейрогенного, так и миогенного тонуса. В этих же группах нарушение микроциркуляции сопровождалось перераспределением кровотока в артериоло-веноулярных шунтах и снижением эндотелиальной регуляторной составляющей кровотока. Данные изменения были наиболее выражены при хроническом подагрическом артрите.

## Глава III

### ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ ПОДАГРЫ

Принято отсчитывать начало подагры с первого приступа артрита, хотя до этого, в среднем на 10 лет раньше, у 10-40% больных развивается одна или несколько почечных колик, обусловленных уратным литиазом.

Первая суставная «атака» при первичной подагре обычно развивается на пятой декаде жизни. Появление артрита в более раннем возрасте, а тем более до 30 лет указывает на возможность существования ферментативного дефекта метаболизма уратов.

#### Частота поражения суставов при подагре:

Локализация	Частота поражения (%)
<b>МОНОАРТРИТ</b>	
Первый плюснефаланговый	76
Голеностопный	50
Коленный	32
Межфаланговый	25
Локтевой	10
Лучезапястный	10
Другие суставы	4
<b>Полиартрит</b>	11

**Острый артрит.** В классических случаях начинается внезапно, чаще ночью или рано утром, развивается резкая боль в одном суставе, как правило, в нижней конечности. Боль быстро, в течение нескольких часов, нарастает до нестерпимой, появляется выраженная припухлость пораженного сустава, обычно сопровождающаяся покраснением кожи над ним. Движения в воспаленном суставе становятся практически невозможными так же, как и опора на пораженную конечность. Боль значительна и без движений, нередко ее усиление вызывает даже легкое касание сустава одеялом. Боль, отек сустава и гиперемия кожи над ним могут быть столь выраженными, что напоминают флегмону.

Для первой «атаки» подагры у мужчин типичен моноартрит и преимущественное поражение суставов стопы (как суставов большого пальца, так и плюснефаланговых, предплюневых и других суставов), а также голеностопных или коленных суставов. Острый артрит суставов большого пальца стопы (как плюснефалангового, так и межфалангового) за все время болезни отмечается почти у всех больных, но во время первого приступа подагры наблюдается только в 50%. Менее типичным для подагры считается воспаление локтевых, лучезапястных суставов и суставов кистей и очень редким - поражение плечевых, грудино-ключичных, тазобедренных, височно-нижнечелюстных, крестцово-подвздошных суставов и суставов позвоночника. Известен острый подагрический бурсит, когда поражается препателлярная или локтевая сумка.

#### **Артрит I плюснефалангового сустава правой стопы:**



Первыми при подагре могут поражаться те суставы, которые до этого были по каким-либо причинам изменены. Известно, например, вовлечение дистальных межфаланговых суставов кистей, измененных вследствие остеоартроза. Олиго или полиартрит в начале подагры у мужчин не типичен (развивается только у 3-14%), но характерен для женщин (отмечается у 26-70%). Другой особенностью подагры у женщин является значительно более частое поражение во время первой «атаки» болезни суставов кистей. Во время приступа подагры нередко отмечаются умеренная лихорадка, лейкоцитоз и повышение СОЭ. Характерной особенностью подагрического

артрита является спонтанное (без лечения) полное обратное развитие симптомов за несколько часов или чаще за несколько дней.

Развитию острого подагрического артрита способствуют любые резкие изменения содержания мочевой кислоты в крови, как в сторону повышения, так и в сторону снижения, причем последние, возможно, даже в большей степени. Подтверждением этому является хорошо известное наблюдение о возможности провокации подагрического артрита назначением аллопуринола. Острым подагрический артрит могут провоцировать травма (как правило, небольшая - ушиб и др.), физическая нагрузка, эмоциональный стресс, резкие изменения диеты (как переедание, так и голодание), употребление алкогольных напитков, кровотечения, инфекции и другие тяжелые соматические заболевания (острая пневмония, инфаркт миокарда и др.), хирургические вмешательства (обычно спустя 3-4 дня), определенные лекарственные средства (мочегонные, преимущественно тиазидные, витамин В1, противовоспалительные средства, химиотерапевтические противоопухолевые средства, внутривенное введение гепарина, циклоспорин), введение белковых препаратов, а также лучевая терапия.

Начало заболевания может иметь и другие варианты:

Подострая форма может протекать в виде моноартрита типичной локализации в суставах большого пальца, но с незначительной болью и умеренными экссудативными явлениями. Возможен подострый моно-, олигоартрит крупных и средних суставов у молодых людей.

Ревматоидноподобный вариант характеризуется первичным поражением мелких суставов кистей, лучезапястных суставов или моно-, олигоартритом при затяжном течении приступа.

Псевдофлегмонозная форма проявляется моноартритом любой локализации с резко выраженными воспалительными явлениями в области сустава и окружающих тканей с высокой температурой тела, ознобом,

лейкоцитозом, увеличением СОЭ - т. е. клиника сходна с клинической картиной флегмоны или острого инфекционного артрита.

Подагра, протекающая по типу инфекционно-аллергического полиартрита (в 5% случаев) может дебютировать как мигрирующий полиартрит с быстрым обратным развитием воспалительных явлений, что напоминает инфекционно-аллергический полиартрит.

Малосимптомная форма. Отмечается лишь небольшая боль, изредка с легкой гиперемией кожи в области пораженного сустава.

Периартритическая форма - с локализацией процесса в сухожилиях и бурсах (чаще всего в пяточном сухожилии с его уплотнением и утолщением) при интактных суставах.

Течение нелеченной подагры очень различно. Наиболее характерно постепенное учащение «атак» артритов, тенденция к более затяжному их характеру. У большинства больных вторая «атака» подагры наблюдается в пределах от 6 мес до 2 лет. В редких случаях наблюдается нетипичное течение подагры с почти полным отсутствием светлых промежутков между приступами артритов и быстрым развитием тофусов. В очень редких случаях хронический артрит может развиваться без межприступной подагры.

**Хроническая подагра.** Характеризуется развитием тех или иных постоянных проявлений заболевания: тофусов (значительных скоплений кристаллов уратов) различной локализации, хронического артрита, поражения почек или мочекаменной болезни. От первой «атаки» болезни до развития хронической подагры проходит в среднем 11,6 лет (от 3 до 42 лет), темпы прогрессирования заболевания зависят от выраженности гиперурикемии и поражения почек. Через 20 лет от начала подагры тофусы не находят только у 28% больных. За последние годы частота образования тофусов определенно снизилась.

Наиболее частая локализация видимых при непосредственном осмотре подкожно или внутрикожно расположенных тофусов - область пальцев кистей, коленных суставов, стоп, выступов по локтевой поверхности

предплечий, а также синовиальные сумки (особенно локтевая сумка), сухожилия и ушная раковина. Тофусы часто концентрируются вокруг стойко измененных суставов, безболезненны. В отдельных случаях кожа над тофусом может изъязвляться, при этом спонтанно выделяется их содержимое, имеющее пастообразную консистенцию и белый цвет.

Следует отметить, однако, что внутрикостные тофусы, обнаруживаемые на рентгенограммах, нередко могут развиваться раньше подкожных. Трудно сказать что-либо определенное о точном времени появления тофусов в почках, так как этот процесс протекает обычно бессимптомно. Известны отдельные клинические описания тофусного поражения позвоночника, компрессии спинного мозга, изменений миокарда, клапанов сердца, проводящей системы, различных структур глаза и гортани.

В очень редких случаях тофусы определяются до развития подагрического артрита (такое описано у лиц пожилого возраста с нарушением функции почек, получавших НПВС или другие, способные задерживать выведение уратов лекарственные средства). Редко тофусы обнаруживаются во время первой «атаки» заболевания, обычно у больных с врожденными дефектами ферментов или при вторичной подагре, возникающей при миелолейкозе. Хронический артрит при подагре может вовлекать различное, в том числе значительное количество суставов и напоминать ревматоидный артрит. Нередко поражаются мелкие суставы кистей и стоп, возможно развитие значительных деформаций и нарушения функции. При хроническом артрите обычно развивается деструкция сустава, которая имеет определенные рентгенологические особенности.

**Поражение почек.** Для подагры характерно преобладание нарушений канальцевых функций (особенно нарушение концентрационной функции) над снижением клубочковых. Это предопределяет относительную редкость выраженных клинических проявлений и изменений в общем анализе мочи. Наиболее частым признаком почечной дисфункции при подагре является

протеинурия небольшой степени выраженности. Она отмечается примерно у 20-40% больных подагрой, может быть непостоянной. Протеинурия, а также небольшие нарушения концентрационной функции и снижение клубочковой фильтрации чаще (в 4 раза) наблюдаются при тофусной подагре. Обычно, чем выраженнее клиника суставной подагры, тем более значительно поражение почек. Но иногда и при тофусной подагре нет поражения почек и, наоборот, при выраженной нефропатии - суставной синдром минимален. Другим отражением патологии почек при подагре является артериальная гипертензия, развивающаяся с течением времени примерно у 40% больных.

По данным Ф.М. Кудяевой (2006) клинически значимая патология почек у больных подагрой проявляется нефролитиазом (69%) и хронической почечной недостаточностью (50%). Снижение азотовыделительной функции почек связано с возрастом больных, длительностью, хроническим течением подагры, хроническим вариантом подагрического артрита, а также с собственно индексом тяжести подагры (количеством пораженных суставов, тофусов и длительностью последнего обострения).

Наличие таких сопутствующих заболеваний, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет тип 2, достоверно ухудшает азотовыделительную функцию почек у больных подагрой, особенно при сочетании нескольких болезней, патогенетически связанных с атеросклерозом.

Со временем изменения почек могут постепенно нарастать. Среди проявлений подагры именно нефропатия чаще всего определяет прогноз заболевания. Около 10% больных подагрой умирают от почечной недостаточности. При развитии выраженной почечной недостаточности имеется тенденция к нечастому развитию острых артритов, гемодиализ также приводит к урежению суставных «атак».

Причины поражения почек при подагре.

1. Вследствие нарушений пуринового обмена: острая мочекишечная нефропатия; уратный нефролитиаз; хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит.

2. Вследствие сопутствующих заболеваний. Артериальная гипертензия (70%); сахарный диабет (20%); ожирение (80%); гиперлипидемия (60%); метаболический синдром (68%); алкогольная интоксикация (80-90%); ишемическая болезнь сердца (30%).

Активное выявление признаков поражения почек должно проводиться как при гиперурикемии без артрита (нефропатия предшествует артриту), так и при диагностированной «суставной» подагре (нефропатия развивается на фоне артрита).

Таким образом, из подагрических висцеропатий наиболее часто встречается поражение почек. При нарушении пуринового обмена почки являются органами - мишенями. Прогностически поражение почек при подагре очень неблагоприятно, поэтому большое значение имеет своевременная диагностика подагрической нефропатии. Для ВОП важно знание клинических вариантов уратной нефропатии и их клинико-лабораторных признаков. Проявления нефропатии могут появиться на любой стадии подагры. В ряде случаев уратная нефропатия может предшествовать развитию суставного синдрома.

Поражения почек при подагре условно разделяют на: обусловленные собственно гиперурикемией и кристаллообразованием и являющиеся атрибутом сопутствующих болезней (диабетическая, анальгетическая, алкогольная нефропатия, поражение почек при артериальной гипертензии, ожирении, хронической ишемической болезни почек).

К числу часто сопутствующих подагре болезней относятся ожирение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, а также нарушения углеводного обмена и ишемическая болезнь сердца.

Четкая связь подагры с ожирением установлена в эпидемиологических исследованиях, примерно 78% больных подагрой имеют более 10%



избыточной массы тела, а 57% больных - более 30%. Пониженная толерантность к глюкозе обнаруживается у 7-74% больных подагрой, хотя сахарный диабет развивается нечасто.

Гипертриглицеридемия отмечается у 50-75% больных подагрой, а гиперурикемия у 82% пациентов с гипертриглицеридемией. Особенно часто этот тип гиперлипидемии при подагре отмечается у больных, злоупотребляющих алкоголем. У ряда больных подагрой выявляется также гиперхолестеринемия. Артериальная гипертензия также отмечается у больных подагрой. Это может быть обусловлено снижением почечного кровотока. Важное связующее между артериальной гипертензией и гиперурикемией может иметь ожирение. Среди причин смерти больных подагрой более половины составляют сердечно-сосудистые заболевания.

Наличие АГ у больных подагрой сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции, более выраженной в сравнении с показателями у больных с АГ без признаков подагры. При сочетании АГ и подагры имеет место прямая зависимость между содержанием в сыворотке крови ИЛ-1(3, ИЛ-6, ИЛ-8), фактора некроза опухоли -а, молекул адгезии БУСАМ-1, неоптерина, С-реактивного белка и тяжестью нарушений функционального состояния эндотелия сосудов. Показатели ремоделирования кардиоваскулярного русла коррелируют с уровнем провоспалительной цитокинемии, содержанием ТФР- [3] в сыворотке крови больных АГ на фоне подагры. Включение в базисную терапию больных АГ на фоне подагры лизиноприла или лозартана приводит к сопоставимым по активности противовоспалительному и вазопротективному действиям, наиболее эффективным у пациентов с легкой и средней степенью тяжести эндотелиальной дисфункции (И.Н. Волобуева, 2010).

По данным Е.В. Ильиных (2006), развитие подагры характеризуется высоким риском развития кардиоваскулярных заболеваний. Наиболее характерными факторами кардиоваскулярного риска, наряду с возрастом, являются повышение уровня общего ХС (у 81% больных), снижение уровня

ХС-ЛВП (у 76%), ожирение (у 92%) и АГ (у 83 %). У больных подагрой значение суммарного коронарного риска коррелирует с показателями, отражающими тяжесть подагры: с длительностью болезни, количеством пораженных суставов за все время болезни, с числом атак подагрического артрита в течение последнего года болезни. Дисфункция эндотелия, отражающая риск развития атеросклероза, обнаружена у 51,3 % больных подагрой в возрасте до 55 лет. Нарушение функции эндотелия связано с увеличением суммарного коронарного риска.

Наличие метаболического синдрома у больных подагрой предрасполагает к более раннему дебюту заболевания, утяжеляет течение суставного синдрома за счет увеличения частоты и длительности обострений. С целью комплексного анализа течения заболевания, кроме оценки параметров суставного синдрома и сывороточной концентрации мочевой кислоты, целесообразно определять высокочувствительный С - реактивный белок, клиничко - лабораторные признаки метаболического синдрома и рассчитывать суммарный риск сердечно - сосудистых заболеваний у пациентов с подагрой. Основой адекватного контроля заболевания является мультидисциплинарность терапевтического подхода: контроль уровня мочевой кислоты и коррекция факторов риска сердечно - сосудистых заболеваний как медикаментозными, так и немедикаментозными методами (И.И. Польская, 2010).

По данным Н.А. Магдеевой (2009) артериальная гипертензия встречается у больных подагрой значительно чаще (61%), чем в общей популяции при одинаковой частоте основных факторов риска у этих пациентов и больных эссенциальной артериальной гипертензией. У больных подагрой артериальная гипертензия характеризуется нарушением циркадных ритмов артериального давления.

У половины обследованных пациентов, страдающих подагрой, выявлен высокий риск (более 5%) фатальных сердечно-сосудистых заболеваний по шкале Score. У больных подагрой установлены повреждение эндотелия,

нарушение антитромбогенной функций эндотелия, жесткости сосудистой стенки, выраженность которых зависит от степени гиперурикемии и от длительности заболевания. У больных подагрой в сочетании с артериальной гипертензией установлены более выраженное повреждение эндотелия, нарушение антитромбогенной функции эндотелия, жесткости сосудистой стенки по сравнению с пациентами, страдающими эссенциальной артериальной гипертензией. На фоне терапии аллопуринолом и антигипертензивными препаратами наблюдается отчетливая положительная динамика функционального состояния эндотелия.

По утверждению В.Г. Барсковой (2006) варианты течения болезни, основанные на выделении преобладающих в клинической картине симптомов (характер артрита, тофусные формы) позволяют унифицировать подход к клинической классификации подагры. Метаболический синдром, инсулинорезистентность и связанные с ними обменные нарушения следует рассматривать в качестве частых клинических проявлений, сопутствующих подагре и обуславливающих тяжесть болезни за счет большей выраженности гиперурикемии и тяжести артрита.

У больных подагрой уровень риска развития кардиоваскулярных нарушений высокий, что требует определения такового у каждого больного и дальнейшего контроля при проведении дифференцированного лечения. Наличие множественных факторов кардиоваскулярного риска у больных подагрой не зависит от возраста, что обуславливает необходимость его контроля в любом возрасте у данного контингента больных.

При отсутствии лечения межприступные периоды сокращаются, приступы артрита становятся более частыми, интенсивными и продолжительными, вовлекаются «новые» суставы.

Хроническая тофусная подагра. Для хронической тофусной подагры характерны стойкий хронический артрит (часто полиартрит), тофусы и внесуставные проявления подагры. Основными органами-мишенями

являются почки; реже поражаются желудочно-кишечный тракт, нервная система, сердце (клапанный аппарат), легкие, печень, глаза.

### Подагрические тофусы:



Наиболее часто встречаются уратный нефролитиаз и хронический интерстициальный нефрит, прогрессирующее течение которых приводит к развитию хронической почечной недостаточности. Помимо хронических форм уратного поражения почек возможна острая мочекислая блокада, провоцируемая дегидратацией, с кристаллизацией мочевой кислоты в канальцах и развитием острой почечной недостаточности. Поражение почек может происходить за много лет до суставного синдрома.

## Глава IV

### КЛАССИФИКАЦИЯ ПОДАГРЫ

В настоящее время наиболее часто применяется классификация Э.Г. Пихлак (1970) и М.Г. Астапенко, В.А. Насоновой (1989).

По возникновению и развитию (этиопатогенетическому признаку):

- Первичная подагра
- Вторичная подагра, вызванная другим заболеванием или

медикаментами

По клиническим стадиям:

- Острый подагрический артрит
- Межприступная подагра и рецидивирующий подагрический артрит
- Хроническая тофусная подагра

По течению:

■ Лёгкое течение. При лёгком течении болезни, когда приступы артрита возникают 1-2 раза в год, характерны моноартритические поражения, лишь единичные тофусы, рентгенологические изменения в суставах минимальны.

■ Средне-тяжёлое течение. При средней тяжести течения частота приступов артрита достигает 3-4 в год, чаще наблюдается олигоартрит, тофусы, отчётливы рентгенологические изменения суставов, выраженная нефропатия.

■ Тяжёлое течение. При тяжёлом течении процесс быстро охватывает несколько суставов (полиартрит), частота приступов превышает 4 в год, характерны множественные тофусы, выражены внесуставные поражения.

По рентгенологической стадии поражения суставов:

■ Первая рентгенологическая стадия. Крупные кисты (тофусы) в субхондральной кости и в более глубоких слоях, иногда уплотнения мягких тканей;

■ Вторая рентгенологическая стадия. Крупные кисты вблизи сустава и мелкие эрозии суставных поверхностей, постоянное уплотнение околоуставных мягких тканей, иногда с кальцификатами;

■ Третья рентгенологическая стадия. Обширные эрозии не менее чем на 1/3 суставной поверхности, остеолит эпифиза, значительное уплотнение мягких тканей с кальциевыми депозитами

По степени функциональной недостаточности (ФН)

■ 0 - сохранена

■ I - сохранена профессиональная деятельность

■ II - утрачена профессиональная деятельность

■ III - утрачена способность к самообслуживанию

Острый подагрический артрит. Для острого подагрического артрита предложены следующие классификационные диагностические критерии S.L. Wallace и соавт.(1977), одобренные ВОЗ 2000 году:

■ I. Наличие характерных кристаллов моноурата натрия в суставной жидкости.

■ II. Наличие тофусов, содержащих кристаллические ураты, подтвержденные химически или поляризационной микроскопией.

■ III. Наличие 6 из 12 клинических, лабораторных и рентгенологических признаков:

1. максимальное воспаление сустава уже в первые сутки;
2. более чем 1 острая атака артрита в анамнезе;
3. моноартикулярный характер артрита;
4. гиперемия кожи над пораженным суставом;
5. воспаление и боль, локализованные в I плюснефаланговом суставе;
6. асимметричное воспаление плюснефалангового сустава;
7. одностороннее поражение суставов свода стопы;
8. узелковые образования, подозрительные на тофусы;
9. гиперурикемия;
10. асимметричное воспаление суставов;

11. обнаружение на рентгенограммах субкортикальных кист без эрозий;
12. отсутствие микроорганизмов в культуре суставной жидкости.

Схема составных частей диагноза и их характеристика:

<b>Составные части диагноза</b>	<b>Характеристика</b>
Стадия заболевания	Острый подагрический артрит Межприступная подагра, рецидивирующий артрит Хроническая тофусная подагра. Хронический артрит
Характеристика суставного синдрома	Моноартрит, полиартрит с указанием пораженных суставов Рентгенологическая стадия поражения суставов Степень функциональной недостаточности
Тофусы	При наличии с указанием локализации
Внесуставные проявления	Нефролитиаз Хронический интерстициальный нефрит с указанием функциональной способности почек
Сопутствующие заболевания	ИБС, АГ, сахарный диабет, ожирение

### **Формулировка диагноза.**

1. Острый подагрический артрит 1-го плюснефалангового сустава слева, 0 рентгенологическая стадия, ФН III ст., нефролитиаз.

2. Хронический подагрический полиартрит, стадия обострения с преимущественным поражением суставов стопы, коленных суставов, с наличием периферических тофусов в области ушных раковин, II рентгенологическая стадия, ФН II ст., хронический интерстициальный нефрит с нарушением функции почек (ХБП III ст).



## Глава V

### ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПОДАГРЫ

**Рекомендации Европейской антиревматической лиги по диагностике подагры:** наличие кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или в содержимом тофуса позволяет определенно поставить диагноз подагры. **Сила рекомендации ВАШ 100 - 95 балл.**

По мнению экспертов Европейской антиревматической лиги «золотым стандартом» диагностики подагры является выявление кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или в содержимом тофуса, что отражает патогенетическую суть болезни.

Сегодня утверждается, что только метод поляризационной микроскопии обеспечивает абсолютную достоверность диагноза подагры. В связи с чем рутинное выявление кристаллов моноурата натрия рекомендуется в любой синовиальной жидкости, полученной из воспаленного сустава у больных без точного диагноза. Поляризационная микроскопия должна быть одним из обязательных диагностических инструментов ревматолога особенно в случаях ранней подагры при отсутствии тофусов и признаков поражения внутренних органов.

Основная роль в ранней диагностике подагры принадлежит врачам первого контакта - врачам общей практики, семейным врачам и участковым терапевтам.

В своей ежедневной деятельности ВОП должен опираться на проявления подагры, максимально приближающиеся по практической значимости к абсолютно достоверному признаку заболевания (кристаллообразованию). Раннюю диагностику этой хронической болезни может значительно улучшить знание врачами амбулаторного звена клинических и лабораторных признаков подагры. Позднее распознавание болезни ведет к образованию депозитов кристаллов моноурата натрия в органах и тканях.

Активное выявление факторов риска и причин нарушения пуринового обмена.

**Рекомендации Европейской антиревматической лиги по диагностике подагры:** необходимо выявлять факторы риска подагры и сопутствующие болезни, включая метаболический синдром (ожирение, гипергликемия, гиперлипидемия, артериальная гипертензия)

В 2014 году были опубликованы новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры в рамках международной программы «3E инициатива» (М.С. Елисеев, 2014). Основной задачей при создании рекомендаций была попытка максимально адаптировать их для применения в клинической практике, дав простые ответы на наиболее актуальные и часто встречающиеся вопросы, возникающие при диагностике и лечении больных подагрой. Данная задача решалась в рамках так называемой 3 «E» инициативы (Evidence, Expertise, Exchange), планируемой как многонациональное сотрудничество, направленное на разработку практических рекомендаций по ревматологии, касающихся исключительно клинических проблем.

В создании рекомендаций приняли участие ревматологи 14 стран Европы, Южной Америки и Океании. В первом этапе участвовали 474 практикующих ревматолога, 78 из них сформировали 12 научных комитетов, представляющих все страны - участницы, и были делегированы для голосования, в результате которого были сформированы путем Дельфийского метода 10 ключевых клинических вопросов, относящихся к диагностике и лечению подагры.

По каждому вопросу была изучена литература из основных медицинских баз: Medline, Embase, Cochrane CENTRAL, публикаций Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR). Соответствующие исследования были рассмотрены и обобщены, и затем, после обсуждения и голосования, подготовлен окончательный вариант рекомендаций. Каждый пункт

оценивался по уровню доказательности, по каждому пункту рассчитывался средний уровень согласия по 10-балльной шкале, где 10 баллов соответствовали полному согласию с окончательной формулировкой.

Рекомендации отличаются максимальной лаконичностью: они изложены в 10 пунктах, из которых один посвящен диагностике заболевания, два - сопутствующим заболеваниям, шесть - лечению подагры и последний пункт - коррекции бессимптомной гиперурикемии.

**Существенное отличие 3 «Е» инициативы от других существующих рекомендаций - попытка дать ответ на принципиальные вопросы, которые считают самыми важными именно практикующие врачи.**

**Следующие вопросы касались диагностики подагры:**

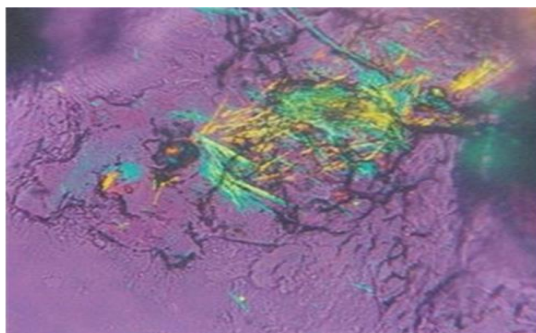
**Вопрос.** В каких случаях диагноз подагры может быть выставлен на основании клинической картины с применением или без применения лабораторных тестов или методов визуализации и когда необходима идентификация кристаллов?

**Ответ.** 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, тофусы, быстрый ответ на колхицин] и/или выявлением характерных признаков при томографии. Уровень доказательности - 2b, уровень согласия - 8,8 (SD 1,6).

**Вопрос.** Должны ли мы проводить обязательный скрининг больных с гиперурикемией и/или диагнозом подагры на наличие сопутствующих заболеваний и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний?

**Ответ.** 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).

## Анализ синовиальной жидкости (поляризационная микроскопия):



### Нейтрофилы с включением игольчатых кристаллов урата натрия

В диагностике важной роль играет тщательный анализ данных анамнеза. Наследственный анамнез. При регистрации родословии пациентов удобно использовать таблицу Н.П. Бочкова (2004).

### Генеалогическая карта

Генеалогическая карта №		Ф.И.О. пробанда Возраст:					
Диагноз							
Члены родословной		Пол	Возраст	Здоров	Болезни	Смерть	
						Возраст	Причины
Пробанд*							
Сибсы	1						
	2						
	3						
	4						
	5						
Мать							
Отец							
Мать матери							
Отец матери							
Мать отца							
Отец отца							
Сибсы матери	1						
	2						
	3						
	4						
	5						
Сибсы отца	1						
	2						
	3						
	4						
	5						
*-дополнительные сведения о пробанде:							

Сбор сведений о семье начинается с больного - пробанда. Выясняется родственные связи больного, уточняются болезни среди близких и дальних родственников. Собираются сведения о братьях и сестрах больного - сибсы, дяди и тети по отцовской и материнской линии (сибсы отца и матери). Составляются родословные по нисходящим и боковым направлениям. Чем больше поколений вовлекается в родословную, тем она становится обширнее.

Частыми перенесенными и сопутствующими заболеваниями при подагре могут метаболический синдром, артериальная гипертония, ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемия, хроническая почечная недостаточность, гематологические, эндокринные заболевания.

В работе «Клинико-патогенетические аспекты висцеральных проявлений при подагре» (Т.Н. Халфина, 2012) у пациентов с подагрой выявила канальцевую дисфункцию, увеличения реабсорбции мочевой кислоты и кальция, снижение их клиренса. Увеличение гиперурикемии ассоциировалось с тяжестью канальцевых дисфункций. Увеличение реабсорбции мочевой кислоты и снижение ее клиренса являются признаками начальной стадии уратной нефропатии. При сочетании подагры и артериальной гипертензии у пациентов наблюдается более тяжелое течение суставного синдрома в виде большего количества пораженных суставов и высокого индекса тяжести подагры. У больных с подагрой, с предшествовавшей артериальной гипертензией наблюдается более легкое течение суставного синдрома по сравнению с пациентами, у которых артериальная гипертензия сформировалась на фоне подагры. У пациентов с подагрой без признаков хронической болезни почек выявлена взаимосвязь уровня мочевой кислоты в крови с клиренсом мочевой кислоты, наличием артериальной гипертензии, индексом тяжести подагры. Всем пациентам с подагрой с момента постановки диагноза необходимо проводить исследование канальцевых функций и, прежде всего, оценивать показатели, отражающие почечный метаболизм мочевой кислоты. У больных подагрой

следует проводить раннюю диагностику артериальной гипертензии. Адекватная терапия артериальной гипертензии при подагре необходима для вторичной профилактики прогрессирования суставного синдрома и гиперурикемии.

Тяжесть состояния больного с подагрой отражают такие признаки как общее количество пораженных суставов в анамнезе и на момент осмотра, длительность последнего обострения, частота артрита в год, наличие тофусов и их количество, сывороточный уровень мочевой кислоты, возраст больного. Скорость клубочковой фильтрации, рентгенологические изменения, уровень С-РБ и шкалы по расчету кардиоваскулярного риска могут служить дополнительными методами оценки состояния больных с подагрой. Комплексный количественный параметр - индекс тяжести подагры - является объективным, адекватным инструментом для одномоментной оценки тяжести подагры. Индекс тяжести подагры может использоваться, как для индивидуальной, так и для групповой оценки течения подагры и терапии при длительных, проспективных наблюдениях.

При изучении особенностей образа жизни пациента следует обратить внимание:

- Употребление алкоголя.
- Характер питания и питьевого режима, семейные и религиозные традиции (переедание, посты, употребление продуктов, богатых пуринами, мясоедство, голодание, малое потребление жидкости).
- Воздействие экзогенных факторов (свинец).
- Лекарственный анамнез: тиазидные и петлевые диуретики, ацетилсалициловая кислота в малых дозах, противоопухолевая терапия.

При стандартном клиническом обследовании необходимо определение индекса массы тела (ИМТ), ОТ/ОБ. Есть данные о четкой корреляции между степенью гиперурикемии и ИМТ.

Индекс массы тела - величина, позволяющая оценить степень соответствия массы человека и его роста и тем самым косвенно оценить,

является ли масса недостаточной, нормальной или избыточной. Показатель индекса массы тела разработан бельгийским социологом и статистиком Адольфом Кетле в 1869 году. Важен при определении показаний для необходимости лечения.

Индекс массы тела рассчитывается по формуле:  $ИМТ = m/h^2$ , где:  $m$  - масса тела в килограммах;  $h$  - рост в метрах. Измеряется в  $кг/м^2$ . Например, масса человека = 60 кг, рост = 170 см. Следовательно, индекс массы тела в этом случае равен:  $ИМТ = 60 : (1,70 \times 1,70) = 20,7 кг/м^2$ .

Рекомендация ВОЗ по интерпретации показателей ИМТ:

Индекс массы тела	Соответствие между массой человека и его ростом
16 и менее	Выраженный дефицит массы тела
16-18,5	Недостаточная (дефицит) масса тела
18,5-24,99	Норма
25-30	Избыточная масса тела (предожирение)
30-35	Ожирение первой степени
35-40	Ожирение второй степени
40 и более	Ожирение третьей степени (морбидное)

У каждого больного с подагрой необходимо определение скорости клубочковой фильтрации. Оценка скорости клубочковой фильтрации проводится с помощью формулы Cockcroft- Goult:

-для мужчин  $КФ = \{1,23 \times [(140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)}]\} / \text{креатинин крови (мкмоль/л)}$ ;

-для женщин  $КФ = \{1,05 \times [(140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)}]\} / \text{креатинин крови (мкмоль/л)}$ .

Нормальные показатели скорости клубочковой фильтрации для мужчин составляют 100-150 мл/мин, для женщин -85-130 мл/мин;

Определение в группах риска уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. При выявлении повышенного содержания мочевой кислоты в крови ( $>360$  ммоль/л или 6 мг/дл) при отсутствии клинических признаков отложения кристаллов (т.е. без артрита, тофусов, нефропатии или уратных камней) диагностируется бессимптомная гиперурикемия.

Типичные для подагрического артрита клинические критерии:

- ✓ Острое начало чаще в ночное время или ранние утренние часы;
- ✓ Моноартрит;
- ✓ Быстрота нарастания и выраженность признаков воспаления (боль, припухлость, гиперемия кожи в области сустава);
- ✓ Длительность от 1 до 10 суток;
- ✓ Обратимость островоспалительного поражения суставов и отсутствие симптомов между приступами до развития хронического артрита;
- ✓ Излюбленная локализации пораженных суставов: I плюснефаланговый (первая атака у 90% пациентов), суставы плюсны, голеностопные, коленные; на более поздних стадиях - локтевые, мелкие суставы кистей;
- ✓ Провоцирующие артрит факторы: переиздание, алкоголь, обострение сопутствующих заболеваний, травма, переохлаждение, хирургические вмешательства, лекарственные средства (диуретики).

Указанные признаки являются высокочувствительными, но не строго специфичными и могут наблюдаться и при других артритах. По мере развития заболевания приступы артрита становятся чаще, интенсивность и продолжительность суставных атак возрастает, вовлекаются новые суставы. При хроническом течении поражение суставов приобретает полиартикулярный характер.

**Диагностические критерии подагры. В.А. Насонова, М.Г. Астапенко, 1989 г. (в баллах):**

1. Моноартикулярный характер артрита. Острый артрит плюснефалангового сустава большого пальца стопы в анамнезе или статусе - (4).

2. Тофусы - подагрические узелки (4).

3. Гиперурикемия - мочевая кислота в крови более 0,42 ммоль/л (7 мг%) у мужчин и более 0,36 ммоль/л (6 мг%) у женщин (3).



4.Наличие в анамнезе или наблюдение не менее двух атак опухания и/или покраснения и сильной боли в суставе (суставах) конечности с ремиссией через 1 - 2 недели - (2).

5.Симптом "пробойника" или крупные кисты на рентгенограмме - (2).

6.Мочекаменная болезнь - (1).

При сумме баллов 8 и более - подагра определенная; при сумме баллов 5 - 7 - подагра вероятная; при сумме баллов 4 и менее - подагра отрицается.



### **Топфус и соли мочевой кислоты**

Во всех случаях воспалительного поражения суставов, требующего дифференциального диагноза (особенно в дебюте заболевания), показана консультация ревматолога. Дополнительное обследование, включая поляризационную микроскопию, позволит осуществить раннюю диагностику подагры и обеспечит своевременную адекватную терапию.

**Рекомендации Европейской антиревматической лиги по диагностике подагры:** гиперурикемия - наиболее важный фактор риска развития подагры, в то же время сывороточный уровень мочевой кислоты не является критерием исключения или подтверждения подагры: у многих пациентов с гиперурикемией подагра не развивается, а во время острой атаки болезни сывороточный уровень мочевой кислоты может быть нормальным.

Исследование уровня мочевой кислоты в сыворотке крови в острый и межприступный периоды. Гиперурикемия часто ассоциируется с ожирением, артериальной гипертензией, поражением почек, алкоголизмом и другими, в некоторых популяциях ее уровень достигает 40%. В настоящее время гиперурикемию рассматривают как проявление метаболического синдрома, фактор риска развития и прогрессирования болезней почек, маркер сердечно-сосудистых событий. Сегодня предлагается считать гиперурикемией уровень мочевой кислоты  $>360$  мкмоль/л (6 мг/дл).

К ошибкам в диагностике подагры ведет незнание того факта, что во время острого приступа уровень мочевой кислоты у многих больных (39-42%) снижается до нормальных цифр. В этой связи целесообразно трехкратное исследование урикемии в межприступный период.

У пациентов с суставным синдромом необходим тщательный осмотр с целью выявления или исключения наличия тофусов. Обычно между первым приступом подагры и появлением тофусов проходит несколько лет. Следует помнить, что иногда тофусы образуются до развития артрита.

Раннее появление тофусов наблюдается:

- ✓ при некоторых формах ювенильной подагры;
- ✓ у женщин пожилого возраста, принимающих диуретики;
- ✓ при миелопролиферативных заболеваниях;
- ✓ при некоторых заболеваниях почек, приводящих к ярко выраженной гиперурикемии.

Тофусы могут обнаруживаться в любых участках тела. Более типичная локализация тофусов: ушные раковины, подкожно в области пораженных суставов, в области узелков Гебердена, локтей, седалищных бугров. Возможно изъязвление кожи над тофусами с самопроизвольным отторжением их содержимого.

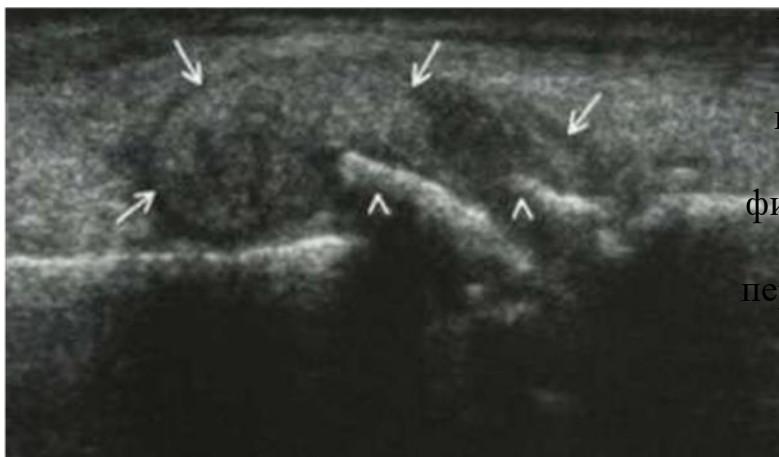
## Ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов

УЗИ суставов - неинвазивный метод выявления нарушений со стороны суставов. Метод позволяет оценить состояние мягких тканей над суставом, костных поверхностей, суставных щелей, сухожилий и связок, суставных хрящей, синовиальной оболочки, менисков, выявить излишнюю жидкость в суставной сумке, оценить её количество. Методика помогает врачу (травматологу, ревматологу, неврологу) диагностировать заболевание, подобрать оптимальное лечение, решить вопрос о необходимости хирургического вмешательства.

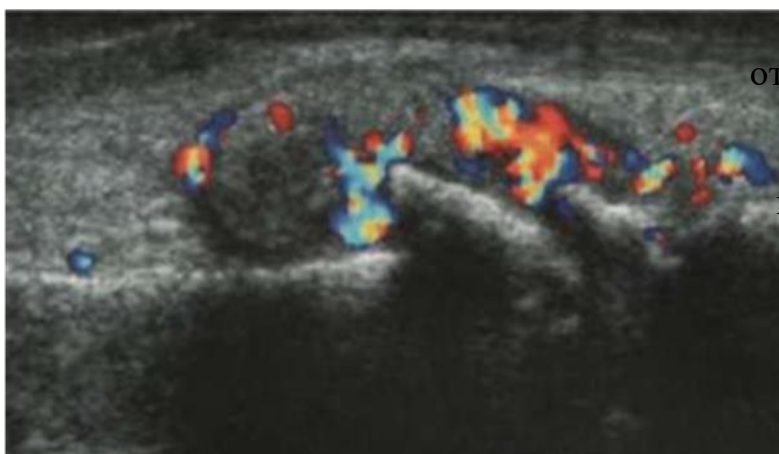
Специальной подготовки процедура не требует и абсолютно безболезненна. Обследовать можно практически любые суставы при условии их доступности (например, ультразвуковое обследование тазобедренных суставов может быть значительно затруднено из-за ожирения). Осматриваются из разных положений оба сустава - и на пораженной, и на здоровой стороне, поскольку сравнение помогает выявить нарушения.

С помощью этого метода могут быть выявлены:

- синовиты (увеличение количества синовиальной жидкости, утолщение синовиальной оболочки, её выпячивания, появление в синовии участков склероза), гемартроз, разрывы синовиальной оболочки;
- повреждения и воспалительные явления связочного компонента и мышц (разрывы сухожилий, связок, при хроническом тендините - утолщение и фиброз связок, микрокальцинаты в них);
- наличие свободных тел в суставе, кисты;
- повреждения менисков (разрывы его рогов, кистозное перерождение мениска);
- патология костей (переломы или отрыв надколенника);
- опухоли и опухолеподобные заболевания.



**УЗИ тофусов:**  
гетерогенные,  
гиперэхогенные  
образования,  
фиброваскулярная  
ткань по  
периферии тофуса;



**УЗИ тофусов:**  
отложения кристаллов  
по наружной  
поверхности  
гиалинового хряща  
имеют вид  
гиперэхогенной,  
неровной линии

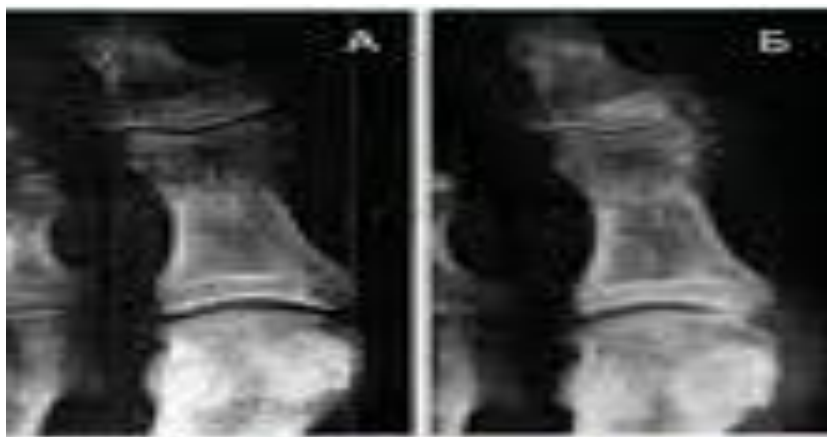
**Рентгенологическое исследование суставов.** Формирование внутрикостных тофусов (симптом «пробойника») часто происходит одновременно с появлением подкожных тофусов, в связи с чем рентгенологическое исследование используется для определения скорее тяжести тофусного поражения. В действительности при остром подагрическом артрите рентгенологические изменения не всегда информативны для постановки диагноза подагры. Тем не менее, в ряде ситуаций выполнение рентгенограмм вполне оправдано для проведения дифференциального диагноза с травмами и т.д.



### **Поздний рентгенологический признак подагрического артрита - симптом пробойника**

Симптом «пробойника». Достаточно хорошо известен рентгенологический феномен, типичный для поздней подагры, - симптом «пробойника» (рисунок). Рентгенографически диагностируемые изменения развиваются в 10-40% случаев после повторных атак артрита и служат одним из поздних проявлений болезни. У большинства больных с рецидивирующим артритом и длительностью болезни 3-5 лет не удается идентифицировать какие-либо костные дефекты. Таким образом, рентгенологические изменения нельзя считать ранними для подагры.

Рентгенологическое исследование суставов помогает в проведении дифференциальной диагностики и установлении типичных признаков хронической подагры, но бесполезно для ранней ее диагностики (Рекомендации Европейской антиревматической лиги по диагностике подагры, 2006).



**Начальные (А) и поздние (Б) рентгенологические стадии подагрического артрита**



**Внешний вид и рентгенологические изменения поражения кисти при подагре**



**Большой тофус с фрагментами кальцинации в сумке локтевого отростка, без эрозии**

**Компьютерная томография (КТ) костей и суставов.** Компьютерная томография костей и суставов является современным методом аппаратной диагностики, позволяющим получать рентгенологические снимки плотных

костных образований, суставных поверхностей, мышц, подкожно-жировой клетчатки. Метод КТ характеризуется максимальной точностью данных и отсутствием особых противопоказаний. КТ - единственно возможная альтернатива методу МРТ для пациентов с присутствием в теле вживленных металлоконструкций.

Томографическое исследование с помощью современных компьютерных технологий позволяет наиболее полно визуализировать состояние суставов на рентгенограмме. Точный результат достигается благодаря получению послойных снимков различных областей костной системы.

Благодаря современному диагностическому комплексу КТ костей и суставов позволяет отобразить «посрезовые» изображения костей и суставов в любой плоскости, сделать КТ-снимки высокого разрешения и максимальной точности, занимает в общей сложности не более 1-2 минут, является безопасной для людей с вживленными металлоконструкциями. Снимки компьютерной томографии отображают не только изменения суставов. Патологическим процессам в суставных поверхностях в большинстве случаев сопутствует изменение слоя кости, расположенного под хрящом. Оценить его состояние позволяет только метод компьютерной томографии.

При помощи компьютерной томографии выявляют:  
количество суставной жидкости и скоплений крови;

- доброкачественные и злокачественные новообразования в суставах;
- артриты и артрозы;
- диффузные, очаговые, дистрофические изменения и аномалии

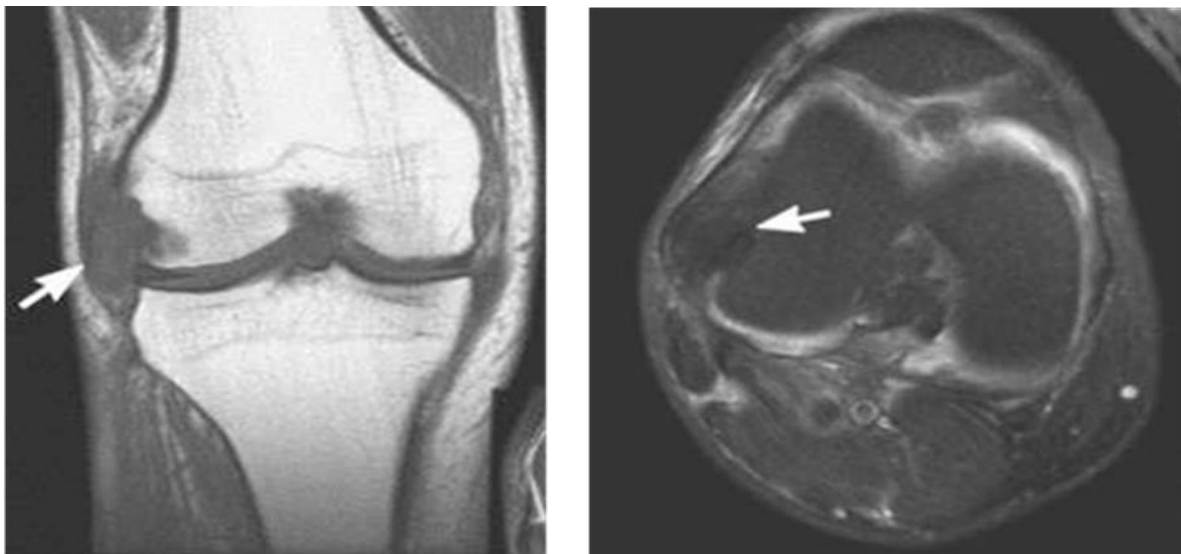
развития суставов и прилегающих тканей;

- остеомиелит, остеофиты и др.
- деструктивные процессы в костных структурах и суставах;
- инородные тела в суставах.

Показания к КТ суставов. КТ суставов может быть назначена как первичное исследование или для проверки и уточнения данных,

полученных при рентгенографии. Компьютерная томография необходима для:

- установления потенциально серьезного диагноза (боли неустановленной природы, подозрения на онкологию и др.);
- планирования хирургического вмешательства в экстренных ситуациях;
- осуществления контроля за результатами лечения



### **Костные эрозии и тофусы**

Процедура проведения компьютерной томографии суставов противопоказана: при беременности. Имеет ограничения для пациентов с массой тела свыше 130 кг. КТ костей и суставов проводится в амбулаторных условиях и не требует особой подготовки. Исследования крупных суставов проводится в положении «лежа на спине». Проведение КТ суставов стоп и кистей предусматривает различные варианты размещения пациента, при которых в тоннель сканера помещается лишь исследуемая конечность. При КТ коленных суставов снимки выполняются с шагом в 1-3 миллиметра.

**Суточное мониторирование артериального давления.** Суточное мониторирование артериального давления (СМАД), в первую очередь позволяет выявить у пациента повышенное АД- более 140/90 мм. рт. ст.



(критерий постановки диагноза «гипертония»). Автоматизированный прибор самостоятельно подает воздух в манжетку, а мини-компьютер в приборе считывает данные последовательных измерений АД, в том числе и ночью, когда пациент спит. Пациенту на среднюю и нижнюю трети плеча накладывается манжетка, напоминающая обычный аппарат для измерения давления (тонометр). Манжетка соединена с регистром, который обеспечивает подачу и нагнетание воздуха, а также с датчиком, который регистрирует измерения АД и сохраняет в памяти. После исследования врач при снятии прибора переносит результаты в компьютер, по окончании чего он может выдать определенное заключение пациенту.

Преимуществом методики СМАД является то, что мониторинг давления в течение суток позволяет уловить малейшие его колебания у разной категории пациентов. Так, например, у некоторых лиц встречается синдром «белого халата», когда при плановом врачебном осмотре, к примеру, у здорового пациента без гипертонии внезапно повышается давление, причем порой до высоких цифр. После получения результатов суточного мониторинга, когда пациент пребывает в спокойном состоянии, врач может получить представление об истинном положении дел. Как правило, у таких лиц давление на протяжении суток в обычных условиях становится нормальным.

Из остальных преимуществ можно отметить широкую распространенность и доступность метода для населения, неинвазивность, простоту в применении и малую трудоемкость.

Из недостатков следует упомянуть о незначительном неудобстве для пациента, так как в течение суток приходится пребывать с манжетой на руке, периодически накачивающей воздух, что может мешать полноценному сну.

Обследование может быть противопоказано при следующих заболеваниях и состояниях пациента:

1. Дерматологические болезни, связанные с поражением кожи верхней конечности - лишай, грибок и др;
2. Болезни крови, например, выраженная тромбоцитопения, геморрагическая пурпура, петехиальная сыпь и тд, характеризующиеся появлением синяков при малейшем сдавливании кожи;
3. Травма верхних конечностей;
4. Сосудистые заболевания с поражением артерий и вен верхних конечностей в обострении;
5. Психические болезни пациента, связанные с неспособностью к самообслуживанию, с агрессией и с другими симптомами;

**Суточное ЭКГ-мониторирование по Холтеру.** Суточное ЭКГ-мониторирование по Холтеру - инструментальное диагностическое исследование, которое представляет собой регистрацию ЭКГ (электрокардиограммы) в течение 24, 48, 72 и более часов.

Холтеровское мониторирование намного информативнее, чем обычная кардиограмма. Эта процедура позволяет обнаружить потенциально опасные для здоровья и жизни человека состояния на самых ранних этапах, что значительно облегчает их дальнейшее лечение и дает возможность избежать грозных последствий.

Суточный мониторинг фиксирует изменения в работе сердца и отслеживает динамику артериального давления (АД) и пульса в привычных для обследуемого условиях. С помощью этого метода диагностируются скрытые сердечно-сосудистые заболевания: безболевого форма ишемии, нарушения ритма, латентная (вялотекущая) стенокардия и др. ЭКГ по Холтеру обычно проводится в течение 24 часов, если приступы наблюдаются довольно часто (практически каждый день). Если же за сутки не произошло ухудшения и прибору не удалось зафиксировать никаких изменений, то длительность мониторирования может быть увеличена до 2-3, а иногда и до 7 суток.

Противопоказаний к холтеровскому мониторингованию нет, кроме острых воспалительных поражений кожи в области грудной клетки. Мониторинг может проводиться людям в любом возрасте и с любыми сопутствующими заболеваниями. Во время ношения регистратора риск поражения электрическим током полностью отсутствует. Специальной подготовки пациента к данной процедуре не требуется.

Выделяют два вида холтеровского мониторингования:

Фрагментарный - для регистрации ЭКГ во время аритмии - обычно назначается больным, у которых эти приступы случаются редко. Почувствовав ухудшение состояния, пациент нажимает на кнопку пуска на рекордере, и запись ЭКГ начинается. Также фрагментарный способ может применяться и в постоянном режиме.

Полномасштабный - самый практикуемый вид мониторинга по Холтеру. Длительность его составляет от 1 до 3 суток. За это время происходит регистрация около 100 тысяч сердечных циклов - это в 2 раза больше, чем при обычной кардиограмме.

Электроды на теле пациента закрепляются на сутки и более, а значит, на это время лучше подобрать свободную одежду из хлопчатобумажных тканей. Для бесперебойной работы регистратора необходимо избегать близкого контакта с магнитами, электрооборудованием, металлоискателями. Некоторые мониторы «боятся» воды, поэтому от купания, ванны или душа также следует воздержаться.

Во время мониторинга обследуемый ведет обычный образ жизни, лишь по рекомендации доктора дополнительно выполняет нагрузочные тесты: бег, ходьба по лестнице вверх, приседания, наклоны и др. Все действия и важные события тщательным образом записываются в специальный дневник и обязательно с привязкой ко времени:

- ночной сон;
- физическая нагрузка;
- прием пищи;

- дневной отдых;
- стрессовая ситуация;
- ухудшение состояния (головокружение, тошнота, боль);
- прием лекарств и т. д.

Расшифровку записей ЭКГ выполняет врач-кардиолог. Обычно результат известен уже на следующий день после мониторинга. На основании заключения ЭКГ по Холтеру предварительный диагноз может быть подтвержден или опровергнут, или выявлено какое-либо другое заболевание. Также в заключении указываются рекомендации по дальнейшему ведению данного больного. Учитывая их, лечащий врач разрабатывает схему лечения, рассчитывает дозировку медикаментозных средств и планирует программу реабилитации больного.

#### **Активное выявление внесуставных проявлений.**

**Рекомендации Европейской антиревматической лиги по диагностике подагры:** почечную экскрецию мочевой кислоты нужно определять у больных с семейным анамнезом подагры, с ранним ее началом (до 25 лет) и наличием мочекаменной болезни.

#### **План обследования для выявления признаков поражения почек:**

- ✓ Выявление причин гиперурикемии;
- ✓ Выявление факторов риска уратного нефролитиаза:
  - Гиперурикозурия (почечная экскреция МК за сутки)
  - низкий диурез (соотношение выпитой за сутки жидкости и выделенного объема мочи),
  - низкий pH мочи
- ✓ Соотношение дневного и ночного диуреза;
- ✓ ИМТ, ОТ/ОБ, контроль АД;
- ✓ Определение величин урикемии;
- ✓ Клинический анализ мочи (относительная плотность и pH мочи, наличие белка, сахара, солей, мочевой осадок);

- ✓ Проба мочи по Зимницкому (оценка концентрационной способности мочи);
- ✓ Биохимическое исследование крови с обязательным определением уровня креатинина для расчета СКФ, уровня липидов, гликемии;
- ✓ УЗИ почек и мочевых путей;

#### **Характеристика острой мочекишлой нефропатии:**

- ✓ Острое начало;
- ✓ Провоцирующие факторы (алкоголь, прием большого количества мясной пищи, дегидратация- передозировка диуретиков, посещение сауны, интенсивная физическая нагрузка с обильным потоотделением, массивный распад опухоли на фоне лучевой и химиотерапии);
- ✓ Преходящие эпизоды олигурии (анурии);
- ✓ Бурый цвет мочи (высокая концентрация уратов);
- ✓ Развитие острой почечной недостаточности;
- ✓ Острая левожелудочковая недостаточность (отек легких);

#### **Характеристика уратного нефролитиаза**

- ✓ Повышение риска камнеобразования при кислом значении рН мочи;
- ✓ Гипеурикозурия;
- ✓ Длительное (годами) бессимптомное существование, часто предшествующее подагрическому артриту;
- ✓ Эпизоды почечных коликов;
- ✓ Частое осложнение пиелонефритом;
- ✓ Частое сочетание с ожирением и артериальной гипертонией;
- ✓ Медленно прогрессирующая хроническая почечная недостаточность.

#### **Характеристика хронического уратного тубулоинтерстициального нефрита:**

- ✓ Снижение относительной плотности мочи;
- ✓ Никтурия;
- ✓ «Следовая» протеинурия;
- ✓ Микрогематурия;

- ✓ Артериальная гипертония;
- ✓ Медленно прогрессирующая хроническая почечная недостаточность (снижение СКФ, гиперкреатининемия).

Клинические проявления подагры зависят от возраста пациента, длительности болезни, а также наличия сопутствующей патологии.

По данным А.С. Сидоровой (2009) частота сопутствующих заболеваний (артериальной гипертонии и ожирения), метаболического синдрома у больных подагрой, выше, чем у лиц, не имеющих подагры. Мужчины, больные подагрой, имеют высокий и очень высокий 10 летний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Основными факторами риска развития подагры у мужчин являются гиперурикемия, нефролитиаз, наследственная предрасположенность к подагре и мочекаменной болезни, ожирение, артериальная гипертония, метаболический синдром, систематический прием алкоголя.

#### **Мужчины:**

- ✓ Более частое развитие подагры по сравнению с женщинами (7:1);
- ✓ Дебют в возрасте старше 30-40 лет;
- ✓ Преимущественное поражение суставов стопы, особенно большого пальца.

✓ Мужчин, имеющих прогностически значимые факторы риска развития подагры - абдоминальное ожирение (ОТ >94 см), ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>, возраст старше 35 лет, уровень мочевой кислоты сыворотки крови > 420 ммоль/л, необходимо включать в группу повышенного риска для проведения профилактических мероприятий.

#### **Женщины:**

- ✓ Более редкое развитие подагры по сравнению с мужчинами;
- ✓ Дебют в более пожилом возрасте (постменопауза);
- ✓ Дебют с олиго -полиартрита;
- ✓ Более частое поражение суставов кистей;

- ✓ Образование тофусов у женщин в постменопаузе в области узелков Гебердена;
- ✓ Рост заболеваемости подагрой у женщин в настоящее время.

#### **Пожилые пациенты:**

- ✓ Высокая вероятность полиартикулярного варианта начала подагрического артрита;
- ✓ Поражение суставов верхних конечностей (в том числе мелких суставов кистей);
- ✓ Раннее образование тофусов;
- ✓ Подагра, ассоциированная с диуретиками;
- ✓ Более частые внесуставные проявления;
- ✓ Полиморбидность;
- ✓ Высокая частота (91,7%) сочетания подагры с полным и неполным вариантом метаболического синдрома;
- ✓ Высокая частота сочетания подагры с артериальной гипертензией и гипергликемией;
- ✓ Более частое развитие у пожилых лиц с подагрой и МС тяжелых форм стенокардии (II-III функциональный класс), инфарктов миокарда и тяжелых нарушений ритма.

**Счет Неймеген.** Для диагностики подагрического артрита в амбулаторных условиях был предложен счет Неймеген (табл.).

#### **Счет Неймеген**

№	Параметры	Баллы
1	Мужской пол	2
2	Одна или более атак артрита в анамнезе	2
3	Достижение максимальных проявлений артрита во время атаки за один день	0,5
4	Покраснение сустава	1
5	Вовлечение первого плюснефалангового сустава	2,5
6	Гипертензия и/или одна или более кардиоваскулярных болезней	1,5
7	Мочевая кислота > 6 мг/дл (360 мкмоль/л)	3,5

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.

**Индекс тяжести подагры.** Расчет индекса тяжести подагры (ИТ) осуществляется по следующей формуле:

Тофусы (0-нет, 1-есть) + количество тофусов/40 + количество пораженных суставов при осмотре/28 + количество пораженных суставов за все время болезни/28 + количество обострений за последний год/12 + длительность последнего обострения (в неделях)/52 + возраст больного (число полных лет)/65 + уровень мочевой кислоты (мкмоль/л)/420 = **ИТ**.



## Глава VI

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз подагры следует проводить с реактивным артритом, ревматоидным артритом, обострением остеоартроза (часто сочетаются) и псориатическим артритом.

❖ **Реактивный артрит (ReA)** - воспалительное заболевание суставов, которое развивается одновременно или после инфекции в другом участке тела. Инфекция, вызывающая развитие реактивного артрита, обычно поражает носоглотку, мочевыводящие пути и половые органы, желудочно-кишечного тракт. Артрит развивается через 2-4 недель после возникновения инфекции.

Болезнь поражает людей в возрасте от 20 до 40 лет. Мужчины в девять раз чаще женщин заболевают реактивным артритом, связанным с инфекциями, передающимися половым путем (хламидиоз или гонорея), в то время как при пищевых отравлениях ReA одинаково часто встречается у мужчин и у женщин.

ReA не связан с распространением инфекции по организму и её попаданием в сустав. При этом инфекция играет роль только пускового фактора, самого микроба - возбудителя в суставах нет, артрит - это реакция организма на микроб. Предполагают, что воспаление сустава развивается из-за того, что микроорганизмы содержат вещества (антигены), которые похожи на антигены тканей организма. Иммунная система «путает» антигены сустава и микроорганизмов, в результате она атакует и микробы, и сустав. В суставе развивается асептическое воспаление, которое и причиняет проблемы.

Причины реактивного артрита: инфекции мочеполовой системы или инфекции желудочно-кишечного тракта. Чаще всего реактивный артрит связан с микроорганизмами, называемыми хламидиями. Обычно хламидии передаются при половых контактах. Часто инфекция не имеет никаких симптомов, а самые частые симптомы (если они присутствуют) - боли или

неприятные ощущения при мочеиспускании и выделения из полового члена или влагалища.

РеА могут вызывать бактерии, поражающие желудочно-кишечный тракт: сальмонеллы, шигеллы, иерсинии и кампилобактерии. Симптомами поражения желудочно-кишечного тракта являются нарушение стула (жидкий стул). Инфицирование происходит из-за приёма неправильно приготовленной пищи, при контакте с инфицированными людьми или фекалиями (микроорганизма должен попасть в желудочно-кишечный тракт).

РеА развивается далеко не у всех людей после перенесённой инфекции, чаще болезнь развивается у людей, имеющих ген - HLA B 27.

Симптомы РеА могут быть разнообразными. Различают три классических симптома реактивного артрита: воспаление суставов (артрит - боли в суставах, их покраснение, отёк, суставы горячие, подвижность ограничены), воспаление глаз (конъюнктивит - покраснение глаз, чувство жжения в глазах, слезотечение) и воспаление мочевыводящих путей (уретрит - боль, жжение или рези при мочеиспускании; простатит - боли или неприятные ощущения в промежности, неприятные ощущения при мочеиспускании и при дефекации, во время которой могут отмечаться незначительные выделения из мочеиспускательного канала, цистит - частое мочеиспускание, непреодолимые позывы и ощущение жжения или болезненность в нижней части живота во время мочеиспускания, частое мочеиспускание ночью).

Артрит начинается остро, повышается температура, ухудшается общее самочувствие. Обычно воспаляются при реактивном артрите: коленные, голеностопные суставы, мелкие суставы стоп, часто пациенты отмечают боль в пятках. Вовлеченные в процесс суставы обычно поражаются асимметрично, то есть, одна или другая сторона тела поражается больше. Воспаление ведет к скованности (затруднение движений в суставах после сна), болезненности, отечности, теплоте и покраснению вовлеченных

суставов. Для реактивных артритов характерно «осевое» поражение суставов кистей и стоп (что придает пальцам внешний вид «сосисек»). Артрит чаще начинается с одного сустава, и далее в течение 1-2 недель патологический процесс распространяется на другие суставы. Суставы припухают. Боли очень сильные, ограничивается функция суставов. Часто отмечаются боли в позвоночнике.

Кроме того, на коже ладоней рук и/или подошв ног могут образовываться крошечные, заполненные жидкостью пузырьки, которые иногда наполняются кровью. Пораженная кожа может шелушиться и напоминать псориаз.

В ротовой полости могут образоваться изъязвления на твердом, мягком небе, языке. Они могут быть не замечены пациентом, так как часто безболезненны.

В большинстве случаев симптомы конъюнктивита и уретрита выражены очень слабо и воспалены лишь 1-2 сустава. У некоторых пациентов, однако, реактивным артрит может быть острым и тяжёлым, ограничивать их физическую активность.

Диагностические признаки:

- ✓ развитие заболевания у лиц молодого возраста (до 30-40 лет), преимущественно мужчин;
- ✓ хронологическая связь с урогенитальной или кишечной инфекцией (во время или спустя 2-6 нед);
- ✓ негнойный артрит с выраженной асимметрией и предпочтительной локализацией в суставах нижних конечностей с частым вовлечением в процесс сухожильно-связочного аппарата и бурс (ахиллобурсит, подпяточный бурсит и т. д.);
- ✓ внесуставные проявления (поражение кожи, ротовой полости, половых органов);
- ✓ серонегативность (отсутствие в сыворотке крови ревматоидного фактора);

- ✓ частая ассоциация артрита с наличием у больных антигена HLA-B27;
- ✓ частое вовлечение в воспалительный процесс крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника;
- ✓ выявление бактериологическими, серологическими и иммунологическими методами микроорганизмов, ответственных за развитие реактивного артрита или их антигенов.

❖ **Ревматоидный артрит (РА)** - иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. Большинство исследователей склоняется в пользу многофакторной этиологии болезни, развитие которой обусловлено взаимодействием генетических и средовых факторов.

Распространённость РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2%. Соотношение женщин к мужчинам - 3:1. Заболевание встречается во всех возрастных группах, но пик заболеваемости приходится на наиболее трудоспособный возраст - 40-55 лет.

РА вызывает стойкую потерю нетрудоспособности у половины пациентов в течение первых 3-5 лет от начала болезни и приводит к существенному сокращению продолжительности их жизни, как за счет высокой частоты развития кардиоваскулярной патологии, тяжелых инфекций, онкологических заболеваний, так и характерных для РА осложнений, связанных с системным иммуновоспалительным процессом - ревматоидный васкулит, амилоидоз, интерстициальная болезнь легких и др.

Типичным для РА является симметричное поражение II-IV пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых суставов кистей, лучезапястных суставов, а также II-V плюснефаланговых суставов стоп. Диагностически важными клиническими особенностями являются

отсутствие изменений цвета кожи над воспалёнными суставами, развитие тендосиновитов сгибателей или разгибателей пальцев кистей и формирование амиотрофий, типичных деформаций кистей, так называемая «ревматоидная кисть».

Различают следующие клинические стадии РА: Очень ранняя стадия: длительность болезни < 6 месяцев; Ранняя стадия: длительность болезни 6 месяцев - 1 год; Развернутая стадия: длительность болезни > 1 года при наличии типичной симптоматики РА; Поздняя стадия: длительность болезни 2 года и более + выраженная деструкция и анкилоз суставов (III-IV рентгенологическая стадия).

Начальные проявления РА: миалгии и артралгии, повышение температуры, усталость, недомогание, снижение аппетита, похудание. С начало болезни доминирует стойкая полиартралгия - суставной синдром. У большинства пациентов характерно медленное развитие - в течение недель и месяцев. Примерно у 20% пациентов развитие РА внезапное, острое начало с неуклонным прогрессированием. У каждого четвертого пациента заболевание может начинаться с моноартрита.

При осмотре характерно увеличение объема сустава за счет выпота в полость сустава, отека и пролиферации синовиальной оболочки. Кожа над суставом теплая, околосуставные ткани мягкие, наблюдается ограничение объема движений (из-за боли), боль при пальпации сустава, атрофия мышц. На поздних стадиях характерна деформация суставов, подвывихи, анкилозы (ульнарная девиация, "плавник моржа", симптом "пуговичной петли", "лебединая шея", "паукообразная кисть"). Изменения проксимальных суставов кистей - «визитная карточка» РА. Суставы исключения при РА: дистальные межфаланговые, первый пястно- фаланговый, пятый проксимальный межфаланговый.



### «Ревматоидная кисть»

Внесуставные проявления РА: общие: слабость, недомогаие, похудание, субфебрильная температура. На коже обнаруживается ревматоидные узелки, утолщение и гипертрофия кожи, васкулит, сетчатое ливедо, микроинфаркты в области ногтевого ложа. Со стороны сердечнососудистой системы могут обнаруживаться перикардит, раннее развитие атеросклероза, поражение гранулематозное клапанов сердца (редко), васкулит, синдром Рейно, дыхательной системы: облитерирующий бронхиолит, чаще бессимптомные, «сухие» плевриты с образованием плевральных спаек, синдром Каплана - ревматоидные узелки в легких, мочевыделительной системы: амилоидоз и гломерулонефрит. Частое присоединение вторичной инфекции мочевыделительной системы.

Особые формы РА: синдром Фелти - симптомо комплекс, включающий нейтропению, спленомегалию, гепатомегалию и высокий риск инфекционных осложнений;

Болезнь Стилла - заболевание, характеризующееся рецидивирующей фебрильной лихорадкой, артритом и макулопапулезной сыпью, высокой лабораторной активностью и серонегативностью по РФ у детей.

Осложнения РА: асептический остеонекроз, остеопороз (системный), туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдромы сдавления

локтевого, большеберцового нервов), генерализованная амиотрофия (кахексия), вторичный амилоидоз, вторичный артроз, подвывихв атланто-аксиальном суставе, в т.ч. с миелопатией, нестабильностью шейного отдела позвоночника.

При анализе крови исследуют СОЭ, ревматоидный фактор, количество тромбоцитов. Наиболее прогрессивным анализом является титр антител к циклическому цитруллин-содержащему пептиду - АЦЦП. Специфичность этого показателя составляет около 90 %.

Критериями неблагоприятного прогноза РА являются: вовлечение новых суставов при последующем обострении, системный характер болезни, персистирующая активность болезни при отсутствии ремиссии более года, стойкое увеличение СОЭ, ранние (до четырёх месяцев) рентгенологические изменения со стороны поражённых суставов - быстрое прогрессирование деструктивных изменений, носительство антигенов HLA-DR4, плохая переносимость базисных препаратов.

❖ **Псориатический артрит** - это хроническое системное прогрессирующее заболевание, ассоциированное с псориазом, относится к группе серонегативных спондилоартропатий, сопровождающихся синовитом различной степени выраженности, включающим пролиферацию синовиальной оболочки в сочетании с суставным выпотом. Характерная клиника для псориатического артрита формируется за счет развития эрозивного артрита, костной резорбции, множественных энтезитов и спондилоартрита. Распространенность псориаза в популяции составляет от 2% до 8%, а псориатического артрита у больных псориазом колеблется от 13,5% до 47%. Псориатический артрит развивается в возрасте 20-50 лет, с равной частотой как у мужчин, так и у женщин.

По данным современной литературы современное течение псориатического артрита характеризуется торпидным, резистентным к проводимой терапии течением, с формированием инвалидизирующих форм, с утратой трудоспособности в 30% случаев.

В настоящее время в патогенезе как псориаза, так и псориатического артрита ведущая роль отводится иммунной системе и генетической предрасположенности. Так, основным феноменом является формирование сложной сети взаимодействий иммунокомпетентных клеток, кератиноцитов, клеток синовиальной оболочки и цитокинов, относящихся к наиболее значимым маркерам нарушения процессов иммунорегуляции при воспалительных заболеваниях. При псориатическом артрите, как и при других спондилоартритах, наблюдаются разнообразные изменения профиля про- и противовоспалительных цитокинов, которые образуют регуляторную сеть и, оказывая плеiotропное действие, участвуют в патогенетических механизмах данного вида артрита, являясь индукторами воспаления и тканевой деструкции.

Генетическая детерминанта псориатического артрита, по данным отечественных и зарубежных исследователей, чаще всего определяется комплексом антигенов гистосовместимости и его определенными гаплотипами. Кроме того, при псориатическом поражении суставов большое значение придается антигенам В27, В38, DR7, DR4, Сw6 и другим. Считается, что наличие антигена В38 ассоциируется с быстрым прогрессированием костно-хрящевой деструкции уже в ранний период развития заболевания, антигены В17 и Сw6 являются прогностическим фактором ограниченного числа пораженных суставов, антигенная структура В57 - множественного количества суставов, DR4 ассоциируется с деструктивным полиартритом.

Полиморфизм псориатических изменений кожи в сочетании с разнообразными формами поражения суставов, позвоночника и зачастую внутренних органов явился причиной разнообразной терминологии, встречающейся в научной литературе: псориатическая артропатия, псориатический артрит с системными и внесуставными проявлениями, псориатическая болезнь и др. Однако при постановке диагноза следует



помнить, что по МКБ-10 данная патология определяется как псориатический артрит (L 40.5).

Выделяют следующие клинико-анатомические варианты суставного синдрома псориатического артрита:

- ✓ дистальный;
- ✓ моноолигоартрический;
- ✓ остеолитический;
- ✓ спондилоартритический.

Степень активности псориатического артрита характеризуется следующими номинациями:

✓ минимальная - характеризуется незначительными болями при движении. Утренняя скованность либо отсутствует, либо не превышает 30 минут. Температура тела соответствует физиологическим показателям, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) не более 20 мм/час;

✓ умеренная - характеризуется болевым синдромом как в покое, так и при движении. Утренняя скованность достигает 3 часов, кроме того, в области суставов возможен умеренный экссудативный отек. Температура тела субфебрильная, СОЭ до 40 мм/час, возможен лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг;

✓ максимальная - характеризуется сильными болями в покое и при движении. Утренняя скованность превышает 3 часа. В области периартикулярных тканей отмечается стойкий отек. Температура фебрильная, выявляется значительное превышение биохимических лабораторных показателей.

Клинико-анатомический вариант поражения суставов устанавливается по преобладанию одного из симптомокомплексов в клинической картине заболевания. Так, например, при дистальном варианте будут преобладать изолированные поражения дистальных межфаланговых суставов. Асимметричное поражение будет наблюдаться при олигоартрической локализации процесса. Характерная локализация - это крупные суставы,

чаще всего коленные. При полиартрическом варианте процесс будет носить симметричный характер и поражаться будут как крупные, так и мелкие суставы. Для остеолитического варианта псориатического поражения суставов будет характерна костная резорбция: внутрисуставная, акральный остеолит, истинная костная атрофия. Для спондилоартрического варианта характерно развитие сакроилеита и анкилозирующего спондилоартрита.

Помимо типичных форм, существуют атипичные варианты течения острого псориатического артрита:

- ✓ ревматоидноподобная форма, характеризуется поражением мелких суставов кистей, лучезапястных суставов и длительным течением;

- ✓ псевдофлегманозная форма, проявляется моноартритом с резко выраженным воспалительным процессом в области сустава и окружающих тканей, сопровождается высокой температурной реакцией, ознобом, лейкоцитозом, увеличением СОЭ;

- ✓ подострая форма моноартрита типичной локализации с незначительной болью;

- ✓ первичное поражение сухожилий, суставных сумок, чаще всего ахиллобурсит.

При псориатическом артрите могут регистрироваться различные коморбидные состояния. Наиболее часто наблюдаются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ожирение и сахарный диабет.

Для диагностики псориатического артрита актуальными являются биохимические исследования крови и рентгенологические исследования суставов и позвоночника. Рентгенологические изменения при псориатическом артрите будут представлены следующими изменениями:

- ✓ неравномерное сужение суставной щели;
- ✓ истончение, нечеткость, частичное или полное разрушение замыкающих пластинок;
- ✓ краевая деструкция в виде узур;
- ✓ остеопороз эпиметафизов;

- ✓ периостальные наслоения в области метафизов, вывихи и подвывихи;
- ✓ анкилозы;
- ✓ повышение интенсивности и потеря структуры периартикулярных мягких тканей;
- ✓ остеолиз эпифизов мелких костей.

Для того чтобы выставить диагноз «псориатический артрит», актуальными диагностическими критериями можно считать следующие:

- ✓ псориатические высыпания на коже;
- ✓ псориаз ногтевых пластинок;
- ✓ псориаз кожи у близких родственников;
- ✓ артрит трех суставов одного и того же пальца кистей;
- ✓ подвывих пальцев рук;
- ✓ асимметричный хронический артрит;
- ✓ параартикулярные явления;
- ✓ сосискообразная конфигурация пальцев стоп и кистей;
- ✓ параллелизм течения кожного и суставного синдромов;
- ✓ боль и утренняя скованность в позвоночнике, сохраняется на протяжении не менее трех месяцев;
- ✓ серонегативность по ревматоидному фактору;
- ✓ акральные остеолиты;
- ✓ анкилоз дистальных межфаланговых суставов кистей и/или межфаланговых суставов стоп;
- ✓ рентгенологические признаки сакроилеита;
- ✓ синдесмофиты или паравертебральные оссификаты.

Критерии исключения псориатического артрита:

- ✓ отсутствие псориаза;
- ✓ серопозитивность по ревматоидному фактору;
- ✓ ревматоидные узелки;
- ✓ тофусы;

✓ тесная связь суставного синдрома с урогенитальной и кишечной инфекцией.

❖ **Остеоартроз (ОА)** - гетерогенная группа заболеваний, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц. По распространенности ОА занимает первое место среди других ревматических болезней, при этом его частота значительно увеличивается с возрастом. Так, в возрасте до 45 лет заболевание встречается у 3-5 % людей, от 45 до 64 лет - у 30 % и старше 65 лет - у 60-70 %.

При ОА происходит поражение, главным образом, наиболее нагруженных суставов нижних конечностей - тазобедренного и коленного. На верхних конечностях наиболее часто поражаются дистальные и проксимальные межфаланговые суставы. Артроз обычно начинается с поражения одного сустава, со временем в процесс вовлекаются и другие симметричные суставы. У некоторых больных наблюдается множественное поражение суставов - полиостеоартроз.

Различают 3 стадии артроза. При первой стадии изменяется только биохимический состав синовиальной оболочки, которая за счёт диффузии питает другие компоненты сустава. Сустав теряет способность противостоять привычной для него нагрузке, перегрузка сустава приводит к воспалению и болевому синдрому. Во второй стадии заболевания разрушается суставной хрящ, мениски, в суставной площадке костей образуются краевые разрастания - остеофиты. Признаками третьей стадии или тяжелого артроза является выраженная костная деформация опорной площадки сустава, которая изменяет ось конечности. Несостоятельность, укорочение связок сустава приводит к патологической подвижности сустава, резкому ограничению естественных движений. Мышцы, которые осуществляют движения в суставе, ослаблены, наблюдается нарушение функции мышц за счёт нарушения рефлекторной нейротрофической

регуляции. Изменяется амплитуда сокращения мышцы, изменяются нормальные точки прикрепления мышечно-сухожильного комплекса. Это сопровождается укорочением или растяжением мышцы, снижением способности к полноценному сокращению. Трофические нарушения при заболевании сустава касаются не только мышц, но и всех тканей конечности.

Клиническая картина остеоартроза 1. Боли в суставах. Механические боли - возникают при нагрузке на сустав, беспокоят больше к вечеру, стихают после ночного отдыха. Стартовые боли - возникают при начале движения (ходьбы, нагрузки), затем быстро исчезают; 2. Утренняя скованность (тугоподвижность) сустава, длящаяся не больше 30 минут и быстро исчезающая после нескольких движений в суставе; 3. «Заклинивание» сустава». Это обычно внезапная резкая боль, блокирующая движения в суставе. Возникает в результате ущемления между суставными поверхностями отломка хрящевой ткани (суставной «мышцы»); 4. Деформация сустава за счет костных разрастаний и изменений околосуставных тканей; 5. «Хруст» в суставах при движении; 6. Ограничение объема движений в суставе при присоединении реактивного синовита (воспаления синовиальной оболочки).

В целом, клиническая картина ОА включает основные симптомы: «механический» характер боли, утренняя скованность не более 30 мин, ограничение объёма движений, снижение функциональных возможностей сустава. Основные признаки клинической картины остеоартроза - это болезненные точки и плотные утолщения по краю суставной щели, крепитация, умеренные признаки воспаления, ограниченные болезненные движения, ощущения напряжённости в суставе, нестабильность.

Рентгенологические признаки ОА складывается из признаков, отражающих дистрофические изменения в суставных хрящах (сужение суставной щели) и в костной ткани (уплощение и деформация суставных поверхностей, кистовидные образования), нестабильность суставов

(подвывихи, искривления оси конечностей), реактивные компенсаторно-приспособительные процессы (краевые костные разрастания, субхондральный остеосклероз). Ранний симптом - краевые костные разрастания (остеофиты), следствие активной пролиферации периферических отделов суставного хряща. Они проявляются вначале заострением краев суставных поверхностей, а затем, нарастая, образуют массивные костные шипы и губы. Краевые остеофиты, как правило, раньше обнаруживаются со стороны суставных впадин.

## Глава VII

### ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ПОДАГРЫ

**Цели лечения:** быстрое и безопасное купирование острого подагрического артрита, предупреждение рецидивов, предотвращение перехода болезни в хроническую стадию, сопровождающуюся образованием тофусов, поражением почек и деструкцией суставов, лечение сопутствующих заболеваний. Лечение подагры должно быть максимально индивидуальным (персонализированным). Это диктуется различиями течения болезни в разных возрастных группах, стадийностью процесса и высокой коморбидностью подагры. Поэтому представляемые рекомендации носят общий характер. Общие принципы терапии подагры опираются на рекомендации европейской антиревматической лиги и национальные клинические рекомендации ассоциации ревматологов России.

**Рекомендации Европейской антиревматической лиги по лечению подагры. Сила рекомендации по ВАШ 100: 97 (96-98) балл:** Оптимальное лечение подагры требует комбинации нефармакологических и фармакологических подходов (уровень доказательности Ib) и должно учитывать:

а) специфические факторы риска (сывороточный уровень мочевой кислоты, частоту предшествующих атак, данные рентгенографии) (уровень доказательности Ib);

б) стадию болезни (асимптоматическая гиперурикемия, острый/интермиттирующий артрит, межприступный период, хроническая тофусная подагра) (уровень доказательности Ib);

в) общие факторы риска (возраст, пол, гиперурикемические препараты, полипрагмазия, характер питания, алкоголь) и сопутствующие заболевания (уровень доказательности Ib).

Лечение подагры должно сочетать немедикаментозную и медикаментозную терапию. Немедикаментозная терапия (коррекция факторов риска) должна проводиться постоянно на всех стадиях подагры.

## **Немедикаментозное лечение.**

### **Вопрос международной программы «3Е инициатива»:**

**Вопрос.** Какие изменения образа жизни (например, диета, ограничение потребления алкоголя, уменьшение массы тела, отказ от курения и/или занятия лечебной физкультурой) являются эффективными для лечения и профилактики подагры?

**Ответ.** 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).

**Коррекция факторов риска. Рекомендации Европейской антиревматической лиги по коррекции факторов риска. Сила рекомендации ВАШ 100: 94 (93-95) балл.**

Обучение больного правильному образу жизни:

- ✓ уменьшение веса тела при ожирении (уровень доказательности Ib);
- ✓ малопуриновая диета (уровень доказательности Ib);
- ✓ уменьшение приема алкоголя, особенно пива (уровень доказательности III).

Именно семейный врач/ВОП, постоянно курирующий пациента, может и должен активно выявлять и информировать пациента об обнаруженных у него факторах риска подагры.

Пациент должен знать о последствиях неконтролируемой гиперурикемии, о необходимости своевременного устранения других модифицируемых факторов, ведущих к развитию и прогрессированию нарушения пуринового обмена.

**Обучение больного правильному образу жизни.** Отказ от алкоголя и курения; Снижение массы тела при ожирении; Прием лекарственных средств строго по показаниям (исключение препаратов, ведущих к гиперурикемии - тиазидные, петлевые диуретики).



**Рекомендации Европейской антиревматической лиги по диагностике подагры, сила рекомендации ВАШ 100: 91 (90-92) балл:** у больных с подагрой прием диуретиков по возможности отменяют (это не касается случаев, когда диуретики назначены по жизненным показаниям - ХСН)(уровень доказательности IV).

Диета должна быть малокалорийная и низкоуглеводная с включением полиненасыщенных жирных кислот, что приводит к уменьшению уровня мочевой кислоты. Пищевой рацион должен исключать потребление продуктов, насыщенных пуринами: субпродукты (сердце, почки, печень, мозги и т.д.), жирные сорта рыбы, консервированные и копченые мясные и рыбные продукты, острые и соленые сыры, красное мясо и продукты из него (мясопродукты), супы на мясном, курином, рыбном, грибном бульоне; бобовые (чечевица, горошек, бобы, фасоль, соя).

✓ Пациент подагрой должен знать о вреде голодания: возможность резкого повышения сывороточного уровня мочевой кислоты и в ряде случаев провоцирование острых атак подагры;

✓ Необходим достаточный водный режим (при отсутствии противопоказаний до 2 - 3 л/сутки): малый объем потребляемой жидкости способствует повышению концентрации мочевой кислоты в жидких средах организма;

✓ Избегать ситуаций, ведущих к дегидратации (сауна).

При каждом контакте с пациентом врач должен контролировать и отражать в амбулаторной карте динамику выраженности факторов риска: масса тела, ИМТ, объем талии и бедер, прием алкоголя, количество сигарет, характер питания, объем суточного потребления жидкости и соотношение с диурезом, уровень гликемии, липидемии, мочевой кислоты в сыворотке и при необходимости (поражение почек) урикозурии, артериальное давление, строгий перечень принимаемых лекарственных средств.

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>), отказаться от курения, соблюдать умеренные физические нагрузки и достаточную гидратацию. Это направление в лечении пациентов с подагрой относится к гипоурикемическим мерам.

Рекомендации по питанию представлены тремя позициями:

- избегать употребления богатых пуринами потрохов (мозги, почки, печень), а также слабоалкогольных напитков и блюд с высоким содержанием фруктозы;

- ограничить употребление красного мяса (свинина, баранина, говядина), морепродуктов, натуральных сладких фруктовых соков, столового сахара, сладких напитков и блюд, соли, соусов, подлив, алкоголя, особенно пива, вин и крепких алкогольных напитков;

- поощрять увеличение в пищевом рационе обезжиренных молочных продуктов и овощей.

**При подагре назначается диетический стол № 6.** Этот стол также показан больным с мочекаменной болезнью с образованием камней из солей мочевой кислоты (уратурия).

Общая характеристика: исключение продуктов, содержащих много пуринов, щавелевой кислоты, умеренное ограничение натрия хлорид, увеличения количества ошелачивающих продуктов (молочные, овощи и плоды) и свободной жидкости (при отсутствии противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы). Небольшое уменьшение в диете белков и жиров (в основном тугоплавких), а при сопутствующем ожирении - и углеводов. Кулинарная обработка обычная, исключая обязательное отваривание мяса, птицы и рыбы. Температура пищи обычная.

Химический состав: белки - 70-80 г (50% животные), жиры - 80-90 г (30% растительные), углеводы - 400 г (80 г сахара). Калорийность: 11,3-11,7 МДж

(2700-2800 ккал). Натрия хлорид - 10 г, свободная жидкость - 1,5-2 л и больше.

Режим питания: 4 раза в день, в промежутках и натошак - питье.

### **Рекомендуемые блюда:**

-супы: вегетарианские: борщ, щи, овощные, картофельные, с добавлением круп, холодные (окрошка, свекольник), молочные, фруктовые;

-мясо, птица, рыба: нежирные виды и сорта. До 3 раз в неделю по 150 г отварного мяса или 160-170 г отварной рыбы. После отваривания используют для различных блюд - тушеных, запеченных, жареных, изделий из котлетной массы. Можно сочетать мясо и рыбу примерно в равных количествах;

-хлеб и мучные изделия: пшеничный и ржаной хлеб, из муки 1-го и 2-го сорта. Различные выпечные изделия, в том числе с включением молотых отрубей;

-овощи: в повышенном количестве, сырые и в любой кулинарной обработке, блюда из картофеля;

-молочные продукты: молоко, кисломолочные напитки, творог и блюда из него, сметана, сыр;

-яйца: 1 яйцо в день в любой кулинарной обработке;

-крупы: в умеренном количестве любые блюда;

-закуски: салаты из свежих и квашеных овощей, из фруктов, винегреты, икра овощная, кабачковая, баклажанная;

-плоды, сладкие блюда и сладости: в повышенном количестве фрукты и ягоды. Свежие и при любой кулинарной обработке. Сухофрукты. Кремы и кисели молочные. Мармелад, пастила, не шоколадные конфеты, варенье, мед, меренги;

-напитки: чай с лимоном, молоком, кофе некрепкий с молоком. Соки фруктов, ягод и овощей, морсы, вода с соками, квасы. Отвары шиповника, пшеничных отрубей, сухофруктов;

-жиры: сливочные, коровье топленое и растительные масла;

-соусы и пряности: на овощном отваре, томатный, сметанный, молочный. Лимонная кислота, ванилин, корица, лавровый лист. Укроп, зелень,

петрушки.

Ограничивают: изделия из сдобного теста, соленые и маринованные, свиной жир.

Исключают: мясные, рыбные и грибные бульоны, из щавеля, шпината, бобовых, печень, почки, язык, мозги, мясо молодых животных и птиц, колбасы, копчености, соленую рыбу, мясные и рыбные консервы, икру, соленые сыры, бобовые, грибы, свежие стручки бобовых, шпинат, щавель, ревень, цветную капусту, соленые закуски, копчености, консервы, икру рыб, шоколад, инжир, малину, клюкву, соусы на мясном, рыбном, грибном бульонах, перец, горчицу, хрен, какао, крепкие чай и кофе, говяжий, бараний, кулинарные жиры.

### **Лечение в зависимости от стадии подагры.**

**Бессимптомная гиперурикемия** не приравнивается к подагре, в настоящее время нет данных, доказывающих необходимость проведения лекарственной терапии для поддержания у таких пациентов нормоурикемии, основным методом терапии в этом случае является лечение коморбидных заболеваний, коррекция пищевого рациона и образа жизни.

Единственное исключение составляет профилактика острой мочекислотной нефропатии у больных со злокачественными новообразованиями при назначении цитостатиков. Выбор препарата (обычно аллопуринол), доза и режим приема определяется узкими специалистами.

### **Вопрос международной программы «ЗЕ инициатива»:**

**Вопрос.** Можем ли мы предотвратить подагрический артрит, поражение почек и сердечно-сосудистые события, снижая сывороточный уровень мочевой кислоты (МК) у пациентов с бессимптомной гиперурикемией? Если да, то какими должны быть целевые уровни?

**Ответ.** 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).

**Острый подагрический артрит. Цель:** Быстрое и безопасное купирование острого подагрического артрита. Общие меры, направленные на смягчение проявлений суставного синдрома: полный покой, возвышенное положение конечности. Обильное питье (2-3 л жидкости в день) - щелочные растворы, строгое соблюдение малопуриновой диеты.

**Рекомендации Европейской антиревматической лиги по диагностике подагры, сила рекомендации ВАШ 100: 97 (96-98) балл:** НПВП и колхицин (при пероральном применении) являются препаратами первой линии в терапии острого подагрического артрита (уровень доказательности Ib).

**Рекомендации Европейской антиревматической лиги по диагностике подагры, сила рекомендации ВАШ 100: 93 (92-94) балл:** Высокие дозы колхицина приводят к побочным эффектам, а низкие дозы (например, 0,5 мг 3 раза в день) могут быть достаточны у ряда пациентов (уровень доказательности Ib).

Для купирования острого подагрического артрита препаратами выбора являются колхицин и нестероидные противовоспалительные препараты. Данные о сравнительной эффективности НПВП и колхицина отсутствуют.

**Колхицин.** Пероральный прием колхицина в высокой дозе (более 2 мг/сутки) эффективен, но токсичен даже при непродолжительном применении (диарея, лейкопения, тромбоцитопения, реже агранулоцитоз). Альтернативой в амбулаторных условиях может являться прием препарата в низкой дозе (1,5 - 2 мг/сутки), что уменьшает частоту побочных эффектов при сопоставимом клиническом эффекте. Суточная доза должна распределяться на 3 - 4 приема по 0,5 мг после еды. Начало эффекта развивается в среднем через 6-12 часов. Важно максимально раннее (первые часы приступа) начало приема препарата. Длительность лечения - в среднем до 7-10 дней, или более продолжительно до полного купирования артрита.

После окончания лечения колхицином необходим контроль показателей периферической крови (уровень лейкоцитов, тромбоцитов).

Риск развития осложнений даже при режиме низких доз повышается у пожилых пациентов, а также при нарушении функции почек и печени. В этой связи в амбулаторных условиях не следует назначать колхицин пациенту, которого он видит впервые, без исследования функции почек (креатинин, СКФ), особенно если перед ним находится пожилой пациент.

### **Нестероидные противовоспалительные препараты.**

Быстрое и безопасное купирование острого подагрического артрита в дебюте заболевания и предупреждение его рецидивов - главная задача лечения. Большое значение придается также предотвращению хронизации болезни, сопровождающейся образованием тофусов, поражением почек и деструкцией суставов, и профилактике и лечению сопутствующих заболеваний и осложнений лекарственной терапии.

При отсутствии противопоказаний, в амбулаторных условиях более рациональным следует считать назначение НПВП (не уступают колхицину по эффективности, но значительно менее токсичны).

✓ Существенных преимуществ какого-либо из препаратов группы НПВП для лечения острого подагрического артрита не выявлено.

✓ Препараты длительного действия не используют.

✓ Начало эффекта развивается в среднем через 12-24 часа.

✓ Предпочтительным (терапевтически ценным и безопасным) является назначение селективных ЦОГ-2 НПВП (нимесулид 200-400 мг/сутки): обычно по 100 мг два раза в сутки, после еды, запивать достаточным объемом воды.

✓ Нимесулид обладает сравнительно низкой гастротоксичностью и не оказывает разрушающего действия на хрящ.

✓ При необходимости в качестве гастропротекции применяются ингибиторы протонного насоса.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) для купирования острого приступа подагрического артрита чаще всего используют в полной терапевтической дозе. Они удобны в применении, достаточно безопасны и эффективны, но у больных с острым подагрическим артритом действуют в среднем только через 12-24 ч. НПВП назначают в высоких дозах, при получении эффекта через несколько суток дозу снижают, вплоть до полной отмены препарата. Можно использовать, например, индометацин: в первые 2 сут по 50 мг внутрь каждые 6 ч, затем в течение 3 сут - по 50 мг каждые 8 ч, а затем еще 2-3 сут по 25 мг каждые 8 ч. Эффективны диклофенак натрия, селективные НПВП (нимесулид) в дозах 200-400 мг/сут. Препараты длительного действия не используют.

Нимесулид имеет более чем 50-летнюю историю применения. С конца прошлого века в ряде стран он занимает ведущие позиции среди всех НПВП. По химическому составу нимесулид представляет собой 4-нитро-2-феноксиметан-сульфонаниламид, характеризуется нейтральным рН. Препарат назначают в таблетированной и гранулированной форме в дозе 100-200 мг в зависимости от выраженности суставного синдрома. Независимо от приема пищи он быстро подвергается абсорбции и на 99% связывается с альбумином. Нимесулид также производится в виде свечей. Уже через 30 мин после приема первой дозы препарата в сыворотке крови и синовиальной жидкости достигается 25-80% его максимальной концентрации, что обуславливает анальгезию. Препарат относится к преимущественно селективным ЦОГ-2, что объясняет его низкую гастротоксичность. Выводится в неизменном виде с мочой и калом. В связи с этим снижение клиренса креатинина до 30-80 мл/мин не требует коррекции дозы. Следует отметить следующие два важных свойства Нимесулида: способность ингибировать ФНО- $\alpha$ , синтез ИЛ-6 и урокиназы, а также воздействовать на глюкокортикоидные рецепторы. В синовиальной жидкости у больных артритом нимесулид ингибирует коллагеназу, разрушающую хрящевую ткань, и тем самым защищает ее.

Являясь селективным конкурентным ингибитором ЦОГ-2, нимесулида (найз) оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Не менее важно и то, что он обратимо ингибирует образование простагландина E2 как в очаге воспаления, так и в восходящих путях ноцицептивной системы, включая пути проведения болевых импульсов спинного мозга. Уменьшение концентрации простагландина E2 ведет к снижению степени активации простаноидных рецепторов EP-типа, что выражается в усилении анальгетического и противовоспалительного эффекта. Найз активно ингибирует высвобождение ФНО- $\alpha$ , обуславливающего каскадное образование цитокинов, в то же время он ингибирует синтез металлопротеиназ, в большей степени эластазы и коллагеназы, и тем самым предотвращает разрушение протеогликанов и коллагена хрящевой ткани.

В клинических рекомендациях «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике» (Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др., 2015) приведены следующие основные положения, характеризующие эффективность НПВП:

1. Все НПВП в адекватных противовоспалительных дозах (средних и максимальных терапевтических) имеют равный анальгетический эффект.

2. Эффективность НПВП в целом зависит от дозы. Использование более высоких доз позволяет обеспечить более выраженное обезболивающее действие.

3. Использование инъекционных форм НПВП (в/в и в/м введение), а также водорастворимых препаратов для приема внутрь может иметь преимущество в скорости наступления обезболивающего эффекта в сравнении с приемом стандартных таблеток и капсул. В то же время нет

однозначных данных о том, что применение НПВП в виде инъекций или водорастворимых форм для приема внутрь имеет преимущество перед пероральными формами по выраженности обезболивающего и противовоспалительного действия при проведении лечения более 1 дня.



4. НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах более эффективны, чем максимальная терапевтическая доза парацетамола 4 г/сут.

5. НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах при лечении хронической боли не уступают по эффективности «мягким» опиоидным препаратам.

6. Использование НПВП в периоперационном периоде (как компонента мультимодальной анальгезии) и в качестве дополнительного средства для контроля боли у онкологических больных позволяет повысить эффективность обезболивания, снизить потребность в наркотических анальгетиках и частоту НР, связанных с опиоидами.

7. В некоторых ситуациях (в частности, при лечении ОА) длительное непрерывное использование НПВП обеспечивает лучший контроль симптомов заболевания, чем прием НПВП в режиме «по требованию».

8. При лечении АС длительное применение НПВП способно замедлять прогрессирование болезни.

9. Локальные формы НПВП обладают доказанной анальгетической и противовоспалительной эффективностью.

**Глюкокортикоидная (ГК) терапия.** Применение короткого курса глюкокортикоидной терапии показано у больных затяжным и хроническим подагрическим артритом. При проведении короткого курса ГК терапии у больных затяжным и хроническим подагрическим артритом возможны следующие варианты клинического ответа: купирование артрита, повторное обострение, недостаточный эффект терапии и отсутствие эффекта терапии. Эффективность короткого курса ГК зависит от количества воспаленных суставов, значений общей боли по оценке больного, суставного индекса и индекса припухлости, а также наличия хронической почечной недостаточности. При применении короткого курса ГК терапии у больных с затяжным и хроническим подагрическим артритом частота развития нежелательных реакций была высокой, не отличаясь при использовании двух схем. До проведения терапии ГК у больных затяжным и хроническим

подагрическим артритом в сочетании с артериальной гипертензией необходимо назначение антигипертензивной терапии с достижением целевого уровня АД, что снижает риск повышения АД после введения ГК (А.А. Феодорова, 2009).

**Вопрос международной программы «3Е инициатива»:**

**Вопрос.** Какова роль глюкокортикоидов (ГК), колхицина и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ингибиторов интерлейкина 1 (ИЛ1) и парацетамола в лечении острой подагры?

**Ответ.** При остром приступе подагры следует назначать низкие дозы колхицина (до 2 мг в день), 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).

Данная формулировка при всей своей лаконичности представляется оптимальной. Доказано, что все перечисленные группы препаратов могут с успехом применяться для купирования приступа подагрического артрита, при этом низкие дозы колхицина не менее эффективны, чем высокие, при лучшем профиле безопасности, эффективность различных НПВП (как селективных, так и неселективных) сопоставима, не различается также и эффективность НПВП и системного применения ГК при схожем профиле безопасности.

В каждом конкретном случае подход к ГКС должен быть индивидуальным, с учетом возраста, сопутствующей патологии, тяжести артрита, пожеланий пациента. Выбор ГКС базируется на количестве воспаленных суставов. При артрите 1-2 суставов рекомендован прием ГКС внутрь или их внутрисуставные инъекции. В случае невозможности последних (например, полиартикулярное поражение, нежелание пациента, подозрение на инфекцию) показано назначение ГКС внутривенно: преднизолона в дозе 1-2 мг/кг в день, метилпреднизолона - 0,5-1 мг/кг в день, дексаметазона - 0,1-0,15 мг/кг в день в течение 3-5 дней. При

отсутствии противопоказаний можно прибегнуть к однократному внутримышечному введению 60 мг триамцинолона ацетонида (кеналог) или солей бетаметазона (дипроспан) с последующим при необходимости назначением преднизолона per os.

**Меры по предупреждению развития побочных реакций при применении ГКС:** Наблюдение за динамикой массы тела; Контроль артериального давления; Определение уровня глюкозы в крови и мочи; Контроль электролитного состава крови. Для профилактики гипокалиемии, риск которой возрастает при сопутствующем применении мочегонных препаратов (фуросемид, гипотиазид), необходимо принимать препараты калия (аспаркам, панангин); контроль за состоянием пищеварительного тракта. Больным с диспепсическими явлениями (боль в животе, тошнота, рвота) для предупреждения язвообразования назначают антациды (ранитидин, омепразол), обволакивающие препараты (викалин, альмагель); контроль за состоянием костно-мышечной системы. Особую настороженность следует проявлять в отношении наиболее опасного осложнения - асептического некроза костей (изменение целостности кости вследствие нарушения ее питания с развитием остеопороза и последующим ее разрушением), о чем необходимо предупреждать больных. При появлении любой «новой» боли, особенно в плечевом, тазобедренном и коленном суставах, необходимо исключать асептический некроз кости. При развитии остеопороза назначают препараты кальция и витамина D; Обследование у офтальмолога. Измерение внутриглазного давления и исследование с помощью щелевой лампы для выявления катаракты.

**Гипоурикемическая терапия (ГУТ)** - один из краеугольных вопросов лечения подагры, т.к. эффективное снижение уровня уратов в крови сопровождается параллельным уменьшением риска возникновения и соответственно частоты острых атак подагры. Тем не менее, в начальную фазу применения ГУТ наблюдается увеличение частоты острых атак подагры, что гипотетически связывают с ремоделированием уратных

депозитов в суставах как результатом быстрого снижения привычной концентрации уратов. Острые атаки подагры, возникающие в начальный период применения ГУТ, зачастую формируют негативное отношение пациентов к данному лечению и нежелание его продолжать.

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

Поэтапный подход к ГУТ включает следующие действия:

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

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

- 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:

- урикоостатические: аллопуринол, фебуксостат;
- урикозурические: пробенецид, сульфинпиразон, бензбромарон;
- уриколитические - препараты уриказы: уриказа, расбуриказа, пеглотиказа.

**Аллопуринол.** Назначение аллопуринола в период атаки подагры может усилить и пролонгировать приступ артрита. В остром периоде подагрического артрита аллопуринол назначать нельзя. Если до развития острого подагрического артрита больной принимал аллопуринол, дозу препарата уменьшают вдвое, но не отменяют полностью (при возможности целесообразна консультация ревматолога).

**Показания к назначению аллопуринола:**

- ✓ Стойкая гиперурикемия более 800мкмоль/л у мужчин и более 600 мкмоль/л у женщин
- ✓ Частота острых артритов более 2-3 в год
- ✓ Полиартикулярный характер поражения суставов
- ✓ Тофусы (подкожные, внутрикостные, уролитиаз)
- ✓ Рентгенологические изменения (симптом «пробойника»)
- ✓ Признаки уратной нефропатии

**Принципы терапии аллопуринолом.** Не рекомендуется начинать терапию аллопуринолом при наличии острой суставной атаки, необходимо сначала купировать полностью суставной синдром. Если приступ артрита развился на фоне терапии аллопуринолом, то рекомендуется снизить дозу вдвое и не отменять его полностью.

Следует помнить, что во время приступа артрита уровень мочевой кислоты обычно ниже, чем в межприступном периоде, поэтому требуется мониторинг урикемии уже после купирования артрита. Аллопуринол обладает дозозависимым эффектом в отношении снижения сывороточного уровня мочевой кислоты (уровень IIb).

Для профилактики острых приступов артрита и тяжелых побочных реакций назначать исходно в малых дозах (50-100 мг/сутки). При необходимости увеличивать дозу по 100 мг каждые две-четыре недели до достижения стабильного целевого уровня мочевой кислоты в крови (макс. 800 мг/сутки) под контролем уровня МК каждые 2 недели. Снижение уровня МК должно составлять не более 10% от исходного в течение месяца. Аллопуринол в дозе более 300 мг/сутки назначают в несколько приемов (2-3). При наличии почечной недостаточности доза должна быть подвергнута коррекции в соответствии с уровнем СКФ (см. фармакологические справочники). В случае развития побочных эффектов, связанных с применением аллопуринола, консультация ревматолога с целью назначения других ингибиторов ксантиноксидазы, урикозуриков. Профилактика суставных атак в течение первого месяца антигиперурикемической терапии может достигаться колхицином (0,5-1,0 мг в день) и/или НПВП (с гастропротекцией при показании). Профилактику следует начинать за 2 недели до начала приема аллопуринола. При отмене аллопуринола уровень мочевой кислоты нарастает быстро (3-4 дня). Терапия аллопуринолом пожизненна под строгим наблюдением.

#### **Вопрос международной программы «3Е инициатива»:**

**Вопрос.** Каковы эффективность, соотношение стоимость/эффективность и безопасность уратснижающих препаратов (аллопуринола, фебуксостата, пегуриказы, бензбромарона и пробенецида) в лечении подагры? Какую последовательность или комбинацию уратснижающих препаратов рекомендовать?

**Ответ.** Аллопуринол должен быть препаратом первой линии уратснижающей терапии; в качестве альтернативы могут использоваться урикозурики (например, бензбромарон, пробенецид) или фебуксостат; уриказа 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).

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



реакции немедленного типа, включая анафилаксию, являются фактором, ограничивающим ее применение.

Пегилированная уриказа, или пегуриказа - это уриказа, дополненная полиэтиленгликолем, что обуславливает ее меньшую иммуногенность и удлиняет период полувыведения в сравнении с уриказой. Применение 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 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 анафилактоидные реакции. Пегуриказа показана только в случаях тяжелой подагры, а также при непереносимости стандартных лекарственных средств для гипоуремической терапии или рефрактерности к ним.

**Длительная гипоуремическая терапия.** Как при ревматоидном артрите существует базисная терапия, так и при подагре проводится такая терапия - гипоуремическая 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 урикостатиками и урикозуриками. Долгосрочная ГУТ предусматривает продолжение профилактики приступов подагры при наличии признаков и/или симптомов подагры (1 и более тофус при осмотре). При этом проводится мониторинг уровня уратов в крови и мониторинг побочных эффектов гипоурикемических препаратов. При исчезновении пальпируемых тофусов и всех признаков острой и хронической подагры следует продолжить все меры (включая фармакологическую ГУТ), необходимые для поддержания уровня МК в крови  $< 6$  мг/дл. Исследования уровня МК в крови необходимо продолжать и при достижении целевого уровня МК каждые 6 месяцев.

**Цель терапии в межприступный период.** В этот период необходимо предупреждение рецидивов, предотвращение перехода болезни в хроническую стадию, достижение нормального уровня урикемии ( $< 360$  мкмоль/л, или 6 мг/дл). Главное направление лечения в межприступные периоды - соблюдение здорового образа жизни, санаторное лечение, лечение коморбидных заболеваний.

По данным О.В. Селицкой (2010) у больных подагрой в сочетании с ИБС, стабильной стенокардией I-II ФК, была отмечена большая выраженность метаболических нарушений при стабильной стенокардии II ФК. Курсовое лечение с применением грязевых аппликаций, температурой 26-28°C у больных подагрой в сочетании с ИБС, стабильной стенокардией I-II ФК, оказывает локальное анальгезирующее и противовоспалительное действие, улучшает локомоторную функцию опорно-двигательного аппарата. Курсовое лечение с применением грязевых аппликаций температурой 26-28°C у больных подагрой в сочетании с ИБС, стабильной стенокардией I-II ФК не приводит к росту показателей, характеризующих «немую» ишемию миокарда. Курсовое лечение с применением грязевых аппликаций температурой 26-28°C у больных подагрой в сочетании с ИБС, стабильной стенокардией I-II ФК не вызывает увеличения желудочковых экстрасистол (1-3 класса по Лауну).

При неэффективности нефармакологических подходов (стойкая гиперурикемия, частые острые артриты >2-3 в год) консультация ревматолога с целью решения вопроса о необходимости антигиперурикемической терапии (аллопуринол).

### **Комбинированная терапия при остром подагрическом артрите.**

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

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

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

**Перспективным** считается применение ингибиторов ИЛ-1 - анакинры и 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 (ГКС, НПВП, в том числе ингибиторы ЦОГ-2);
- дестабилизация сахарного диабета (ГКС);
- обострение хронических инфекций (ГКС);
- гепатотоксичность (колхицин, НПВП, в том числе ингибиторы ЦОГ-2).

**Вопрос международной программы «ЗЕ инициатива»:**

**Вопрос.** Какое лечение является наилучшим для предотвращения острого приступа при проведении уратснижающей терапии и как оно должно проводиться? Каково оптимальное время начала уратснижающей терапии после острого приступа подагры?

**Ответ.** 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).

**Тофусная подагра.** Основное лечение на стадии тофусной подагры - антигиперурикемическое (предупреждение образования и растворение имеющихся кристаллов моноурата натрия, что достигается поддержанием уровня МК ниже точки супернасыщения сыворотки уратами ( $< 360$  мкмоль/л).

**Рекомендации Европейской антиревматической лиги по диагностике подагры, сила рекомендации ВАШ 100: 97 (96-98) балл:** целью антигиперурикемической терапии является предупреждение образования и растворение имеющихся кристаллов моноурата натрия, это достигается поддержанием уровня МК ниже точки супернасыщения сыворотки уратами ( $< 360$  мкмоль/л)(уровень доказательности III).

**Рекомендации Европейской антиревматической лиги по диагностике подагры, сила рекомендации ВАШ 100: 95 (94-96) балл:** Назначение аллопуринола - реальная возможность проведения адекватной длительной антигиперурикемической терапии.

Назначение и подбор антиурикемической терапии целесообразно проводить совместно с ревматологом. Решение об антиурикемической терапии должно быть принято индивидуально с учетом баланса между пользой и потенциальными рисками и согласовано с больным (уровень доказательности IV).

**Вопрос международной программы «3Е инициатива»:**

**Вопрос.** Как следует справляться с тофусами?

**Ответ.** 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).

**Основы лечения пациентов с уратным нефролитиазом.** Устранение факторов, ведущих к нарушению уратного метаболизма. Коррекция сопутствующих заболеваний. Увеличение диуреза (при отсутствии противопоказаний прием жидкости до 2-3 л в день). Малопуриновая диета. Нормализация рН: по рекомендации уролога назначение препаратов, осуществляющих сдвиг реакции мочи в щелочную сторону и поддерживающих рН на уровне 6,2- 7,5. Аллопуринол с учетом функциональной способности почек (СКФ).

#### **Лечение сопутствующих заболеваний.**

**Рекомендации Европейской антиревматической лиги по диагностике подагры, сила рекомендации ВАШ 100: 96 (95-97) балл:** Гиперлипидемия, гипертензия, гипергликемия, ожирение и курение должны выявляться в каждом случае, т.к. являются важными компонентами при ведении больного с подагрой (уровень доказательности Ib).

Постоянное и адекватное контролирование и лечение сопутствующих болезней важно как для подагры, так и для коморбидных заболеваний. Выбор лекарственных средств должен исключать возможность отрицательного влияния на пуриновый обмен.

Сочетание ишемической болезни сердца: стабильной стенокардии напряжения II-III функционального класса и подагры сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции, более выраженной в сравнении с больными ишемической болезнью сердца без признаков подагры. Наибольшая выраженность иммунного воспаления и эндотелиальной дисфункции имеет место у больных ишемической болезнью сердца: стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса на фоне подагры при наличии высокой гиперурикемии, ожирения и артериальной гипертензии. Включение в базисную терапию больных стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса на фоне подагры зофеноприла или лозартана приводит к сопоставимым по активности противовоспалительному и вазопротективному действиям,

наиболее эффективным у пациентов с легкой и средней степенью тяжести эндотелиальной дисфункции.

Применение лозартана сопровождается потенцированием результативности корригирующего влияния терапии на гиперэкспрессию иммунологических маркеров кардиоваскулярного риска и дисфункцию эндотелия сосудистого русла. Это характеризуется купированием данных нарушений у больных стабильной стенокардией напряжения, ассоциированной с подагрой, при II степени эндотелиальной дисфункции и их коррекцией при III-IV степени эндотелиальной дисфункции (Е.С. Феофанова, 2008).

Диуретики (тиазидные и петлевые) у больных подагрой при возможности должны быть отменены, так как могут способствовать повышению уровня МК и развитию острой атаки подагры.

В случаях, когда мочегонные отменить невозможно (ХСН), показан тщательный мониторинг уровня урикемии на фоне приема препаратов и при необходимости присоединение аллопуринола. Следует отдавать предпочтение метаболически нейтральным препаратам. Учитывая высокую вероятность уратной нефропатии, у пациентов с нарушением пуринового обмена актуальность получают нефропротективные препараты, такие как антагонисты рецепторов ангиотензина II. Представитель этой группы - лозартан помимо всего обладает умеренным урикозурическим действием и может быть рекомендован в качестве антигипертензивного препарата у пациентов с подагрой и артериальной гипертензией.

#### **Вопрос международной программы «3Е инициатива»:**

**Вопрос.** Как сопутствующие заболевания (например, метаболический синдром, кардиоваскулярные желудочно-кишечные болезни, гастроинтестинальные заболевания и почечная недостаточность) влияют на выбор при подагре конкретных препаратов (например, колхицина, аллопуринола и других уратснижающих средств) при остром приступе

артрита, хронической подагре и для профилактики острого приступа артрита?

**Ответ.** 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).

#### **Показания к консультации узких специалистов.**

**Консультация ревматолога:** Недифференцированный воспалительный артрит, подтверждение диагноза подагры, подозрение на септический артрит, неэффективность проводимой терапии, подбор и коррекция антигиперурикемической терапии особенно в дебюте заболевания (бестофусная подагра). **Консультация уролога:** почечная колика, динамическое наблюдение пациентов с уролитиазом, решение о выборе методов терапии уролитиаза, острая мочекислая блокада. **Консультация нефролога:** подозрение на развитие хронического интерстициального нефрита, развитие и прогрессирование хронической почечной недостаточности.

**Показания к госпитализации.** Подозрение на септический артрит, затянувшийся приступ подагрического артрита, неэффективность терапии, проводимой в амбулаторных условиях, острая мочекислая нефропатия.

**Программа ведения (мониторинг) пациентов подагрой в условиях общей врачебной практики.**

Выявление факторов риска нарушений пуринового обмена и подагры. При выявлении гиперурикемии обследование, направленное на дифференциальный диагноз бессимптомной гиперурикемии и подагры. Исключение поражения почек при гиперурикемии (может предшествовать артриту). При острой атаке артрита, требующего дифференциального



диагноза, консультация ревматолога с целью уточнения характера суставного синдрома (обследование, включающее поляризационную микроскопию синовиальной жидкости). Купирование острого подагрического артрита самостоятельно или совместно с ревматологом. В межприступный период решение вопроса о необходимости антигиперурикемической терапии (консультация ревматолога). Обучение пациента: устранение факторов риска развития и прогрессирования подагры, детальная информация о последствиях неконтролируемой гиперурикемии и других факторов риска, предоставление материалов в печатном виде (памятки) с диетическими рекомендациями и советами по здоровому образу жизни, информированность о необходимости быстрого купирования острых артритов (постоянно иметь при себе эффективный НПВП), информация о побочных эффектах медикаментозной терапии.

Периодичность обследования пациентов: Осмотр каждые 3-6 мес; уровень АД (измерение и оценка результатов самоконтроля); частота и интенсивность приступов, количество и локализация пораженных суставов; наличие и локализация тофусов. ИМТ, ОТ\ОБ, масса тела, контроль соотношения выпитой жидкости и выделенного объема мочи, соотношение дневного и ночного объемов мочи; определение уровня мочевой кислоты в сыворотке в начале антигиперурикемического лечения - каждые 2-4 недели, а последующем - каждые 6 мес. Общий анализ крови и мочи - каждые 6 мес. Биохимическое исследование крови (креатинин, расчет СКФ, уровень МК, гликемии, ХС, ЛПНП, ЛПВП для оценки состояния липидного обмена и риска развития атеросклероза) - каждые 3-6 мес. Рентгенография пораженных суставов (ежегодно). УЗИ почек (ежегодно). ЭХОкг (выявление признаков диастолической дисфункции) - ежегодно. Контроль соблюдения малопуриновой диеты (обучение пациента). Контроль за медикаментозной терапией подагры и сопутствующих заболеваний (своевременная консультация узких специалистов и коррекция терапии).

Оценка соотношения польза \ риск медикаментозной терапии (своевременное выявление неблагоприятных явлений).

Повышение приверженности пациента к лечению. Повышение приверженности к лечению у пациентов, страдающих подагрой, имеет определенные особенности, учитывая стимулирующее влияние повышенного уровня мочевой кислоты на центральную нервную систему. Эти пациенты, как правило, настроены оптимистично и имеют низкую приверженность к лечению в случае интермиттирующего варианта течения заболевания. Поэтому ВОП должен предупредить пациента о важности регулярного лечения с целью профилактики развития осложнений, прежде всего поражения почек.

**Вопрос международной программы «3Е инициатива»:**

**Вопрос.** Какой должна быть цель лечения и как должны пациенты с подагрой наблюдаться в динамике [например, сообщенный пациентом результат (исход), клинические, биохимические данные и/или методы визуализации]?

**Ответ.** 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).

## Глава VIII

### САНАТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Санаторное лечение является основной частью этапной (стационар, поликлиника, курорт) терапии больных подагрой. Жителям Узбекистана можно рекомендовать следующие санатории и лечебницы в зависимости от места их проживания.

**Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации (РСНПМЦТ и МР**, адрес: город Ташкент, Юнусабадский район, улица Осиё 4). Центр является ведущим специализированным учреждением Республики в области внутренних болезней. Здесь проводится лечение пациентов на основе методов оптимальной фармакотерапии основных заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, ревматологии и оптимизации их профилактики. Центр способствует разработке и совершенствованию новых терапевтических методов и технологий, методов медицинской реабилитации заболеваний внутренних органов с применением природных и преформированных физических факторов, направленных на охрану здоровья населения. Структура центра представлена 4 научными отделами: патология сердечно-сосудистых заболеваний, патология органов дыхания, патология органов пищеварения, патология опорно-двигательного аппарата.

**Санаторий "Зангиота Зам-Зам"** расположен в Ташкентской области (Зангиотинский район, поселок Урта Аул). Территория санатория озеленена, имеется крымские и эльдарские сосны, туи, можжевельники, ели, дубы, каштаны, липы и фруктовые насаждения. Воздух санатория насыщен фитонцидами. Имеется термальный источник. Минеральная вода поднимается с глубины 1960 метров. Температура на изливе +55-60<sup>0</sup>С. Согласно заключению гидрогеологов, минеральная вода формировалась многие годы, подвергаясь гравитационному, физико-химическому и микро-

биологическому воздействию, благодаря чему насыщена богатым составом минералов, газов и микроэлементов, определяющих ее лечебный состав.

По результатам проведенных химических исследований данная минеральная вода относится к: маломинерализованным ( $m=3,5-5,2$  г/л); хлоридно-натриевой сульфатной; слабощелочной ( $pH=8,1$ ); очень горячей ( $t = 75^{\circ}C$ ). В воде содержится (в мг/л): бром - 40,4; йод - 1,0; бор - 1,6; кремниевая кислота - 44,4; железо - 0,3; марганец - 0,005; свинец - 0,02; фтор - 0,2; радон - 1,3. Содержание органического вещества составляет 9,5 мг/л. По высокому содержанию йода и брома и органических веществ данная минеральная вода может быть отнесена к группе йодо-бромных органических углеводородных вод. Согласно ГОСТу 13273-88 «Воды минеральные питьевые лечебные и лечебно-столовые» данная вода относится к группам «Таллицкого» и «Нафтуся» (курорт Трусковец) типам минеральных вод.

Минеральная вода обладает иммунокорректирующим, противовоспалительным, обезболивающим, ошелачивающим, десенсибилизирующим и сильным диуретическим действием. Улучшает функциональное состояние печени, почек и других органов. Способствует отхождению камней и песка в почках. А также приводит к снижению кислотообразующей и секреторной функции желудка.

**Санаторий «Хумсон Булок» («Хумсан Булак»)** находится в горном районе Западного Тянь-Шаня, у реки Угам, неподалеку от поселка Хумсан в 80 км от Ташкента. Уникальное расположение, мягкий климат, экологически чистый горный воздух оказывают лечебный эффект. Неподалеку находится Чарвакское водохранилище. Санаторий предлагает отдых и курс санаторно-курортного лечения для больных с заболеваниями органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата. Оздоровительный центр «Хумсон Булок» оснащен самым современным высокоэффективным медицинским оборудованием, позволяющим проводить квалифицированное физиотерапевтическое

лечение и оздоровительные процедуры, в том числе водные процедуры с использованием родниковой воды с минералами.

**Санаторий «Мерсиан»** находится в Ташкентской области и является лечебно-оздоровительным учреждением. Санаторий относится к бальнеологическим курортам, где минеральная вода поступает с глубины 2400 м. Санаторий функционирует круглый год. Санаторий основан в 2007 году Узбекско-Корейским совместным предприятием. Санаторий расположен в 15 км от города Ташкента в тихом Юкори Чирчикском районе. Основным лечебным фактором является минеральный источник слабощелочной (РН - 7,25), сульфатно-гидрокарбонатно-хлоридно-натриевой, высокотермальной (61°C) минеральной воды. По своим свойствам и составу данная минеральная вода аналогична Кавказским минеральным водам (Ессентуки). Место спокойное, утопающее в зелени и наполненное свежим воздухом. Показания к санаторному лечению: остеохондроз позвоночника, обменный полиартрит, гипертония первой стадии, заболевания желудочно-кишечного тракта, желчных путей, мочеполовой системы. В комплексе процедур имеются парафиновые и озокеритные обёртывания, физиопроцедуры, кислородные коктейли, массажи и лечебная физкультура.

**Санаторий "Нихол"**. Местоположение Наманганская область, Учкурганский район, село Янгиер. Санаторий "Нихол" - бальнеологический и климатический курорт, расположен в долине реки Нарын и Большого Ферганского Канала, в 40 км от Намангана. Лечебные природные факторы - термальные минеральные воды богатые йодо-бромом и другими микроэлементами, используемые для питья и для ванн, лечебная грязь в виде аппликаций и гальвано-грязи. Лечебные факторы показаны для больных с заболеваниями органов движения, пищеварения, сердечно-сосудистой и нервной системы, гинекологических заболеваний. В санатории функционируют лечебные кабинеты: физиотерапии, иглорефлексотерапии, мануальной терапии, лазер, озокерит-парафин, лечебной грязи, массаж,

электро- и светолечения, гинекология и лечебная ванна. Организован фитобар, в котором готовятся коктейли, богатые витаминами и лечебными травами.

**Санаторий «СИТОРАИ МОХИ ХОСА»** - климатический санаторий, расположен в долине реки Зарафшан на высоте 500 метров над уровнем моря, на восточной окраине Бухары, на территории бывшей резиденции Бухарского эмира. Лечебные природные факторы - климат и термальная сульфатно-хлоридная натриевая минеральная вода. В санатории оздоравливаются больные, страдающие заболеваниями почек, пищеварения и опорно-двигательного аппарата. Пациенты могут посещать следующие процедуры: массаж, лазеротерапия, бальнеологическое лечение (грязи, минеральные воды).

**Санаторий «АБУ АЛИ ИБН СИНО»** - расположен в Нурабадском районе Самаркандской области. Лечебные природные факторы - термальная (37 - 43°C), радоновая (20-25 нКи/л), хлоридно-сульфатная и натриевая вода со слабой минерализацией (1,2 г/л), аналогично воде знаменитого курорта Цхалтубо. Кроме того, применяются физиотерапия, грязелечения, иглорефлексотерапия, ЛФК, массаж и разные души. Показания для лечения: заболевания органов движения; заболевания нервной системы; заболевания органов пищеварения; гинекологические заболевания; заболевания костно-суставной системы

**Санаторий "Чартак"** - бальнеологический и климатический курорт, расположен в долине реки Чартак-Сай, в 25 км от Намангана, на высоте 650 м над уровнем моря. Климат мягкий, континентальный, лето сухое, жаркое, зима - мягкая. Средняя месячная температура в январе -1,4°C, в июле +23°C. Относительная влажность - 52 %. Курорт окружен лесами и садами. Лечебные природные факторы - термальные минеральные воды богатые йодо-бромом и другими микроэлементами, используемые для питья и для ванн, лечебная грязь в виде аппликаций и гальвано-грязи. Санаторные факторы показаны для больных с заболеваниями органов движения,

пищеварения, сердечно-сосудистой и нервной системы, а также при гинекологических и кожных заболеваниях. Санаторий располагает хорошо оснащенной лечебно-диагностической базой, широко используются современные методы физиотерапии, лазеротерапии, ЛФК, массаж, психотерапия, фитотерапия и диетотерапия. В бальнеолечебнице имеются бассейн, душ. Организованы кабинеты для орошений. Используются современная физиотерапия, лазеролечение, ЛФК, массаж, психотерапия. Йодобромные ванны имеют гипотонический, сосудорасширяющий эффект, нормализуют скорость кровотока, стимулируют защитную функцию организма, обладают противовоспалительным свойством. В санатории функционирует отделение реабилитации для больных, перенесших острый инфаркт миокарда.

**Санаторий "Чаткал"** расположен в городе Газалкент Ташкентской области, в 55 км от Ташкента, на берегу реки Чирчик, на высоте 610 м над уровнем моря. Лечебно-диагностическая база санатория позволяет принимать больных с заболеваниями опорно-двигательной системы, желудочно-кишечными заболеваниями, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, кардионеврологическими заболеваниями.

**Санаторий «Чимён»** расположен в Ферганской области, в 32 км от города Ферганы, в предгорьях Катран-Тау, на высоте 450 м над уровнем моря. Санаторий является бальнеологическим курортом. В санатории оздоравливаются больные с заболеваниями суставов, органов кровообращения, дыхания, нервной системы, гинекологии и урологии. Лечебные факторы - сероводородные минеральные воды для ванн, орошения, сульфатно-гидрокарбонатно-натриевая вода для питьевого лечения. Иловая грязь в виде аппликации и гальваногрязи показаны для лечения больных с заболеваниями органов кровообращения, дыхания, нервной системы, ревматологических, гинекологических и урологических заболеваний. В санатории функционируют современные лечебно-диагностические кабинеты, физиотерапия, ЛФК, массаж, лечебный

плавательный бассейн, психотерапия, лазеротерапия, теплолечение (парафин-озокерит), фитотерапия, диетотерапия, которые служат для восстановления вашего здоровья и профилактики различных заболеваний.

**Санаторий «Касансай»** находится в Наманганской области городе Касансай. Имеет очень благоприятные климатические условия. Река Касансай, на берегу которой находится санаторий берет свои истоки с Чаткальских ледников. Санаторий «Касансай» многопрофильная лечебная здравница и расположена на высоте 943 метра над уровнем моря. Летом средняя температура воздуха +20 +24 градус, зимой -1 +1. Влажность воздуха составляет летом 40, зимой - 60%. Основным лечебным свойством является природа и естественная минеральная вода. На воздухе плотность кислорода составляет 26%. Естественная минеральная вода пробурена на глубине 500 метров. Минерализация воды 0,6-1 г/л, химический состав: сульфат, хлорид-гидрокарбонат натрия, количество натрия бикарбоната составляет 54% , температура 27 градусов. Дебит скважины составляет 30 м<sup>3</sup> в сутки. Санаторные факторы показаны для больных с заболеваниями органов движения, пищеварения, сердечно-сосудистой и нервной системы, а также при гинекологических и кожных заболеваниях.

**Санаторий "Ханка"** расположен в Хорезмской области, является бальнеологическим курортом. Минеральный источник насыщенный йодом, бромом и другими микроэлементами. В санатории проводится лечение заболеваний нервной и сердечно-сосудистой системы, гинекологических, опорно-двигательного аппарата. Имеются современные методы физиотерапии, лазеротерапия, лечебная физкультура, массаж, иглорефлексотерапия, фито и диетотерапия, галокамеры для лечения различных заболеваний органов дыхания.

**Санаторий "Янгиюль"**. Местоположение - Ташкентская область, Янгиюльский район. Показания для лечения: хронический простатит, хронический пиелонефрит, мочекаменный диатез, сахарный диабет, панкреатит, подагра, заболевания желудочно-кишечного тракта,



заболевания печени, бронхиальная астма, хроническая пневмония, хронический бронхит, заболевания сердечно-сосудистой системы, заболевания опорно-двигательного аппарата. Основные природные лечебные факторы - термальные (69-71 градусов), бикарбонатная щелочная вода. Минеральная вода используется для ванн, кишечного орошения, промывания желудка, дуоденальных дренажей, питьевого лечения. В водогрязелечебницах отпускаются грязевое лечение в виде аппликаций и гальвано грязи, парафинолечение, подводный душ массаж. А также используется физиолечение, массаж, ЛФК, лечебное диетическое питание.

**Санаторий "Олтинсой".** Санатория находится в Навоинской области, в 80 км от города Навои и 25 км от центра Хатырчинского района. Высота местности выше 400 м над уровнем моря. В лечении больных используется минеральная вода со скважин глубиной от 160 м до 250 м. В 1982-1984 годах здесь были пробурены более 7 скважин с минеральными водами близкими по химическому составу друг к другу. По результатам химического анализа вода относится к слабоминерализованным азотно-высокотермальным, кремнистым, сульфатно-хлоридным натриевым, слабощелочным, мягким водам. В составе воды содержатся нижеследующие специфические компоненты и микроэлементы: радон, фтор, мышьяк, селен, марганец, медь, цинк и другие микроэлементы, ниже предельных норм. Вода рекомендована для лечебного использования в виде ванн при болезнях сердечно-сосудистой системы, костно-мышечной системы, нервной системы, эндокринной системы, болезнях кожи.

**ПРОГНОЗ.** В целом при своевременном диагнозе и адекватной терапии прогноз при подагре благоприятный. Поражение суставов может значительно снижать качество жизни и трудоспособность больных, в отдельных случаях приводить к инвалидности. Наиболее прогностически неблагоприятными факторами считаются: раннее развитие заболевания (до 30 лет), стойкая гиперурикемия более 600 мкмоль/л, стойкая гиперурикозурия более 1100 мг/сут, наличие мочекаменной болезни в

сочетании с инфекцией мочевыводящих путей, прогрессирующая нефропатия, особенно в сочетании с сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Прогноз жизни определяется сопутствующим поражением сердечно-сосудистой системы и нарушением функциональной способности почек. Основными причинами смерти больных подагрой являются сердечно-сосудистые события и почечная недостаточность (18-25%).

**ПРОФИЛАКТИКА. Первичная:** выявление бессимптомной гиперурикемии у родственников больных подагрой и ее коррекция; Рациональное питание, в первую очередь в семьях, где имеются случаи подагры. Запрещение алкоголя, особенно красных вин, шампанского. Предупреждение ожирения, артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена; адекватные физические нагрузки; избегать переохлаждения; применение лекарственных средств строго по показаниям, особенно способных нарушать уратный метаболизм (диуретики). **Вторичная.** Раннее выявление и рациональное лечение подагры. Предупреждение повторных подагрических кризов. Борьба с внесуставными проявлениями болезни, особенно с нефропатиями.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Нет сомнений, что подагра - болезнь, которая должна быть в подавляющем большинстве случаев излечима или контролируема. Тем не менее, качество ведения больных до сих пор по разным причинам оставляет желать лучшего. Безусловно, представленные рекомендации не позволяют ответить на все стоящие перед клиницистом вопросы, и нет уверенности, что они превосходят опубликованные ранее. Но, тем не менее, можно надеяться, что их потенциальная польза будет реализована и позволит улучшить работу практических врачей по диагностике, лечению и профилактике подагры.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атаханова Л.Э, Цурко В.В., Булеева И.М., Бойко И.Н., Железнов С.П., Иванова Т.Б. Подагра: от этиологии и патогенеза к диагностике и рациональной фармакотерапии. *Совр. ревматол.* 2007;1: 13-18.
2. Балабанова Р. М. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000-2010 гг. *Научно-практическая ревматология.* 2012. № 3. С. 10-12.
3. Барскова В.Г. Диагностика подагрического артрита. *РМЖ. Ревматология.* Режим доступа: <http://www.rmj.ru>. Дата доступа: 15.09.2013.
4. Барскова В.Г. Хроническая подагра: причины развития, клинические проявления, лечение. *Тер. архив.* 2010. № 1. С. 64-68.
5. Барскова В.Г. Метаболический синдром и кардиоваскулярные нарушения при подагре. Автореферат дисс., к.м.н. Москва. 2006.
6. Барскова В.Г., Мукагова М.В. Современные представления о патогенезе и методах коррекции уратного нефролитиаза у больных подагрой. *Совр. ревматол.* 2011;4: 39-44.
7. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А. Основные факторы полового диморфизма подагры (эстрогены и диуретики по сравнению с алкоголем и генетикой). // *Тер. архив.* 2011. №5. С.57-61
8. Барскова В.Г., Насонова В.А., Якушин И.А. О тяжести течения женской подагры. // *Тер. арх.* 2005. №5. С.58-62.
9. Волобуева И. Н. Нарушения иммунного статуса, ремоделирование кардиоваскулярного русла у больных подагрой и их динамика на фоне терапии. Автореферат дисс., к.м.н. Курск. 2010.
10. Гургенян С.В., Ватинян С.Х., Зелвеян П.А. Метаболический синдром и ишемическая болезнь сердца. // *Тер. архив.* 2014. №3. С.106-109
11. Галушко Е. А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний. Автореферат дисс., д.м.н., Москва, 2011.

12. Галушко Е.А., Большакова Т.Ю, Виноградова И.Б. и др., Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2009. №1. Стр 22-28.

13. Герусов Ю.И. Клинико-патогенетическое значение исследования активности ферментов адениловой ветви пуринового метаболизма в лизатах лимфоцитов, эритроцитов и плазме крови больных остеоартрозом и подагрой. Автореферат дисс., к.м.н. Волгоград. 2009.

14. Денисов И.С., Елисеев М.С., Барскова В.Г. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть II. Коморбидные заболевания, риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти при подагре. Научно-практическая ревматология. 2013. №1. 703-716

15. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000-2010 гг. / Р. М. Балабанова, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. - 2012. - № 3. - С. 10-12.

16. Диагностика и лечение подагры в условиях общей врачебной практики. Клинические рекомендации. Москва. 2013.

17. Елисеев М.С. Синдром инсулинорезистентности при подагре. Автореферат дисс., к.м.н. Москва. 2006.

18. Елисеев М.С., Мукагова М.В., Барскова В.Г. Качество жизни больных подагрой. Совр. Ревматол. 2011;4: 35-38.

19. Елисеев М.С. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры: простые ответы на простые вопросы. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):141-146.

20. Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Подагра, гиперурикемия и кардиоваскулярный риск. Научно-практическая ревматология. 2009. №1. Стр 30-34.

21. Ильиных Е.В. Факторы риска развития кардиоваскулярных заболеваний у больных подагрой. Автореферат дисс., к.м.н. Москва. 2006.

22. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н и др., Клинические рекомендации. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. Современная ревматология. 2015;(1):4-23.
23. Кудяева Ф.М. Функциональное состояние почек при подагре. Автореферат дисс., к.м.н. Москва. 2006.
24. Кудяева Ф.М., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффекта таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при подагрическом артрите: рандомизированное исследование. "Научно-практическая ревматология" 2008. №1. Стр 24-30
25. Лебедева М. Современные подходы к диагностике и лечению подагры. Врач 2010;12:20-22.
26. Магдеева Н.А. Клинико-диагностическое значение эндотелиальной дисфункции и жесткости артерий у больных подагрой в сочетании с артериальной гипертензией. Автореферат дисс., к.м.н. Саратов. 2009.
27. Масалова Е.А. Динамика показателей иммунного статуса и ригидности сосудистой стенки у больных подагрой на фоне терапии урисаном. Автореферат дисс., к.м.н. Курск. 2011.
28. Маркова Т.Н., Кичигин В.А., Мадянов И.В. и др. Гормональные аспекты формирования ожирения и метаболического синдрома в этнических группах (на примере популяции Чувашской Республики). // Тер. архив. 2014. №5. С.73-77
29. Михневич Э.А. Подагра: эпидемиология. Факторы риска. Здоровоохранение. 2011. № 2. С. 36-43.
30. Михневич Э.А. Купирование приступов подагры. Здоровоохранение. 2012. № 4. С. 54-59.
31. Михневич Э.А. Подагра: гипоурикемическая терапия. Здоровоохранение. 2012. № 6. С. 42-47.

32. Михневич Э.А. Подагра: образ жизни, прием медикаментов. Здравоохранение. 2012. № 3. С. 51-56
33. Мясоедова С.Е. Подагра: современные алгоритмы диагностики и лечения в условиях реальной практики терапевта и ревматолога. Ревматология/неврология. Спецвыпуск № 4, 2017
34. Насонов Е.Л. Внедрение высоких медицинских технологий в ревматологии: проблемы и решения. Научно-практическая ревматология. 2008. №2. Стр 5-12
35. Польская И.И. Особенности течения подагры при ее сочетании с метаболическим синдромом. Автореферат дисс., к.м.н. Ярославль. 2010.
36. Польская И.И., Марусенко И.М. Изучение взаимосвязи подагры и метаболического синдрома. Совр ревматол 2011;2:20-25.
37. Попкова Т. В., Новикова Д. С., Герасимова Е. В. И др., Метаболический синдром у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2008. №4. Стр 16-24.
38. Подагра диагностика и лечение. Методические рекомендации / В.Г. Барскова, В.А. Насонова, К.М. Коган, Г.Д. Золотарева, Ф.М. Кудяева. Москва: Интел Тек, 2006.- 22 с.
39. Ревматология: Российские клинические рекомендации. Под редакцией Е.Л. Насонова. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2017.
40. Селицкая О.В. Применение пелоидотерапии низких температур в комплексном санаторно-курортном лечении больных подагрой в сочетании с ишемической болезнью сердца. Автореферат дисс., к.м.н. Красноярск. 2010.
41. Сидорова А.С. Клиническая характеристика, факторы риска подагры у мужчин г. Иркутска. Автореферат дисс., к.м.н. Иркутск. 2009.
42. Симоненко В.Б., Медведев И.Н., Толмачев В.В. Патогенетические аспекты артериальной гипертензии при метаболическом синдроме. // Клин. мед. 2011. №1. С.49-50

43. Склянова М.В., Калягин А.Н. Первичная медико-санитарная помощь больным подагрой. Современная ревматология. 2012; №3; стр.52-56.

44. Федорова А.А. Применение короткого курса глюкокортикоидной терапии у больных затяжным и хроническим подагрическим артритом. Автореферат дисс., к.м.н. Москва. 2009.

45. Федорова А.А., Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А., Насонов Е.Л. Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных с затяжным и хроническим подагрическим артритом (часть-II - сравнение эффективности различных лекарственных форм). Научно-практическая ревматология. 2008. №1. Стр 8-14.

46. Федорова А.А., Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А. Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных затяжным и хроническим подагрическим артритом. Часть III - частота развития нежелательных реакций. Научно-практическая ревматология. 2009. №2. Стр 48-54.

47. Феофанова Е.С. Иммунологические маркеры кардиоваскулярного риска, эндотелиальная дисфункция и их динамика в зависимости от лечения у больных стабильной стенокардией напряжения II - III функционального класса на фоне подагры. Автореферат дисс., к.м.н. Казан. 2008.

48. Фоломеева О. М., Галушко Е. А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008. №4. Стр 8-14.

49. Фурсов А.Н., Чернавский С.В., Потехин Н.П. и др. Эволюция метаболического синдрома: от полиметаболических нарушений к формированию нозологических форм заболеваний. // Клин. мед. 2012. №2. С.70-73

50. Халфина Т.Н. Клинико-патогенетические аспекты висцеральных проявлений при подагре. Автореферат дисс., к.м.н. Казан. 2012.

51. Хурс Е.М., Андреев П.В., Поддубная А.В. и др. Вегетативный дисбаланс в патогенезе метаболического синдрома. // Клин. мед. 2010. №6. С. 39-42

52. Шангина А.М. Клинико-патогенетическое значение нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и показателей микроциркуляции у больных первичной подагрой. Автореферат дисс., к.м.н. Чита. 2012.

53. Шангина А.М., Говорин А.В., Кушнарченко Н.Н., Витковский Ю.А. Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у пациентов с первичной подагрой // Сибирский медицинский журнал г. Иркутск. - 2011. - №2. - С. 54-56.

54. Шангина А.М., Кушнарченко Н.Н., Шаповалов К.Г., Говорин А.В. Состояние микроциркуляции у больных подагрой // Сибирский медицинский журнал г. Иркутск. - 2011. - №8. - С. 16-19.

55. Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации". Научно-практическая ревматология. 2007. №4. Стр 5-12

56. Якунина И.А. Индекс тяжести подагры. Автореферат дисс., к.м.н. Москва. 2014.

57. Hamburger M., Baraf H.S., Adamson T.C. 3<sup>rd</sup> et al. (2011) 2011 recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. Phys. Sportsmed., 39(4): 98-123.

58. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2006;65:1312-1324.