

54968

**ВЫСШЕЕ
ОБРАЗОВАНИЕ**



РНИМУ
имени Н.И. ПИРОГОВА

Под редакцией
Н. А. Шостак

ПОДАГРА

2-е издание

УМО ВО
РЕКОМЕНДУЕТ

 **Юрайт**
ИЗДАТЕЛЬСТВО

Книга в списке рекомендаций к прочтению и покупке сайта <https://meduniver.com/>

УДК 616-002.78(075.8)

ББК 54.15я73

П44

Ответственный редактор:

Шостак Надежда Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии имени академика А. И. Нестерова лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова.

Рецензенты:

Осадчих А. И. — доктор медицинских наук, профессор кафедры ревматологии и медико-социальной реабилитации факультета дополнительного профессионального образования Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова;

Федулаев Ю. Н. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова.

П44 **Подagra** : учебное пособие для вузов / Н. А. Шостак [и др.] ; под редакцией Н. А. Шостак. — 2-е изд. — Москва : Издательство Юрайт ; Москва : РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2022. — 103 с. — (Высшее образование). — Текст : непосредственный.

ISBN 978-5-534-14934-0 (Издательство Юрайт)

ISBN 978-5-88458-522-5 (РНИМУ им. Н.И. Пирогова)

Проект «Университеты России» позволит высшим учебным заведениям нашей страны использовать в образовательном процессе издания (в том числе учебники и учебные пособия) по различным дисциплинам, подготовленные преподавателями лучших университетов России и впервые опубликованные в изданиях вузов. Все представленные в этом проекте работы прошли экспертную оценку учебно-методического отдела издательства и публикуются в оригинальной редакции.

В учебном пособии представлены данные по этиологии и патогенезу подагры, описаны клинические проявления, методы современной диагностики, алгоритмы лечения подагры и её осложнений. Для контроля знаний предлагаются вопросы для самоконтроля, тесты и ситуационные клинические задачи.

Пособие составлено в соответствии с действующими ФГОС по специальности 31.05.01 «Лечебное дело».

Предназначено для самостоятельной работы студентов IV-VI курсов медицинских вузов, ординаторов, аспирантов, слушателей ФДПО, врачей общей практики, врачей-терапевтов, ревматологов.

УДК 616-002.78(075.8)

ББК 54.15я73

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

ISBN 978-5-534-14934-0

(Издательство Юрайт)

ISBN 978-5-88458-522-5

(РНИМУ им. Н.И. Пирогова)

© Коллектив авторов, 2021

© ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России, 2021

© ООО «Издательство Юрайт», 2022

YORAYT VILOYATI SSB
VILOYAT TIBBIYOTI
KUTUBXONASI
№ 54968

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Введение	6
Определение	8
Исторические сведения	8
Распространённость	9
1. Рассмотрение вопросов этиологии и патогенеза подагры	10
1.1. Общие сведения о пуриновом обмене	10
1.2. Патогенетические механизмы гиперурикемии	12
1.3. Этиология подагры	13
1.4. Патогенез подагры	16
1.5. Патогенез острого подагрического артрита	17
Вопросы для самоконтроля.....	18
2. Клиническая картина.....	19
2.1. Клиническая картина «классической» подагрической атаки	21
2.2. Атипичные варианты острого подагрического артрита	22
2.3. Клиническая картина хронической тофусной подагры.....	24
2.4. Внесуставные проявления подагры	25
2.5. Особенности течения подагры у женщин	31
2.6. Особенности подагры у пожилых пациентов	32
2.7. Коморбидные заболевания при подагре	33
Вопросы для самоконтроля.....	35
3. Диагностика подагры	36
3.1. Классификационные критерии подагры.....	36
3.2. Лабораторно-инструментальные методы диагностики	38
Вопросы для самоконтроля.....	44
4. Примеры формулировки диагноза	45
5. Дифференциальная диагностика подагры.....	46

6. Лечение подагрического артрита	48
6.1. Диета	49
6.2. Медикаментозная терапия	50
7. Лечение подагрической нефропатии.....	69
7.1. Лечение острой мочекислой нефропатии.....	69
7.2. Лечение хронического тубулоинтерстициального нефрита	70
7.3. Лечение уратного нефролитиаза	70
8. Лечение подагры в межприступный период	73
9. Критерии эффективности противподагрической терапии.....	74
10. Лечение сопутствующих заболеваний	74
11. Методы хирургического лечения при подагре	75
12. Прогноз больного с подагрой	75
<i>Вопросы для самоконтроля</i>	75
Тестовые задания	77
Ответы на тестовые задания	88
Ситуационные клинические задачи	89
Ответы на ситуационные задачи	97
Рекомендуемая литература.....	102

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	—	артериальная гипертензия
АЛТ	—	аланинаминотрансфераза
АТФ	—	аденозинтрифосфорная кислота
АСТ	—	аспарагинаминотрансфераза
ГГФТ	—	гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза
ГУ	—	гиперурикемия
ГК	—	глюкокортикоиды
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт
ИЛ	—	интерлейкин
КТ	—	компьютерная томография
МК	—	мочевая кислота
МКБ	—	мочекаменная болезнь
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
МУН	—	моноурат натрия
НПВП	—	нестероидные противовоспалительные препараты
ОПП	—	острое почечное повреждение
СЖ	—	синовиальная жидкость
СКФ	—	скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ФРПФ	—	фосфорибозил-пирофосфат
ФНО- α	—	фактор некроза опухолей α
ХБП	—	хроническая болезнь почек
ХТИН	—	хронический тубулоинтерстициальный нефрит
I ПлФС	—	I плюсне-фаланговый сустав

ВВЕДЕНИЕ

Подагра является распространённым ревматическим заболеванием, обусловленным гиперурикемией (ГУ), приводящей к накоплению в тканях кристаллов моноурата натрия (МУН). Основным клиническим проявлением подагры является острый рецидивирующий артрит. В последующем, в отсутствие лечения, в тканях формируются уратные тофусы, развивается клиническая картина хронического подагрического артрита, происходит поражение почек. ГУ является проявлением многих дисметаболических состояний и заболеваний.

Цель пособия — дать представление о современных стандартах диагностики и лечения различных форм подагры, способствовать формированию у читателей практических навыков диагностики и лечения подагры и её осложнений.

В результате изучения темы студент/врач должен знать:

1. Определение подагры и гиперурикемии.
2. Этиологию и патогенетические механизмы гиперурикемии и подагры.
3. Провоцирующие факторы острого подагрического артрита.
4. Клинические проявления подагры.
5. Критерии диагностики подагры.
6. Варианты поражения почек при подагре.
7. Современную классификацию подагры.
8. Методы лечения различных клинических вариантов подагры.
9. Методы профилактики подагры.

Студент/врач должен уметь:

1. Проводить дифференциальный диагноз между первичной и вторичной подагрой/гиперурикемией.
2. Поставить предположительный диагноз острого подаг-

рического артрита при физикальном исследовании и по данным анамнеза.

3. Распознать типичную симптоматику классической подагрической атаки и атипичные варианты острого подагрического артрита.

4. Назначить и интерпретировать лабораторные и инструментальные исследования, необходимые для диагностики подагры.

5. Диагностировать внесуставные проявления подагры.

6. Обосновать и сформулировать у больного подагрой развёрнутый клинический диагноз.

7. Назначить больному подагрой лечение, включающее режим, диету и медикаментозные средства.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Подагра — это системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов МУН и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с ГУ, обусловленной внешнесекреторными и/или генетическими факторами. Обязательным фактором развития подагры является ГУ — повышение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови выше 420 мкмоль/л у мужчин и выше 360 мкмоль/л у женщин, при котором у части пациентов происходит образование кристаллов МУН.

Различают следующие виды подагры:

- первичную подагру, которая обусловлена врождёнными дефектами пуринового обмена;
- вторичную подагру, возникающую при заболеваниях, связанных с повышенным распадом нуклеиновых кислот или с пониженной экскрецией уратов почками;
- бессимптомную гиперурикемию, являющуюся основным фактором риска развития подагры.

ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Подагра относится к заболеваниям, известным с глубокой древности. Более 2000 лет назад Гиппократ описал признаки подагры, выявил взаимосвязь между привычкой «чрезмерно есть» и усилением сезонных приступов, установил влияние наследственности на развитие этого недуга. Упоминание о подагре встречается во множестве врачебных рукописей со времён Гиппократа. Авиценна в своём трактате «О подагре» писал: «И пронзает ногу пациента боль, удару молнии подобная». Болезнь королей и «королева» болезней, подагра часто была спутницей императоров, учёных, людей искусства.

Первое классическое описание подагрического артрита «Трактат о подагре» принадлежит крупнейшему английскому

клиницисту XVII в. Томасу Синденгаму, который сравнивал боль при подагре с болями «от зажима конечности прессом».

Позднее Yarrod (1883 г.) с помощью нитки, опущенной в кровь больного подагрой, открыл факт повышения содержания в крови МК (гиперурикемия). В 1899 г. были обнаружены кристаллы уратов в суставной жидкости во время приступа подагрического артрита, но лишь в 1961 г. MacCarty и Hollander установили роль кристаллов уратов в развитии подагрического воспаления.

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ

Подагрой страдает 1–3% населения. В последние десятилетия заболеваемость подагрой увеличилась (за последние 20 лет в 2 раза). Рост заболеваемости во многом связан с изменением привычек и рациона питания, увеличением индекса массы тела, учащением случаев развития ГУ, которая выявляется у 4–12% населения, а по данным статистики США — у 22% населения. Доля больных подагрой среди пациентов ревматологического профиля составляет 7–8%.

Подагра считается самым распространённым воспалительным заболеванием у мужчин. Среди мужчин в возрасте 55–65 лет подагра диагностируется у 4–6%. Соотношение мужчин и женщин составляет 7:1 в молодом возрасте и 3:1 в пожилом. Выраженный половой диморфизм объясняется разными типами наследования, а также гормональными различиями (у молодых женщин по сравнению с мужчинами отмечается низкий уровень урикемии и высокий уратный клиренс, что, по всей видимости, объясняется урикозурическим эффектом эстрогенов). Однако в возрасте старше 50 лет половые различия в частоте заболеваемости подагрой нивелируются. Пик заболеваемости приходится на 40–50 лет у мужчин, 60 лет и старше — у женщин.

1. РАССМОТРЕНИЕ ВОПРОСОВ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ПОДАГРЫ

1.1. Общие сведения о пуриновом обмене

Источником образования МК в организме являются пуриновые соединения, поступающие в организм с пищей и образующиеся в организме в процессе обмена нуклеотидов.

Схема пуринового обмена представлена на рисунке 1.

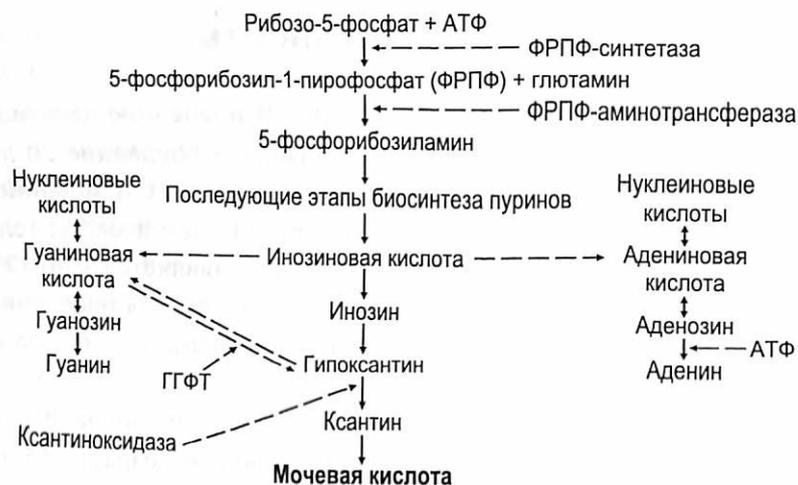


Рис. 1. Схема пуринового обмена.

Из молекул глутамина и фосфорибозилпирофосфата под действием фермента аминотрансферазы образуется фосфорибозиламин, из которого образуется пуриновый нуклеотид — инозиновая кислота. Большая часть инозиновой кислоты превращается в пуриновые нуклеотиды — адениловую и гуаниловую кислоты, необходимые для синтеза нуклеиновых кислот. Часть адениловой и гуаниловой кислот катаболизируются с образованием простых пуринов, в том числе ксантина и гуанина, которые превращаются под действием ксантиноксидазы в МК. У животных пурины подвергаются дальнейшей трансформации с помощью фермента уриказы в аллантоин. У человека этот фермент отсут-

ствует. Ксантиноксидаза находится преимущественно в печени. В почках профильтрованные ураты частично реабсорбируются и частично секретируются непосредственно в просвет канальцев почек с помощью ферментных систем (рис. 2).

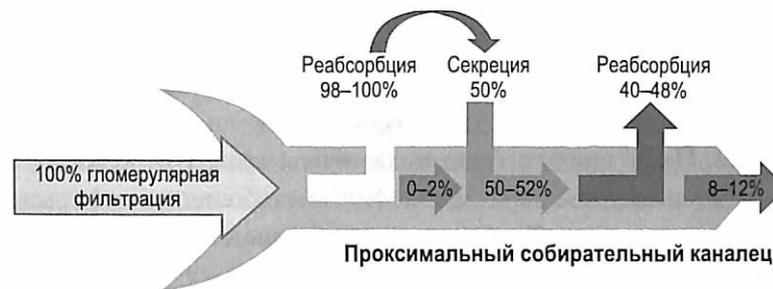


Рис. 2. Почечная экскреция МК в норме (адаптировано из Ragab G., Elshahaly M., Bardin T. Gout: An old disease in new perspective — A review // J Adv Res. 2017. Vol 8, N 5. P. 495–511).

Около 70% МК экскретируется почками, 30% подвергается уриколизу в кишечнике под действием микроорганизмов, 1% выделяется потовыми железами.

ГУ возникает либо в результате гиперпродукции уратов из пуринов, либо в результате сниженной экскреции, но чаще — в результате комбинации этих процессов.

Треть пуринов поступает ежедневно с пищей, остальные имеют эндогенное происхождение.

Решающая роль в поддержании уровня уратов в плазме принадлежит ферментным системам — фосфорибозилпирофосфат (ФРПФ) синтетазе и гипоксантингуанинфосфорибозил трансферазе (ГГФТ). Дефицит ГГФТ приводит к потере способности повторно использовать гипоксантин и тогда происходит необратимое расщепление пуринов под влиянием ксантиноксидазы до МК.

Таким образом, МК является конечным продуктом метаболизма пуринов в организме человека. Основная форма, в которой МК существует в организме — моноурат натрия (МУН).

МК относится к числу слабых кислот. Среди химических свойств этого соединения следует отметить прежде всего его пло-

хую растворимость. Это играет решающую роль в образовании кристаллов уратов в тканях при нарушенном пуриновом обмене, предел растворимости солей МК и крови составляет примерно 500 мкмоль/л — это концентрация насыщения; т.е. при более высокой концентрации МК выпадает в осадок. Растворимость МК в плазме выше, чем в синовиальной жидкости, поэтому именно в синовиальной жидкости МК чаще выпадает в осадок.

1.2. Патогенетические механизмы гиперурикемии

1. Повышенное образование МК (метаболическая форма подагры) — связано с избыточным поступлением предшественников пуринов с пищей или с увеличением образования эндогенных пуринов (при гемобластозах, парапротеинемиях, хроническом гемолизе, лечении противоопухолевыми препаратами, алкоголизме).

Существуют наследственные факторы повышенного образования МК в организме (первичная гиперпродукция МК):

- дефицит ГГФТ (синдром Леша-Найхана, Келли-Сигмиллера),
- повышение активности ФРПФ синтетазы,
- дефицит глюкозо-6-фосфатазы (гликогеноз I типа — болезнь Гирке).

У больных с этими аномалиями подагра дебютирует в молодом возрасте (до 25 лет), часто диагностируется МКБ с уратными камнями. С целью диагностики применяется молекулярно-генетическое обследование.

2. Недостаточное выделение МК почками (почечная форма) связано чаще всего со снижением объема функционирующей паренхимы и применением диуретиков. В последнее время активно изучаются генетические факторы, регулирующие транспорт уратов в почках. Недостаточная экскреция МК может быть также связана с мутацией генов, кодирующих белки-переносчики уратов (уромодулин, белок ABCG2, URAT1, MRP4, GLUT9).

3. Смешанная форма — одновременно повышен синтез МК и снижена её экскреция.

1.3. Этиология подагры

Основным этиологическим фактором развития подагры является гиперурикемия, которая может быть первичной и вторичной, в соответствии с этим подагра может быть первичной и вторичной. Кроме того, выделяют бессимптомную гиперурикемию.

1. Бессимптомная гиперурикемия — состояние, при котором уровень МК составляет более 420 мкмоль/л (7 мг%) и выше у мужчин и более 360 мкмоль/л (6 мг%) и выше у женщин при отсутствии клинических признаков подагры, обусловленных отложением кристаллов МУН в каком-либо органе и развивающимся в связи с этим воспалением. Необходимо отметить, что не всегда наличие ГУ приводит к подагре. Так, из 5–10% человек, имеющих гиперурикемию, только 20% заболевают подагрой. Показано, что с увеличением уровня МК вероятность развития подагры возрастает (рис. 3). В развитии болезни играют роль и другие факторы — генетические и факторы, связанные с образом жизни.

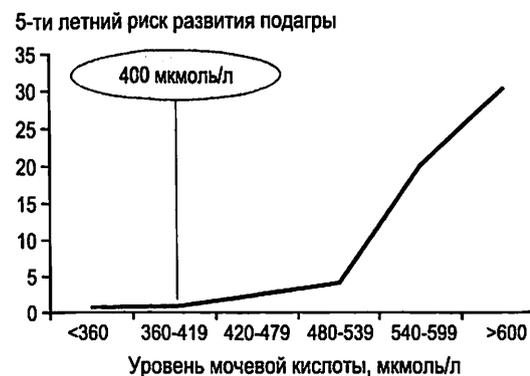


Рис. 3. Пятилетний риск развития подагры у мужчин (адаптировано из Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study // Am J Med. 1987. Vol. 3, N 82. P. 421–426).

2. Первичная гиперурикемия/подагра — самостоятельное заболевание, при котором происходит нарушение обмена МК и пуринов. Среди первичных форм подагры можно выделить *идиопатическую* (составляет более 99% от первичной подагры), в

развитие которой вносят вклад гиперпродукция МК вследствие избыточного поступления предшественников пуринов с пищей, а также дефекты ферментативных систем, участвующих в метаболизме пуринов: снижение активности ГГФТ и аденинфосфорибозилтрансферазы и повышенная активность ФРПФ синтетазы (рис. 1), что ведёт к повышению синтеза МК.

Полный дефицит ГГФТ (составляет менее 1% при первичной форме подагры) приводит не только к подагре, но и к выраженным психоневрологическим нарушениям — синдрому Леша-Найхана. Болезнь имеет X-сцепленный рецессивный тип наследования, характеризуется задержкой психомоторного развития ребёнка, умственной отсталостью, хореоатетозом, судорогами, аутоагрессией, развитием мочекаменной болезни (МКБ) и почечной недостаточности. Дети чаще всего не доживают до подросткового возраста. Частичный дефицит ГГФТ приводит к развитию *синдрома Келли-Сигмиллера*, который имеет X-сцепленный рецессивный тип наследования, характеризуется развитием МКБ и подагрического артрита в детском и молодом возрасте, но не сопровождается выраженными психо-неврологическими проявлениями.

При повышении активности ФРПФ синтетазы в следствие мутации в гене *PRPS1* возникает ГУ, развивается клиническая картина подагры, нейросенсорная тугоухость.

Таким образом, у пациентов с ранним дебютом подагры (в возрасте до 30 лет) необходимо задумываться о гиперактивности ФРПФ синтетазы/снижении активности ГГФТ и направлять пациентов на молекулярно-генетическое обследование.

3. Вторичная гиперурикемия/подагра является следствием других заболеваний, применения лекарственных препаратов, воздействия химических веществ (табл. 1).

К замедленному выведению МК, ГУ и развитию острого подагрического артрита может приводить приём пациентом тиазидных и петлевых диуретиков, что наиболее часто наблюдается в клинической практике. Также ГУ способствуют длительный

приём низких доз салицилатов (аспирин до 2 г/сут), пиразинамида, леводопы, глюкокортикоидов (ГК). После трансплантации органов в связи с применением циклоспорина более чем в 80% случаев у больных развивается ГУ и вторичная подагра.

Часто вторичная подагра развивается при ХБП, при этом ГУ зачастую предшествует развитию азотемии.

В результате распада клеточных ядер и усиления катаболизма нуклеотидов при гемолитической анемии, онкологических заболеваниях, лучевой терапии и химиотерапии опухолей повышается уровень МК, и в определённых условиях развивается острое повреждение почек вследствие острой мочекислотной нефропатии.

К развитию вторичной подагры может приводить интоксикация свинцом. Поступление свинца возможно при использовании красок; низкокачественного бензина; употребления алкоголя, хранившегося в непригодных ёмкостях. Свинец накапливается в почках и вызывает поражение канальцев, что проявляется приступами подагрического артрита, протеинурией, прогрессирующей почечной недостаточностью, АГ.

Таблица 1. Причины, приводящие к вторичной гиперурикемии

Гиперпродукция уратов	Сниженная экскреция МК
Лимфопролиферативные заболевания	Заболевания почек (ХБП, ХТИН, поликистоз почек, нефропатия беременных, анальгетическая нефропатия)
Миелолиферативные заболевания	Приём лекарственных средств
Злокачественные опухоли	Гипотиреоз, гипертиреоз
Эссенциальная полицитемия	Гиперпаратиреоз
Гемолитическая анемия	АГ
Вторичная полицитемия у больных с врождёнными "синими" пороками сердца и с хроническими заболеваниями лёгких	Диабетический кетоацидоз
Гипоксия тканей	Обезвоживание
Тяжёлое течение псориаза	Свинцовая нефропатия
Саркоидоз	Хроническая интоксикация бериллием
Инфекционный мононуклеоз	Ожирение*

Системная красная волчанка, системная склеродермия	Гиперпаратиреоз*
Болезнь Педжета	
Рабдомиолиз	
Тяжёлая физическая нагрузка	
Болезнь Виллебранда	
Ожирение*	
Гиперпаратиреоз*	

Примечание. *заболевания с комбинированным механизмом гиперурикемии.

1.4. Патогенез подагры

ГУ и накопление уратов в организме являются ключевым факторами развития подагры. В результате избыточного содержания уратов усиливается экскреция МК почками и отложение уратов в тканях, что является своего рода приспособительной реакцией. Кроме самого факта наличия ГУ, немаловажную роль играют условия образования кристаллов уратов.

В случае превышения уровня МК в крови и тканевой жидкости выше 0,42 ммоль/л для мужчин и 0,36 ммоль/л и выше для женщин (при $t=37^{\circ}\text{C}$) возникает опасность кристаллизации уратов. Из всех форм уратов наименее растворимой является сама МК, которая доминирует в пуле уратов организма при pH ниже 5,75. Такое значение pH характерно для дистальных канальцев и собирательных трубочек почек, поэтому большинство камней, образующихся в мочевыводящих путях, состоят из МК. Таким образом, смещая pH мочи в щелочном направлении, можно значительно уменьшить интенсивность образования уратных камней.

При понижении температуры кристаллизация МК облегчается, чем объясняют преимущественное отложение кристаллов уратов в аваскулярных тканях (суставном хряще и хряще ушных раковин), в тканях с неинтенсивным кровоснабжением (сухожилиях, связках) или в относительно хуже кровоснабжаемых «акральных» анатомических областях (стопах). Самого факта появления кристаллов уратов в полости сустава, видимо, недостаточно для возникновения артрита, так как в межприступный период подагры в синовиальной жидкости, при её исследовании,

нередко обнаруживаются кристаллы уратов. В основе артрита лежит повреждение синовиальной оболочки игольчатыми кристаллами МУН, вследствие чего возникает асептическое воспаление. Через дефекты хряща МК проникает в субхондральную кость, происходит разрушение костной ткани, образуется внутрикостный тофус, что рентгенологически проявляется как симптом «пробойника», т.е. округлым дефектом костной ткани. Кристаллы МК могут откладываться также в интерстиции почек.

1.5. Патогенез острого подагрического артрита

Инициаторами каскада воспалительных реакций выступают синовиоциты макрофагального типа, которые фагоцитируют кристаллы уратов, активируют цитокины: интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α). Указанные цитокины вызывают приток в полость сустава нейтрофилов, играющих центральную роль в патогенезе острого артрита, и системные воспалительные явления (лихорадку, лейкоцитоз). Фагоцитированные нейтрофилами кристаллы уратов, включаясь в лизосомы, вызывают бурное высвобождение протеолитических ферментов, секрецию простагландинов, лейкотриенов, кислородных радикалов и других медиаторов воспаления. Сами кристаллы уратов являются сильными активаторами компонентов комплемента (фракции C3 и C4), ими активируется и фактор Хагемана, что ведёт к каскаду реакций кининовой и калликреиновой системы (рис. 4).

Самопроходящий характер воспаления в суставе при подагре определяется способностью фагоцитов переваривать кристаллы уратов и выделять противовоспалительные факторы.



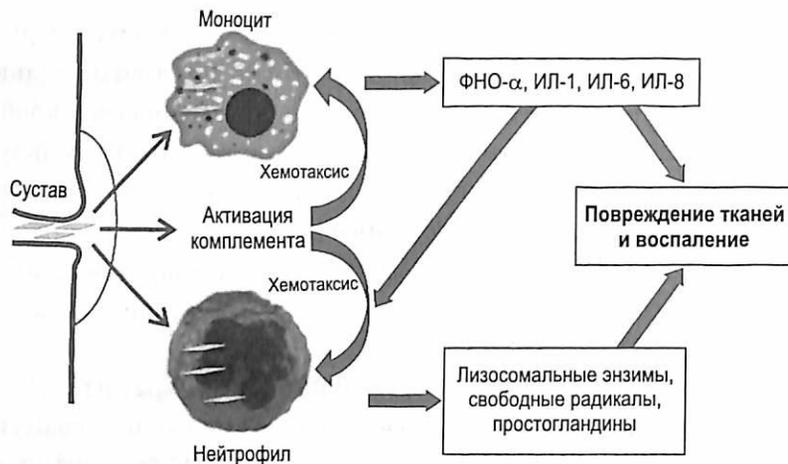


Рис. 4. Патогенез острого подагрического артрита (адаптировано из Ragab G., Elshahaly M., Bardin T. Gout: An old disease in new perspective — A review // J Adv Res. 2017. Vol 8, N 5. P. 495–511).

Вопросы для самоконтроля

1. Что является этиологическим фактором подагры?
2. Каков нормальный уровень МК в сыворотке крови?
3. Перечислите патогенетические механизмы гиперурикемии.
4. Перечислите причины вторичной гиперурикемии.
5. Каков механизм развития острого подагрического артрита?

2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В настоящее время в развитии подагры выделяют 4 стадии (рис. 5).

1. Бессимптомная гиперурикемия.
2. Острый подагрический артрит.
3. Межприступная («интервальная») подагра.
4. Хроническая тофусная подагра.

Бессимптомное течение заболевания		Симптомное течение заболевания	
Стадия А	Стадия В	Стадия С	Стадия D
Высокий риск подагры без депонирования кристаллов МУН	Депонирование кристаллов МУН без симптомов и признаков подагры	Депонирование кристаллов МУН с эпизодом подагрического артрита (текущим или в анамнезе)	Прогрессирующая подагра, требующая специализированного вмешательства
Бессимптомная ГУ с отсутствием кристаллов МУН	Бессимптомная ГУ с наличием депозитов кристаллов МУН (признаки двойного контура ROI УЗИ суставов; тофусы при УЗИ; депозиты МУН при КТ суставов; кристаллы МУН при микроскопии), но без симптомов или анамнеза подагры	Депозиты кристаллов МУН с текущим (острый подагрический артрит) или предшествующим эпизодом подагрического артрита	Хроническая тофусная подагра (пациенты с тофусами, хроническим артритом, эрозиями и/или симптомом "пробойника" по данным рентгенологических методов, функциональными нарушениями)

Рис. 5. Стадии развития подагры.

Принято отсчитывать начало подагры с первого приступа артрита, который знаменует начало интермиттирующей подагры. Для неё характерно чередование острых атак и ремиссий; во время последних человек чувствует себя совершенно здоровым. Между первым и повторными приступами может пройти несколько лет, но чаще они повторяются 1-2 раза в год. С течением заболевания «светлые промежутки» между ними сокращаются.

Факторами, провоцирующими приступ подагры, являются:

- физические перегрузки, травма (в том числе и хирургическая) — в том числе травмы стопы;

- резкая потеря жидкости (лихорадка, диарея, воздействие жаркого климата, сауны);
- кровотечения;
- употребление алкоголя, некоторых лекарств (в первую очередь — диуретиков, цитостатиков);
- инфекционные заболевания;
- инфаркт миокарда;
- стресс;
- алиментарные факторы: повышенное употребление продуктов, содержащих избыточное количество пуринов (прежде всего мясо и морепродукты), жиров, углеводов; переедание, голодание.

В типичных случаях (50-65%) при остром подагрическом артрите происходит поражение I ПлФС, отсюда и название болезни, которое в переводе с греческого означает «капкан для ноги»: *podos* — стопа, нога; *argo* — капкан (рис. 6). Характерная локализация подагры, возможно, обусловлена тем, что именно в этих суставах раньше и чаще всего возникают дегенеративно-дистрофические изменения хряща, что предрасполагает к отложению уратов. У 15–20% больных подагра дебютирует с поражения других суставов ног: 2–4 плюснефаланговых, голеностопного, коленного и, как исключение, суставов рук (у женщин часто первая атака начинается с поражения кистей) (табл. 2).



Рис. 6. Артрит I плюснефалангового сустава правой стопы.

Таблица 2. Частота поражения различных суставов при подагре.

Локализация	Частота поражения, %
Моноартрит	
I ПлФС	76
Голеностопный	50
Коленный	32
Межфаланговый	25
Локтевой	10
Лучезапястный	10
Бурсит	3
Полиартрит	11

Объём вовлечения суставов в острую атаку подагрического артрита основывается на количестве воспалённых/болезненных суставов:

1. Моноартрит — 1 крупный сустав, 1 или несколько мелких суставов одной суставной группы.

2. Олигоартрит — 2–3 больших сустава (голеностопный, коленный, лучезапястный, локтевой, тазобедренный, плечевой).

3. Полиартрит — 4 или более суставов с вовлечением суставов более чем одного региона (передний отдел стопы (плюснефаланговые и межфаланговые суставы), передний ряд костей предплюсны, голеностопный сустав/задний ряд костей предплюсны, коленный, тазобедренный, суставы пальцев кистей, лучезапястный, локтевой, плечевой и др.) или острый подагрический артрит с участием 3 отдельных крупных суставов.

2.1. Клиническая картина «классической» подагрической атаки

Клиника «классической» подагрической атаки настолько выразительна, что позволяет заподозрить её даже при атипичной локализации процесса.

1. Суставная атака может начаться внезапно, в любое время суток, но *чаще ночью или рано утром* (предположительно, в покое, когда уменьшается гидратация тканей и скорость диффузии уратов из синовиальной жидкости в плазму, может происходить перенасыщение суставной жидкости МК).

2. Характерна чрезвычайно *высокая интенсивность боли*. В «Трактате о подагре» известный в прошлом исследователь Т. Сиденгам, сам страдавший от этого заболевания, так описывал свои ощущения во время острого приступа: «Я ложусь спать без боли и засыпаю хорошо, но глубокой ночью будит меня боль, охватывающая либо большой палец ноги, либо лодыжку, либо икроножную мышцу. Такое впечатление, что такая же боль бывает при смещении костей, ощущается озноб и дрожь во всём теле, за которыми следует лихорадочное состояние». Болевой синдром настолько выражен, что невыносимо прикосновение даже простыни к поражённому суставу (симптом «простыни»).

Интенсивность атаки основывается на оценке боли пациентом (по визуальной аналоговой шкале от 0 до 10 баллов):

- слабая (≤ 4 баллов),
- умеренная (5–6 баллов),
- сильная боль (≥ 7 баллов).

3. *Быстрое нарастание местных симптомов воспаления*, достигающее максимума через несколько часов. Отёк области сустава и гиперемия кожи над ним могут быть настолько выраженными, что напоминают флегмону.

4. Значительное *ограничение движений* в поражённом суставе.

5. Полное спонтанное обратное развитие симптомов через 3/7/10 сут. Однако при многократных атаках полного исчезновения симптомов артрита уже не наблюдается.

Общие признаки воспаления (лихорадка, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитоз), как правило, не бывают выраженными.

2.2. Атипичные варианты острого подагрического артрита

У части больных (около 15%) наблюдается затяжное течение артрита, когда приступ стихает в течение 1–2 мес.

У некоторых больных первый приступ подагры начинается с моноартрита крупного сустава с выраженными местными и общими симптомами (выраженная гиперемия и отёк кожи, ли-

хорадка, лейкоцитоз, увеличение СОЭ) (рис. 7). При этом дифференциальный диагноз необходимо проводить прежде всего с септическим артритом.



Рис 7. Острый приступ подагрического артрита правого коленного сустава.

Возможен также ревматоидоподобный вариант начала подагры, когда суставная атака имеет затяжной характер, а воспалительный процесс локализуется преимущественно в суставах кистей. Такое начало заболевания более характерно для женщин.

В 5% случаев наблюдается полиартикулярное начало заболевания.

При остром подагрическом артрите иногда в процесс вовлекаются сумки локтевого отростка (рис. 8), препателлярная и сумка ахиллова сухожилия. При такой локализации патологического процесса требуется дифференциальная диагностика с реактивным артритом.

Межприступный период может быть различным — от нескольких месяцев до нескольких лет. Больные в этот период чувствуют себя здоровыми и не предъявляют жалоб. У большинства пациентов следующий приступ наблюдается в течение первых 2 лет.



Рис. 8. Бурсит правого локтевого сустава у больного подагрой.

2.3. Клиническая картина хронической тофусной подагры

Продолжительность интермиттирующей подагры обычно не превышает 6–7 лет. Спустя это время болезнь вступает в новую фазу — *хронической подагры*, которая характеризуется развитием некоторых постоянных проявлений заболевания: хронического артрита, внесуставных составляющих (тофусов, уратной нефропатии). Характерно развитие хронического подагрического полиартрита, при котором чаще всего поражаются суставы нижних конечностей. Появляется деформация сустава, ограничение подвижности (рис. 9). Затем суставы деформируются за счёт отложений кристаллов МК в периартикулярных тканях, костных разрастаний; формируются подвывихи пальцев, контрактуры. Постепенно появляются тугоподвижность, грубый хруст в суставах, развивается атрофия мышц. Также возможно воспаление периартикулярных тканей (связки, суставные сумки).

В зависимости от количества суставных тофусов и течения подагры выделяют лёгкую, умеренную и тяжёлую хроническую тофусную подагру (табл. 3).



Рис. 9. Хронический подагрический артрит у больной, 78 лет, с вторичной подагрой.

О тяжёлом течении подагры можно говорить при:

- хронической тофусной подагре, когда у пациента имеется ≥ 5 тофусов;
- интермиттирующей подагре с частыми подагрическими атаками при наличии тофусов (≥ 5);
- рефрактерной подагре;
- подагре, резистентной к проводимому лечению.

Таблица 3. Клиническая картина хронической тофусной подагры.

<i>Лёгкая</i> хроническая тофусная подагра	Наличие одного суставного тофуса и стабильное течение (отсутствует повреждение кожи над тофусом, низкий риск инфицирования, стабильный размер тофуса или его медленный рост)
<i>Умеренная</i> хроническая тофусная подагра	Наличие 2–4 суставных тофусов и стабильное течение
<i>Тяжёлая</i> хроническая тофусная подагра	Наличие 5 и более суставных тофусов или наличие хотя бы одного осложнённого тофуса (дренирование тофуса, высокий риск инфицирования, быстрое увеличение тофуса в размере)

2.4. Внесуставные проявления подагры

2.4.1. Тофусы

Вовлечение в воспалительный процесс при подагре всё новых и новых суставов у части больных сочетается с формированием внутрикожных и внутрикостных тофусов. Количество и размеры тофусов напрямую связаны со степенью гиперурикемии и длительностью заболевания.

Тофусы — это отложения уратов в тканях в виде безболезненных узелковых образований, размерами от булавочной головки до грецкого ореха (рис. 10, 11). Ядро тофуса — большое скопление кристаллов уратов, окружённое гранулематозной тканью, в составе которой обнаруживаются гигантские многоядерные клетки. С течением времени тофусы могут кальцифицироваться и даже оссифицироваться.



Рис. 10. Множественные тофусы в области суставов кистей у больного, 50 лет, с первичной подагрой.



Рис. 11. Тофус в области локтевого сустава у больного, 27 лет, с первичной, вероятно, генетически обусловленной подагрой.

Наиболее частая локализация визуально определяемых подкожно или внутрикостно расположенных тофусов — область пальцев кистей, коленных суставов, стоп, выступов по локтевой поверхности предплечий, а также синовиальные сумки (особенно локтевая), сухожилия и ушная раковина. Как правило, тофусы формируются вокруг стойко изменённых суставов. Кожа над тофусами может изъязвляться с выделением содержимого белого цвета, пастообразной консистенции (рис. 12).



Рис. 12. Осложнённый тофус — изъязвление кожи над тофусом у мужчины, 54 года, длительно страдающего подагрой.

Тофусы могут приводить к функциональной недостаточности суставов, снижать качество жизни и даже инвалидизировать больного. Наличие тофусов отражает тяжесть течения подагры и выраженность нарушений пуринового обмена. Выявление тофусов при осмотре — одно из прямых показаний к назначению длительной уратснижающей терапии.

Внутрикостные тофусы могут развиваться раньше подкожных и обнаруживаются при рентгенологическом исследовании в эпифизах костей, где выглядят как резко очерченные округлые просветления (рентгенологический «симптом пробойника») (рис. 13).

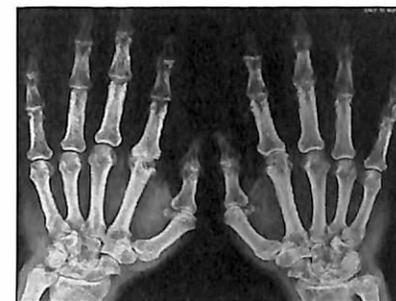


Рис. 13. Рентгенограмма кистей больного подагрой: внутрикостный тофус, локализующийся в области эпифиза дистальной головки пястной кости 2-го пальца левой кисти.

2.4.2. Поражение почек при подагре

Поражение почек при подагре занимает важное место в клинической картине заболевания, так как именно поражение почек определяет прогноз течения подагры у многих больных.

Выделяют следующие клинико-морфологические варианты поражения почек при подагре:

1. *Острая мочекислая нефропатия.*
2. *Хронический уратный ТИН (собственно уратная нефропатия).*
3. *Уратный нефролитиаз.*
4. *Нефросклероз.*

По разным данным, уратная нефропатия встречается у 30–70% больных и служит причиной смерти 25–41% больных (Насонова В.А и др., 1989 г.). Хорошо известно, что подагрическая неф-

ропатия характеризуется малосимптомным течением. Поэтому важно обращать внимание даже на небольшие изменения в анализах мочи (минимальную протеинурию, микролейкоцитурию, микрогематурию, и, особенно, стойкую резкоокислую реакцию мочи — рН 4,5–5,5 при норме — 7,4–7,5). Необходимо внимательно изучать анамнез (особенно важны указание на почечную колику, боли в поясничной области, микрогематурию), контролировать АД и проводить ультразвуковое исследование почек в поисках конкрементов.

Уратная нефропатия является поздним проявлением подагры. Развитие патологии имеет определённую стадийность (табл. 4).

Известно, что при избыточной продукции МК именно почки увеличивают выведение уратов с мочой. На сохранение нормоурикемии направлены процессы секреции и реабсорбции уратов. Таким образом, при 1-й стадии уратной нефропатии в моче наблюдается гиперурикозурия, в крови уровень МК в норме (табл. 4). МК, кристаллизуясь в почечных канальцах, вызывает их обструкцию и повреждение канальцевого эпителия, ураты выходят в интерстициальную ткань, что приводит к активации лейкоцитов и тромбоцитов, системы комплемента, запускает процесс воспаления, макрофагально-гранулоцитарную инфильтрацию интерстиция, активацию фибробластов и последующий склероз интерстиция.

Таблица 4. Стадии развития уратной нефропатии (Балкаров И.М. и др., 2005 г.).

Показатели	Гиперурикозурия	Гиперурикозурия+ +гиперурикемия	Гиперурикемия+ +сниженный клиренс МК
МК в крови, мг/дл	< 6,5	> 6,5	> 6,5
МК в моче, мг/сут	> 700	> 700	< 700
Клиренс МК, мл/мин	> 7	5-7	< 5

Вероятно, вследствие специфического уратного поражения почки теряют способность к снижению канальцевой секреции МК и повышению канальцевой реабсорбции, что приводит к ГУ, а выделение МК снижается до нормы, а затем и ниже (2-я стадия уратной нефропатии). На 3-й стадии уратной нефропатии резко снижается способность почек к выделению МК, гиперурикозурии нет, а уровень МК в крови значительно и стойко повышен. Таким образом, при уратной нефропатии ГУ не только сама обуславливает поражение почек, но и является его следствием.

При гистологическом исследовании при уратной нефропатии наблюдаются диффузные или тофусоподобные включения в интерстиции мозгового вещества почки, отложения уратов и МК в дистальных канальцах и собирательных трубочках, инфильтрация клеточными элементами (лимфоциты, макрофаги, гистиоциты) интерстиция. При ХТИН выявляется также фиброз интерстиция, капиллярный склероз, гломерулосклероз, что приводит к развитию ХБП. ХБП выявляется почти у 40% больных подагрой.

1. Острая мочекислая нефропатия

Острая мочекислая нефропатия, описанная в литературе под названиями «острая подагрическая почка», «гиперурикемическая нефропатия», развивается, как правило, на высоте клинических проявлений подагры и ГУ. Провоцирующими факторами являются приём алкоголя; обильный приём пищи, богатой пуринами; обезвоживание, способствующее кристаллизации МК; применение ряда лекарственных препаратов (диуретики, цитостатики). Острая мочекислая нефропатия проявляется симптомами острой почечной недостаточности (ОПН) (снижение СКФ более 26,5 мкмоль/л в течение 48 ч, либо нарастание креатинина более чем в 1,5 раза от исходного в течение 7 сут, объём мочи менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч — согласно критериям ОПН KDIGO, 2012 г.), возможна переходящая олигурия, анурия с выделением мочи бурого цвета, мочевого синдром (протеинурия до 1 г/сут,

эритроцитурия, абактериальная лейкоцитурия), АГ. Характерна выраженная гиперурикозурия.

Тяжёлым проявлением гиперурикемической нефропатии является острая мочекишная блокада вследствие канальцевой обструкции кристаллами МК и канальцевого некроза, отёка и воспаления интерстициальной ткани.

Острая мочекишная нефропатия может возникать не только при подагре, но и при лимфо- и миелопролиферативных заболеваниях с быстрым распадом опухоли, в том числе в рамках синдрома лизиса опухоли на фоне лечения цитостатическими препаратами, при гемолитической анемии, псориазе, синдроме Леша-Найхана. Кроме того, назначение урикозурических препаратов, особенно в начале лечения, может приводить к острой мочекишной нефропатии.

2. ХТИН

Для ХТИН характерно прогрессивное снижение почечной функции, развитие гипертензионного и мочевого синдрома. Наиболее характерный признак — снижение относительной плотности мочи. Другие признаки ХТИН: эритроцитурия в отсутствие нефролитиаза и острой мочекишной нефропатии, протеинурия менее 1 г/сут. В крови отмечается ГУ, клиренс МК снижен.

3. Уратный нефролитиаз

Нефролитиаз у больных подагрой встречается в 1000 раз чаще, чем в популяции. Ещё Т. Сиденгам писал, что «подагра порождает камни в почках». Микролиты могут выявляться задолго до появления классических суставных атак при подагре. Уролитиаз является наиболее частым проявлением поражения почек при подагре и относится по сути к тофусному проявлению этого заболевания. По данным УЗИ почек, конкременты различных размеров выявляются до 70% случаев, при этом почечная колика развивается у 5-7% больных. Механизм образования камней связан с перенасыщением мочи МК, особенно в начале болезни,

стойким закислением мочи и нарушением внутривисочечной гемодинамики вследствие сопутствующего интерстициального нефрита. Способствуют камнеобразованию также инфекции и obstructивные процессы нижних мочевыводящих путей у пожилых мужчин. В большинстве случаев по минеральному составу камни смешанные, с преобладанием какого-либо вида солей, что связано с реакцией мочи во время кристаллизации: для оксалатов характерна кислая реакция мочи, для уратов — резко кислая, для фосфатов — щелочная. Однако в большинстве случаев в камнях смешанного состава выявляют центральное уратное «ядро». Уратные камни составляют 10-20% всех мочевых камней. В 80% случаев уратные камни выявляются у мужчин, чаще — в возрасте 60-65 лет. Уратные камни в чистом виде являются рентген-негативными, что является проблемой для диагностики, однако применение компьютерной томографии позволяет визуализировать уратные камни практически во всех случаях. Отличием уратных камней от сгустков, опухолей является их более высокая плотность.

2.5. Особенности течения подагры у женщин

Необходимо отметить, что подагра у женщин — явление достаточно редкое. Среди всех больных подагрой доля женщин составляет примерно 10%. Средний возраст женщин, больных подагрой, примерно на 12 лет больше, чем возраст мужчин. У женщин чаще выявляется АГ, в связи с чем они чаще принимают диуретики, являющиеся важным фактором, провоцирующим развитие ГУ. ГУ и наличие АГ значительно повышает риск развития ХБП. Подагрический артрит у женщин имеет некоторые особенности по сравнению с мужчинами. У женщин наблюдается более тяжёлое течение подагры, особенно если заболевание дебютировало в детородном возрасте; более быстрое прогрессирование и короткий межприступный период. Часто вовлекаются суставы кистей. Чаще, чем у мужчин, наблюдается полиартрит. Возможен артрит плечевых суставов, что не является типичным

для подагры у мужчин. Это приводит к значительным сложностям в установлении правильного диагноза. У женщин часто возникает большое количество тофусов, причём, зачастую, нетипичной локализации.

2.6. Особенности подагры у пожилых пациентов

В последние годы подагра всё чаще встречается у пожилых больных, что связано с увеличением продолжительности жизни, частым приёмом лекарственных препаратов, способствующих ГУ (диуретики, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты).

Подагра у пожилых пациентов имеет некоторые особенности по сравнению с «классической» подагрой (табл. 5). Так, в пожилом возрасте подагра с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин. Характерен полиартикулярный характер поражения в дебюте болезни. Артрит может быть симметричным, с поражением дистальных межфаланговых суставов, что заставляет проводить дифференциальную диагностику с ревматоидным артритом, узелковой формой остеоартроза. У больных чаще можно выявить тофусы уже в первые годы болезни, а иногда до развития суставного синдрома, в отличие от «классической» подагры, при которой тофусы выявляются редко (только при длительном течении болезни). Важно, что у больных пожилого возраста отмечается высокая частота поражения почек, что затрудняет подбор лекарственных препаратов для данной категории больных.

Таблица 5. Сопоставление «классической» подагры и подагры у пожилых пациентов

Подагра у пожилых пациентов	«Классическая» подагра
В равном % случаев встречается у мужчин и у женщин	Чаще встречается у мужчин
Полиартикулярный характер поражения в дебюте болезни	Моноартикулярный характер артрита в дебюте болезни (90%)
Симметричный/асимметричный артрит	Асимметричный артрит
Вовлечение в процесс любого сустава	Суставы нижних конечностей (обычно)
Высокая частота выявления тофусов	Тофусы выявляются редко (только при длительном течении)

2.7. Коморбидные заболевания при подагре

Подагра часто сопровождается коморбидными заболеваниями, которые могут влиять на её течение и прогноз. В последние десятилетия появились данные, свидетельствующие, что подагра может быть независимым фактором риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых катастроф, которые обуславливают сокращение продолжительности жизни пациентов. Подагра и ГУ патогенетически связаны с заболеванием почек, АГ, метаболическим синдромом, СД 2-го типа, ИБС.

АГ наблюдается у подавляющего большинства пациентов с подагрой. Возникновение гипертензии при подагре может быть связано как с традиционными факторами риска развития АГ, так и непосредственно с ГУ. ГУ способствует развитию эндотелиальной дисфункции, гипертрофии почечных клубочков, гломеруло-тубулярным повреждениям, индуцирующим активизацию РААС и повышение АД. Антигиперурикемическая терапия может приводить к обратному развитию этих изменений и нормализации АД. Развитию гипертензии при подагре может способствовать и наличие метаболического синдрома, поскольку её возникновение патогенетически тесно связано с такими его компонентами, как инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена и ожирение. Наличие подагры повышает риск возникновения АГ, что делает необходимым адекватное её лечение. С другой стороны, у таких пациентов требуется проведение ранней диагностики АГ и назначение соответствующей антигипертензивной терапии для предупреждения осложнений.

Метаболический синдром диагностируется у 60–70% больных подагрой. К основным компонентам метаболического синдрома относят абдоминальное ожирение, нарушение липидного и углеводного обмена, АГ и инсулинорезистентность. Независимая ассоциация между ГУ и распространённостью метаболического синдрома подтверждена во многих исследованиях. В экспериментах на животных показано, что развитие метаболического синдрома при ГУ может быть обусловлено ингибирующей

щим действием МК на биосинтез оксида азота, который, в свою очередь, стимулирует поглощение глюкозы. Приём аллопуринола снижает риск повышения АД, развития гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии и ожирения.

При подагре и ГУ СД 2-го типа регистрируется в 2–3 раза чаще, чем в популяции. Такая высокая частота развития СД 2-го типа и нарушения толерантности к глюкозе является основанием для коррекции факторов риска этого заболевания и своевременной его диагностики. Кроме того, наличие СД 2-го типа увеличивает риск развития связанных с атеросклерозом сердечно-сосудистых заболеваний. Подагра и ГУ могут рассматриваться как предикторы СД 2-го типа. Гиперурикемия — независимый фактор риска гиперинсулинемии, состояния, предшествующего развитию диабета. Среди возможных механизмов, определяющих диабетогенные эффекты МК и подагры, может быть опосредованное ими хроническое воспаление, характеризующееся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α), снижающих инсулиночувствительность и индуцирующих воспаление в клетках островков поджелудочной железы и окислительный стресс. Нарушения углеводного обмена также оказывают существенное влияние на уровень урикемии. При гиперинсулинемии и гиперлептинемии, характерных для ожирения и умеренной гликемии, происходит снижение экскреции МК, а уровень урикемии увеличивается, что оказывает негативное влияние на течение подагры. Показано, что применение метформина у больных СД и подагрой снижает сывороточный уровень МК.

В ходе крупных проспективных эпидемиологических исследований установлена тесная связь между ГУ, подагрой и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие ГУ и подагры является независимым фактором риска развития инсульта и неблагоприятного его исхода, повышения риска смерти. При подагре, независимо от других факторов риска, вероятность инфаркта миокарда возрастает на 25%. В основе патогенеза атеросклеротического поражения сосудов лежат дислипидемия и хро-

ническое воспаление: локальное (в атеросклеротической бляшке) и системное. Как растворённая МК при бессимптомной гиперурикемии, так и кристаллы МУН могут приводить к увеличению уровня медиаторов, отражающих системное воспаление. Многие из провоспалительных цитокинов, принимающих участие в развитии подагрического артрита, имеют фундаментальное значение в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов и его осложнений. Одной из точек приложения МК при ГУ может быть эндотелий сосудов. В исследованиях показано, что антигиперурикемическая терапия положительно влияет на функцию эндотелия.

Наличие коморбидных заболеваний утяжеляет течение подагры и значительно повышает риск смерти. Поэтому лечение подагры следует начинать как можно раньше и сочетать с адекватной терапией коморбидных состояний.

Вопросы для самоконтроля

1. Опишите стадии развития подагры.
2. Перечислите факторы, провоцирующие приступ подагры.
3. Перечислите суставы, которые наиболее часто поражаются при подагре.
4. Опишите классический приступ подагрического артрита.
5. Какие атипичные варианты начала подагры Вы знаете?
6. Какова продолжительность межприступной подагры?
7. Опишите клинические признаки хронической подагры.
8. Дайте характеристику уратной нефропатии.
9. Какие стадии уратной нефропатии выделяют?
10. Опишите клиническую картину острой мочекислонной нефропатии.
11. Опишите клиническую картину ХТИН.
12. Дайте характеристику уратного нефролитиаза.
13. Опишите особенности течения подагры у женщин и пожилых больных.
14. Перечислите коморбидные заболевания при подагре.

3. ДИАГНОСТИКА ПОДАГРЫ

3.1. Классификационные критерии подагры

В течение многих лет для диагностики подагры использовались классификационные критерии, предложенные Американской ревматологической ассоциацией. В них содержались характерные признаки болезни, позволяющие поставить диагноз.

1. Наличие кристаллов МК в СЖ.
2. Наличие доказанных тофусов (содержание кристаллов подтверждено химически или поляризационной микроскопией).
3. Наличие 6 из 12 перечисленных признаков:
 - более одной атаки острого артрита в анамнезе;
 - максимальное воспаление сустава в первый день болезни;
 - моноартикулярный характер артрита;
 - гиперемия кожи над воспалённым суставом;
 - болезненность и припухание I ПлФС;
 - одностороннее поражение I ПлФС;
 - одностороннее поражение суставов стопы;
 - подозрительные на тофусы узелковые образования;
 - гиперурикемия;
 - асимметричный отёк сустава;
 - субкортикальные кисты без эрозий на рентгенограмме;
 - отсутствие микроорганизмов при посеве СЖ.

Диагностическое правило: комбинация из 6 и более признаков является наиболее специфичной и чувствительной и встречается у 95,5% больных подагрой.

В 2015 г. экспертами American College of Rheumatology (ACR) и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism — EULAR) предложены новые классификационные критерии подагры, представленные в таблице 6.

Таблица 6. Классификационные критерии диагностики подагры (ACR/ EULAR, 2015 г.)

Критерии	Категории	Баллы	
Шаг 1. Критерий включения			
Критерии, приведённые ниже, применяются только к тем пациентам, у которых есть указанный критерий	По крайней мере, 1 эпизод припухания, боли или болезненности в периферическом суставе или бурсе		
Шаг 2. Достаточный критерий			
Если он выявлен, можно поставить диагноз подагры без применения критериев, представленных ниже	Определение кристаллов МУН в СЖ/бурсе или в тофусе		
Шаг 3. Критерии (использовать, если достаточный критерий не выявлен)			
Клинические			
Локализация атаки	Голеностопный или средний отдел стопы (как часть эпизода моно- или олигоартикулярного поражения без вовлечения I ПлФС).	1	
	Вовлечение I ПлФС (как часть эпизода моно- или олигоартрита)	2	
Характеристика атаки	• эритема в области поражённого сустава,	1 признак	1
	• невозможность терпеть прикосновение или давление на поражённый сустав,	2 признака	2
	• выраженное ограничение объёма движений в суставе.	3 признака	3
Временные характеристики атаки <i>Наличие 2 и более характеристик (независимо от проводимой противовоспалительной терапии)</i>	Один типичный эпизод		1
	Рецидивирующие типичные эпизоды		2

окончание табл. 6

Подозрение на тофусы <i>Подкожные узелки, расположенные в типичных местах (в области суставов, на ушных раковинах, в области локтевого сустава, пальцев стоп, в сухожилиях)</i>	Присутствуют	4
Лабораторные		
1. Уровень МК в сыворотке крови (в идеале МК должна быть определена до лечения или > чем через 4 недели от начала атаки (т.е. в межприступный период); если возможно повторное определение уровня МК.	<4 мг/дл (<0,24 ммоль/л)	4
	6–8 мг/дл (0,36–0,48 ммоль/л)	2
	8–10 мг/дл (0,48–0,60 ммоль/л)	3
	≥ 10 мг/дл (≥ 0,60 ммоль/л)	4
2. Анализ СЖ поражённого сустава.	МУН не выявлены	-2
Визуализация		
1. Выявление депозитов МУН при УЗИ (двойной контур) или КТ.	Присутствуют (любым способом)	4
2. Выявление при рентгенографии кистей и/или стоп, по крайней мере, 1 эрозии (симптом «пробойника»).	Присутствуют	4

Сумма баллов > 8 позволяет поставить достоверный диагноз подагры.

3.2. Лабораторно-инструментальные методы диагностики

При обследовании больного с подозрением на подагру необходимо проводить биохимическое исследование крови с определением липидного обмена, уровня гликемии, печёночных ферментов, креатинина, мочевины.

3.2.1. Определение сывороточного уровня МК

Напомним, что концентрация МК в норме составляет:

- для мужчин — 210–420 мкмоль/л;
- для женщин — 150–350 мкмоль/л.

Коэффициент для пересчёта в мг/дл: мг/дл × 60 = мкмоль/л.

ГУ является доказанным независимым фактором риска подагры, однако этот показатель не может ни доказать, ни опровергнуть этот диагноз. Так, большинство людей с ГУ никогда не будет страдать подагрой. Повышенный уровень МК может наблюдаться и при других заболеваниях, в том числе ревматических, с которыми необходимо дифференцировать острый подагрический артрит (остеоартроз, псориатический артрит, пирофосфатная артропатия).

Необходимо помнить, что при остром приступе подагры уровень МК может не превышать нормальные значения из-за повышенной экскреции МК почками. Исследование уровня МК необходимо проводить через некоторое время после стихания артрита.

3.2.2. Определение суточного выделения МК

С целью изучения обмена МК необходимо определять её суточную экскрецию. На фоне обычной диеты с исключением алкоголя и лекарственных препаратов, влияющих на пуриновый обмен, прежде всего мочегонных (необходимо отменить за 2 сут до исследования); продуктов питания, изменяющих цвет мочи, большой собирает мочу в течение суток. Определяется объём мочи за сутки и концентрация МК в моче. На фоне обычной диеты концентрация МК в моче составляет 250–750 мг/дл (1,48–4,43 ммоль/л, в пересчёте по системе СИ мг/дл × 0,0059=ммоль/л).

Концентрация МК более 800 мг/дл говорит о повышенном образовании МК, а также о возможном избыточном распаде клеток. На фоне беспуриновой диеты концентрация МК в моче в норме у мужчин составляет до 420 мг/дл.

3.2.3. Анализ синовиальной жидкости и поляризационная микроскопия

В настоящее время при подозрении на подагру показана пункция сустава с последующим анализом СЖ, в том числе в поляризационном свете.

Пункцию сустава для исследования СЖ можно проводить даже в межприступный период. Обычно пунктируют коленные суставы, реже — I ПлФС. Для исследования достаточно 1–2 капель СЖ. Для подагры характерно повышенное содержание лейкоцитов (более 500/мм³). Необходимо отметить, что у больных с хронической тофусной подагрой СЖ даже визуально может напоминать гнойную, поэтому для исключения драматических ошибок эксперты Европейской противоревматической лиги (EULAR) рекомендуют у больных микрокристаллическими артритами при подозрении на септический артрит проводить окраску по Граму и посев СЖ (табл. 7).

Таблица 7. Характеристика синовиальной жидкости

Параметры	Нормальная	Невоспалительная	Воспалительная	Септическая
Цвет	Светлый	Соломенно-жёлтый	Жёлтый	Различный
Прозрачность	Прозрачная	Прозрачная	Мутная, непрозрачная	Непрозрачная
Вязкость	Высокая	Высокая	Низкая	Низкая
Количество лейкоцитов, × 10 ⁹ /л	0–200	200–2000	2000–75000	Более 75000
Нейтрофилы	—	Менее 25%	25–50%	Более 75%

Выявление кристаллов МУН в СЖ, в том числе расположенных внутриклеточно, является наиболее специфичным (100%) признаком для подагры. После определения клеточного состава СЖ необходимо посмотреть препарат в поляризационном свете. Поляризационная микроскопия является наиболее важным методом для диагностики подагры и отличия её от пирофосфатной артропатии. Кристаллы моноурата натрия могут выявляться в суставах, которые ранее ещё не воспалялись. Отсутствие кристаллов в СЖ не исключает диагноз микрокристаллического артрита. Так, кристаллы моноурата натрия могут исчезнуть из СЖ вслед-

ствие назначения уратснижающей терапии. Кроме того, при мелких размерах кристаллов их можно не определить при осмотре полей зрения.

Необходимо отметить, что при исследовании СЖ в отсутствие клинических проявлений подагры могут обнаруживаться кристаллы уратов, и это не стоит квалифицировать как подагру. Данная клиническая ситуация требует динамического наблюдения за пациентом.

В поляризационном свете кристаллы МУН обладают двойным лучепреломлением, они длинные, имеют игловидную форму, голубую или жёлтую окраску в зависимости от направления луча. Кристаллы пирофосфата кальция имеют слабое лучепреломление, форму палочек или ромбов, синий или белый цвет. Для определения наличия в них кальция используют окраску ализариновым красным.

3.2.4. Микроскопия содержимого тофуса

Особенно просто с помощью поляризационной микроскопии идентифицировать кристаллы уратов в поверхностно расположенных тофусах, получив небольшое количество их содержимого с помощью стерильной инъекционной иглы (рис. 14).



Рис. 14. Извлечение жидких тофусных масс из бursы локтевого сустава.

3.2.5. Рентгенологическое исследование при подагре

В начале острых приступов подагры можно заметить отёк мягких тканей вокруг поражённого сустава. Рентгенологически

типичными проявлениями хронического подагрического артрита считаются круглые «штампованные» дефекты эпифизов костей, окружённые склеротической каймой, а также кистовидные (круглой или овальной формы) образования, которые могут разрушать кортикальный слой кости — симптом «пробойника». Симптом «пробойника» ассоциируется с длительным течением болезни и наличием хронического артрита, тофусами других локализаций. По сути эти внутрикостные образования являются тофусами (отложениями МК). Также характерно сужение суставной щели вследствие деструкции хряща и развитие краевых костных эрозий. Возможна выраженная деструкция не только субхондрального участка кости, но и всего эпифиза и даже части диафиза (внутрисуставной остеолит). Околосуставной остеопороз не характерен. Также могут визуализироваться тофусы в мягких тканях, которые выглядят как уплотнения мягких тканей. При длительном течении болезни тофусы могут кальцифицироваться (рис. 15).



Рис. 15. Рентгенограмма левой кисти больной, страдающей хронической тофусной подагрой: сужение суставных щелей межфаланговых суставов, кисты в субхондральной зоне кости проксимальных и дистальных фаланг I пальца — симптом пробойника; эрозии суставных поверхностей дистальных, проксимальных фаланг I, II, III пальцев кисти; выраженные изменения мягких тканей I, II, III пальца кисти за счёт тофусных масс, в т.ч. их кальцификация в области II и III пальцев левой кисти.

Для ранней диагностики подагры рентгенологическое исследование бесполезно, поскольку типичные признаки появляются на 6–12-й год болезни, когда уже имеются видимые тофусы (симптом «пробойника»). Кроме того, субкортикальные кисты

без эрозий редко, но могут обнаруживаться при ревматоидном артрите, у больных с пирофосфатной артропатией, септическим артритом.

Рентгенологические стадии:

I — крупные кисты в субхондральной зоне кости и более глубоких слоях, уплотнение мягких тканей;

II — крупные кисты вблизи сустава, мелкие эрозии на суставных поверхностях;

III — большие эрозии суставных поверхностей, остеолит эпифиза, значительное уплотнение мягких тканей.

При остром подагрическом артрите оправданным диагностическим методом исследования является пункция сустава и исследование СЖ с помощью поляризационной микроскопии.

3.2.6. Ультразвуковое исследование в диагностике подагры

В настоящее время благодаря внедрению в клиническую практику высокочастотных сонографических датчиков (18–22 МГц) появилась возможность визуализировать в гиалиновом хряще гиперэхогенные включения различного строения, которые представляют собой солевые депозиты. Депозиты линейной формы, имитирующие двойной контур кости, характерны для отложения в хряще солей МК. Двойной контур выглядит как дополнительная светлая линия, параллельная линии перехода субхондральной кости в хрящ. Данный ультразвуковой признак включён в 2015 г. в классификационные критерии подагры. Кроме солевых депозитов, в гиалиновом хряще при подагрическом артрите выявляются признаки синовита — утолщение синовиальной оболочки, признаки повышения кровотока в синовиальной оболочке, накопление жидкости в полости крупных суставов. При УЗИ также можно визуализировать тофусы, которые определяются как гипоехогенные структуры с тенью и гиперэхогенным окружением. Показано, что УЗИ обладает достаточной специфичностью и чувствительностью в обнаружении депозитов МК даже у

пациентов с артритом, длящимся до 6 мес от момента появления симптомов, что особенно важно, когда невозможно выполнить исследование СЖ в поляризованном свете.

3.2.7. Магнитно-резонансная томография и компьютерная томография

МРТ и КТ при подагре имеют второстепенное значение. МРТ и КТ позволяют визуализировать тофусные массы, расположенные как в мягких тканях, так и внутрикостно. Эти дорогостоящие методы применяются в сложных случаях, когда необходима дифференциальная диагностика с инфекционными процессами, выявление отличия тофусных масс от новообразований, диагностика туннельных синдромов.

Вопросы для самоконтроля

1. Назовите современные классификационные критерии диагностики подагры.
2. Каковы нормальные значения МК для мужчин и женщин?
3. Какова цель определения суточной экскреции МК и как осуществляется этот диагностический метод?
4. Каковы цели и особенности проведения пункции суставов при подагре?
5. Как отличить воспалительный и невоспалительный характер СЖ?
6. Опишите типичные проявления хронического подагрического артрита.
7. Какие изменения можно выявить при проведении УЗИ суставов при подагре?

4. ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

1. Подагра, острый подагрический артрит I ПлФС правой стопы, стихающее обострение. Артериальная гипертензия 2-й степени. Ожирение 3 степени.

2. Подагра, интермиттирующий период, с поражением голеностопных суставов, правого коленного сустава, рентгенологическая стадия I. ФН I. Мочекаменная болезнь: микролиты обеих почек.

3. Подагра, тяжёлое течение, кристалл-верифицированная, тофусная форма, затяжной артрит коленных, голеностопных суставов, суставов стоп. ФН II.

4. Распространённый псориаз. Вторичная подагра, хроническая тофусная форма с поражением суставов стопы, голеностопных, локтевых суставов, суставов кистей, рентгенологическая стадия II. ФН II. ХТИН. ХБП 3-й стадии, А2.

5. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОДАГРЫ

Клинические проявления подагры многообразны, что определяет трудности в проведении дифференциальной диагностики. До настоящего времени диагноз «подагра» устанавливается в среднем через 5–6 лет после первого приступа подагрического артрита.

Дифференциальную диагностику подагры следует проводить в рамках заболеваний, при которых моноартрит является наиболее частым проявлением суставного синдрома, либо является временной фазой заболевания (табл. 8). В первую очередь при моноартрите следует исключить *септический артрит*, который, так же как и острый подагрический артрит, может сопровождаться лихорадкой, гиперемией кожи над суставом, выраженным болевым синдромом, лейкоцитозом. В диагностике помогает анализ СЖ с обязательным бактериологическим исследованием.

В рамках микрокристаллических артропатий подагру необходимо дифференцировать с пирофосфатной («псевдоподагрой») и гидроксиапатитной артропатией, клиническая картина которых очень схожа с подагрой. При *пирофосфатной артропатии* поражаются крупные суставы; при остром приступе, так же как и при подагрическом артрите, возможен лейкоцитоз. При рентгенологическом исследовании характерен хондрокальциноз — кальцификация хряща, которая выглядит как линейная тень известковой плотности параллельно суставной поверхности, а также дегенеративные изменения хрящей, неотличимые от остеоартроза (остеофиты, субхондральные кисты). Чаще болеют люди старше 65 лет. Диагноз позволяет поставить выявление кристаллов пирофосфата кальция при анализе СЖ.

При *гидроксиапатитной артропатии* наиболее часто поражаются плечевые суставы, реже — коленные, лучезапястные. Чаще страдают женщины старше 40 лет. Важно, что после острого приступа артрита кальцификация может исчезнуть. При рентгенографии выявляются множественные очаги кальцификации в

области периартикулярных тканей (сухожилий, связок, капсулы сустава). Подтверждает диагноз выявление кристаллов гидроксиапатита в СЖ и периартикулярных структурах.

Ревматоидный артрит также может дебютировать с моно- или олигоартрита. В установлении правильного диагноза помогает наличие таких признаков, как утренняя скованность, присоединение симметричного артрита лучезапястных суставов, мелких суставов кистей, выявление ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду.

Для *серонегативных спондилоартритов* характерен также моно- или олигоартрит, поражение энтезов, сухожилий, суставных сумок, сочетание артрита с воспалительной болью в спине, положительный генетический маркер HLA-B27.

Таблица 8. Причины острого моноартрита

Частые причины	Возможные причины	Редкие причины
Микрокристаллические артриты (моноурат натрия, пирофосфат кальция и т.д.)	Реактивные артриты	Синдром Бехчета
Псориатический артрит	Ювенильные артриты	Средиземноморская лихорадка
Травма	Ревматоидный артрит	Вилонодулярный синовит
Гемартроз	Остеосаркомы	Синовиома
Септический артрит		Синдром Стилла
Остеоартроз		Метастазы в синовиальную оболочку
Асептические некрозы костей		

6. ЛЕЧЕНИЕ ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА

Цель лечения больного подагрой заключается в достижении клинического улучшения при остром и хроническом артрите, предотвращении рецидивов артрита и поражения внутренних органов, коморбидной патологии, улучшении качества жизни пациента.

Оптимальное лечение подагры подразумевает использование как нефармакологических, так и фармакологических подходов и должно учитывать:

- специфические факторы риска (уровень МК, уровень суточной урикозурии, количество предшествующих атак, состояние почек и мочевыводящих путей),
- стадию болезни (бессимптомная гиперурикемия, острый или интермиттирующий артрит, межприступный период, хроническая тофусная подагра),
- общие факторы риска (возраст, ожирение, наличие коморбидных состояний и заболеваний, приём пациентом лекарственных препаратов).

Лечение подагры должно быть комплексным, влиять на патогенетические факторы заболевания и на его симптомы; направлено на купирование острого приступа подагры, достижение ремиссии заболевания; способствовать предупреждению осложнений.

Конечная цель лечения — отсутствие хронического течения артрита, приступов острого артрита при интермиттирующем течении, что может быть достигнуто при достижении нормальной концентрации МК менее 360 мкмоль/л. Более низкий целевой сывороточный уровень МК 300 мкмоль/л (<5 мг/дл;) рекомендован для более быстрого растворения кристаллов у больных с тяжёлой подагрой (наличие тофусов, хронической артропатии, частых приступов) вплоть до полного растворения кристаллов и излечения подагры.

Важное значение при лечении пациента с подагрой придаётся обучению и модификации образа жизни. Необходимо убедить

больного вести активный образ жизни, нормализовать массу тела, соблюдать диету, исключить приём алкоголя.

6.1. Диета

Больной подагрой должен соблюдать диету с низким содержанием пуринов. Этому принципу отвечает стол № 6 по М.И. Певзнеру. Исключают из питания продукты, которые ухудшают выведение почками МК и провоцируют приступы подагры: алкогольные напитки (особенно пиво, ликёры, вино), сладкие газированные напитки, субпродукты, мясные и грибные бульоны, студень, мясо животных и птиц, колбасные изделия, острые закуски и приправы, шоколад, какао. Разрешено употребление отварной рыбы, птицы нежирных сортов, яиц, молочных продуктов, хлеба и мучных изделий, бобовых, овощей, фруктов, ягод, кофе. В связи с тем, что подагра почти всегда сопровождается оксалемией, в рационе больных следует ограничить щавель, шпинат, ревень, сельдерей, перец, брюкву, редис (табл. 9).

Таблица 9. Рекомендации по питанию больному подагрой

Избегать употребления

- субпродуктов с высоким содержанием пуринов (печень, почки),
- газированных напитков и др. напитков и блюд с высоким содержанием фруктозы,
- алкоголя (более чем 2 дозы в день для мужчин и 1 дозы в день для женщин) для всех пациентов с подагрой,
- любого количества алкоголя у пациентов с частыми атаками или при прогрессирующем течении болезни с плохим контролем.

Ограничить употребление

- говядины, свинины, баранины,
- морепродуктов с высоким содержанием пуринов (сардины, улитки),
- натуральных сладких фруктовых соков,
- сахара, сладких напитков и десертов,
- соли (в т.ч. соусов, подлив),
- алкоголя (особенно, пива, вина и крепких напитков).

Поощрять употребление

- обезжиренных или с низким содержанием жира молочных продуктов,
- овощей.

При всех формах подагры назначают обильное питье до 2,5 л в сутки: отваров плодов шиповника, яблок, соков из свежих сырых ягод, фруктов, мочегонного чая. Показан приём минеральных вод (славяновская, смирновская, боржоми, нафтуса).

Количество белков сокращается до 1 г/кг, жиров — до 1 г/кг и менее. В связи с тем, что высок риск сахарного диабета, больным подагрой необходимо ограничить потребление легкоусвояемых углеводов.

Пациентам с подагрой и ГУ следует воздержаться от строгих диет и голодания, которые приводят к увеличению урикемии и могут спровоцировать острый приступ подагры. Необходимо исключить приём алкогольных напитков, особенно пива, крепких напитков и ликёров. Показано, что пациенты с подагрой употребляют в 2 раза больше спиртного, чем здоровые люди в группе контроля. Употребление алкоголя провоцирует резкие колебания концентрации уратов в крови. Механизмы, участвующие в развитии этанол-индуцированной гиперурикемии, многообразны:

- потребление алкоголя приводит к продукции лактата, являющегося урикозурическим веществом, которое в сочетании с дегидратацией приводит к снижению почечной экскреции уратов и увеличению ГУ;
- высокий уровень содержащихся в спиртных напитках пуринов приводит к увеличению уровня МК в крови;
- в некоторых напитках (ликёр, виски, вино) может быть повышенное содержание свинца, который значительно увеличивает уровень МК;
- алкоголь может снижать эффективность лечения аллопурином из-за подавления превращения аллопуринола в активный метаболит — оксипуринол.

6.2. Медикаментозная терапия

Выбор медикаментозной терапии зависит от конкретной ситуации. Принципиально лечение зависит от клинической формы заболевания — условно это пациенты с наличием ГУ без присту-

пов острого артрита в анамнезе, с приступом острого артрита и хроническим артритом с возможным наличием тофусов.

6.2.1. Лечение бессимптомной гиперурикемии

Необходимо помнить, что бессимптомная ГУ не приравнивается к подагре. В настоящее время нет данных, доказывающих необходимость проведения лекарственной терапии для поддержания у таких пациентов нормоурикемии. В этом случае основными методами терапии являются лечение коморбидных заболеваний, коррекция пищевого рациона и образа жизни.

6.2.2. Лечение острого подагрического артрита

Для купирования острого подагрического артрита применяются:

- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП),
- колхицин,
- глюкокортикоиды (ГК).

Лечение острого подагрического артрита, вне зависимости от выбранного препарата, должно быть назначено как можно раньше, оптимально — в течение 24 ч с момента развития атаки.

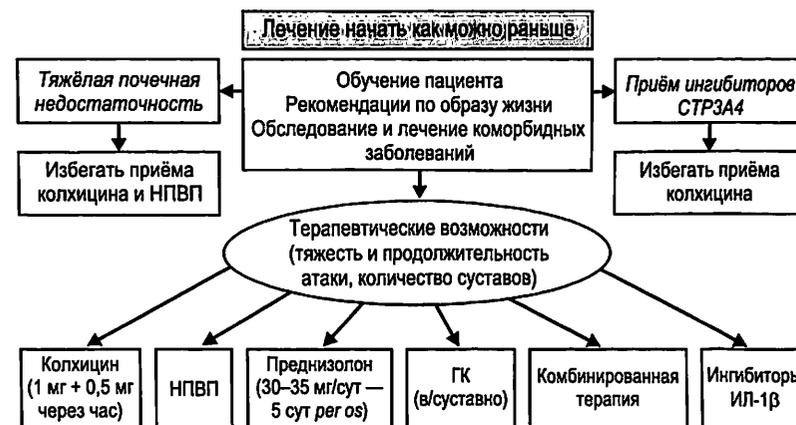


Рис. 16. Терапевтические возможности ведения больного острым подагрическим артритом.

Если пациент принимал препараты, снижающие уровень МК до острой атаки (аллопуринол, фебуксостат), их приём не прерывается в течение всего приступа (рис. 16).

6.2.2.1. Колхицин

Колхицин является алкалоидом, получаемым из растения безвременник (*Colchicum autumnale*) (рис. 17).

Препарат оказывает противовоспалительный эффект благодаря блокированию высвобождения хемотаксических факторов нейтрофильными лизосомами, подавлению высвобождения супероксидных анионов нейтрофилами, уменьшению адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам. Кроме того, колхицин способствует снижению кристаллизации МК. Колхицин является препаратом первого ряда при остром подагрическом артрите и при своей эффективности подтверждает диагноз. Колхицин назначается только в том случае, если от начала приступа прошло не более 36 ч.

Схема лечения: нагрузочная доза колхицина — 1 мг, затем через 1 ч — 0,5 мг и далее при необходимости через 12 ч 0,5 мг перорально. Улучшение обычно наступает в течение первых 12 ч. Применявшиеся ранее большие дозы колхицина в настоящее время не используются. Снижение дозы колхицина или его отмена проводятся при умеренной и тяжёлой хронической болезни почек (ХБП). При скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 35–49 мл/мин доза снижается до 0,5 мг 1 раз в сут, при СКФ 10–34 мл/мин — 0,5 мг 1 раз в 2–3 сут.

При назначении колхицина необходим контроль переносимости и развития нежелательных реакций (контроль клинического анализа крови, оценка функции печени). Малые дозы колхи-

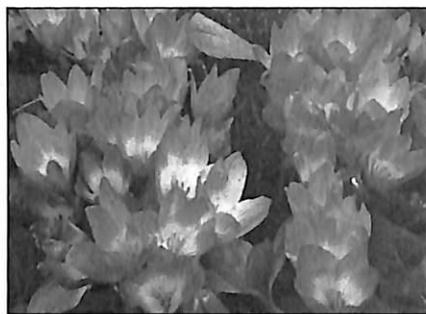


Рис. 17. Безвременник (колхикум) гибридный.

цина хорошо переносятся большинством пациентов. Побочные эффекты обычно дозозависимы. Наиболее частыми побочными реакциями являются: диспепсические расстройства (тошнота, рвота, диарея, боль в животе), алопеция, миопатия, нейропатия, нарушение функции печени (повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспарагинаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы) и почек (снижение СКФ), кожные аллергические реакции, редко — аспермия и миелосупрессия (лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения) при приёме больших доз или при длительном лечении. Для устранения гастроэнтерологических нежелательных явлений предложена безлактозная диета и применение пробиотиков, поскольку показано, что эти побочные явления, вызванные колхицином, обусловлены мальабсорбцией лактозы.

Внутривенное применение колхицина не используется из-за тяжёлых токсических реакций. Колхицин не должен назначаться пациентам, принимающим сильные ингибиторы гликопротеина-Р (циклоспорин, ралоназин) и/или изофермента СYP3A4 (кларитромицин, кетоконазол, интраконазол, ритонавир, типринавир и др., верапамил, дилтиазем, эритромицин, флуконазол). Азитромицин — слабый ингибитор СYP3A4, его назначение с колхицином возможно. Описано также нежелательное взаимодействие колхицина со статинами, главным образом, с флувастатином и розувастатином, которое может приводить к развитию миопатии.

Приём колхицина не менее эффективен, чем приём НПВП, однако чаще вызывает нежелательные реакции.

6.2.2.2. Нестероидные противовоспалительные препараты

Лечение НПВП проводится в полной дозе, если это возможно, до полного исчезновения симптомов. Необходимо отметить, что ни один из препаратов группы НПВП не выделяется в качестве наилучшего для терапии первой линии. Ингибиторы цикло-

оксигеназы-2 (нимесулид, мелоксикам, целекоксиб, эторикоксиб) рассматриваются в качестве препаратов выбора при наличии противопоказаний со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При неэффективности одного НПВП следует заменить его на НПВП другой химической группы. Эффект оценивается в течение 7–10 сут. НПВП надо отменять постепенно и рекомендовать ещё 2–4 сут после полного купирования приступа. Мази с НПВП при остром подагрическом артрите не эффективны.

Возможными побочными эффектами НПВП являются: желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, анорексия, метеоризм, запор, диарея), гастропатия (поражение желудка в виде воспаления слизистой оболочки, кровоизлияний, эрозий и язв), нарушение функции печени, интерстициальный нефрит, повышение АД, вестибулярные нарушения.

6.2.2.3. Глюкокортикоиды

Для купирования острого подагрического артрита можно использовать ГК. Показанием является невозможность применить НПВП или колхицин из-за непереносимости этих препаратов; ХБП 3–4 стадии или язвенное поражение ЖКТ (в последнем случае ГК вводят парентерально); приём непрямых антикоагулянтов; длительный приступ артрита, несмотря на лечение НПВП. Эффективность ГК сходна с эффективностью НПВП при остром подагрическом артрите. По данным исследований, назначение преднизолона в дозе 35 мг 1 р/сут и напроксена по 500 мг 2 р/сут при остром подагрическом артрите имеет схожую эффективность к 5-му дню лечения.

Оптимальным путём введения ГК является внутрисуставной способ. Доза вводимых внутрисуставно ГК определяется с учётом размера поражённых суставов и необходимости их сочетанного применения с оральными ГК, НПВП или колхицином. Внутрисуставное введение ГК противопоказано при малейшем подозрении на септический артрит, гнойничковом поражении кожи в месте планируемой инъекции.

В случае невозможности внутрисуставного введения ГК (полиартрикулярное поражение; нежелание пациента; подозрение на инфекцию) в качестве стартовой терапии показано применение метилпреднизолона (*per os*) — 30–35 мг/сут в течение 4–6 сут. Через 1–2 сут дозу быстро снижают до полной отмены к 10-му дню.

6.2.2.4. Канакинумаб

Канакинумаб является новым препаратом в лечении подагры. Канакинумаб — полностью человеческое моноклональное антитело IgG1/каппа изотипа к ИЛ 1 β . Препарат зарегистрирован в РФ для лечения подагры. Эффективность антител к ИЛ 1 β объясняется тем, что именно этот цитокин играет ведущую роль в развитии подагрического артрита. Применение канакинумаба ограничено его высокой стоимостью. Препарат показан пациентам с частыми тяжёлыми приступами артрита и противопоказаниями или непереносимостью колхицина, НПВП и ГК. Назначается препарат при остром подагрическом артрите в дозе 150 мг подкожно. Эффект препарата развивается уже на 2-е сутки и заключается в значительном уменьшении боли и припухания суставов. Благодаря продолжительному периоду полувыведения (T_{1/2} составляет в среднем 26 сут) канакинумаб позволяет снизить вероятность обострений артрита на фоне назначения уратснижающей терапии, что даёт возможность подобрать адекватное лечение в первые месяцы после острой подагрической атаки. Пациентам, ответившим на лечение, повторное введение канакинумаба возможно как минимум через 12 нед после предыдущей инъекции. Препарат противопоказан при острых инфекционных заболеваниях. К наиболее частым побочным эффектам относятся: инфекции, в частности, назофарингиты, синуситы (вирусные), инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей и др.; головокружение, боль в спине, тромбоцитопения, лейкопения, дислипидемия.

Основные ошибки при ведении больных острым подагрическим артритом:

- назначение мазей с НПВП (*неэффективны при остром приступе*),
- назначение анальгетиков (*неэффективны при остром приступе*),
- назначение физиотерапии (кроме криотерапии) (*неэффективны при остром приступе*),
- назначение ванночек и компрессов, особенно с димексидом (могут ухудшить течение артрита). Но лёд прикладывать к воспалённому суставу можно!
- назначение аллопуринола (ухудшает течение артрита),
- назначение НПВП в течение длительного времени (приводит к развитию нежелательных эффектов).

6.2.2.5. Комбинированная терапия

Для пациентов с тяжёлой атакой подагрического артрита ($\geq 7-10$ баллов по ВАШ) при полиартикулярном поражении и вовлечении более одного крупного сустава рекомендовано одновременное использование полной дозы одного препарата и профилактической дозы другого (из описанных ранее).

Рекомендуемые комбинации.

1. Колхицин + НПВП.
2. Колхицин + ГК (*per os*).
3. ГК для внутрисуставного введения + любой из противовоспалительных препаратов.

Одновременное назначение ГК (*per os* или в/в) и НПВП нежелательно из-за их синергичного неблагоприятного воздействия на ЖКТ, однако в связи с вероятным возникновением «обострения» суставного синдрома после отмены ГК допустимо дополнительно назначать небольшие дозы колхицина и НПВП.

Алгоритм ведения больного с острым подагрическим артритом представлен на рисунке 18.

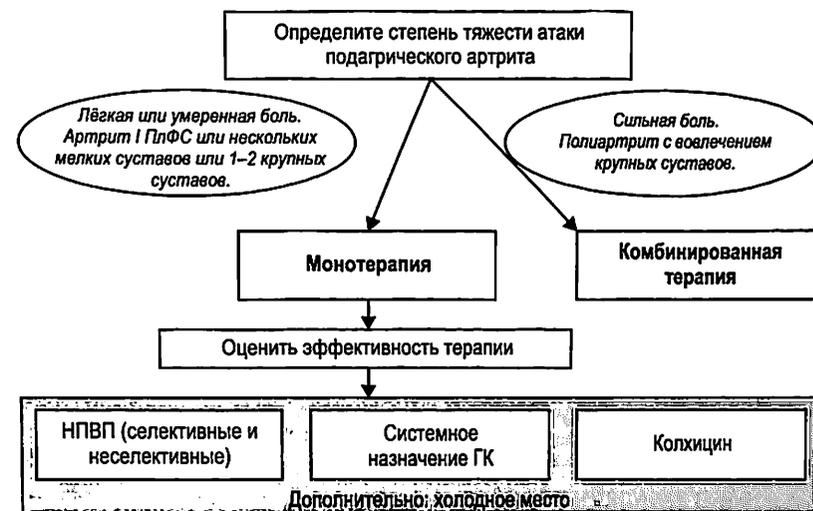


Рис. 18. Алгоритм ведения больного с острым подагрическим артритом.

6.2.3. Уратснижающая (базисная) терапия

Для предотвращения повторных приступов артрита необходимо снижение уровня МК. С этой целью применяется уратснижающая терапия. Показано, что при применении антигиперурикемических препаратов риск развития артрита существенно уменьшается, а отложения кристаллов МК могут рассасываться.

Показания для уратснижающей терапии при установленном диагнозе «Подагра».

1. Рецидивы приступов артрита (два и более приступов в год).
2. Наличие тофусов.
3. Уратная артропатия и/или нефролитиаз в анамнезе.
4. ХБП 2-й стадии и выше (СКФ менее 90 мл/мин/1,73м²).
5. Очень высокий сывороточный уровень МК ($> 8,0$ мг/дл или 480 мкмоль/л).
6. Молодой возраст (моложе 40 лет) пациента и наличие коморбидных заболеваний (уратная нефропатия, ХБП, АГ, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность).

Таким образом, показанием для начала уратснижающей терапии служит стойкая ГУ или наличие сопутствующих заболе-

ваний даже при наличии в анамнезе одного приступа артрита. Согласно последним данным, показания для уратснижающей терапии расширились в связи с тем, что нормализация уровня МК приводит к предотвращению возникновения новых приступов, улучшает функцию почек, качество жизни и снижает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, сердечной недостаточности).

В настоящее время с целью базисной (уратснижающей) терапии подагры применяют 2 группы лекарственных препаратов:

- урикодепрессивные (урикоостатические) препараты, снижающие синтез МК,
- урикозурические препараты, способствующие повышению экскреции МК.

Механизм действия уратснижающих препаратов представлен на рисунке 19.

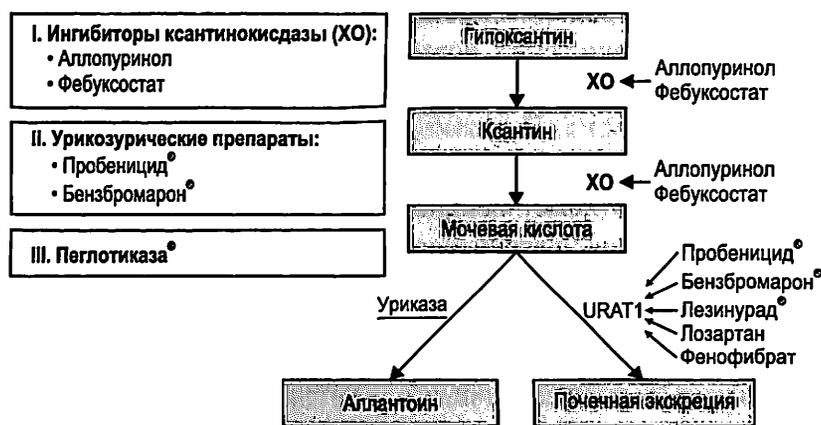


Рис. 19. Основные механизмы действия уратснижающих препаратов. XO — ксантиноксидаза.

Рекомендуется начинать уратснижающую терапию при полностью купированном острым подагрическим артритом не ранее 2 нед с момента стихания острой атаки.

Любые противоподагрические препараты необходимо назначать с низких доз и затем титровать, пока не будет достигнут

целевой сывороточный уровень МК. Сывороточный уровень МК < 360 мкмоль/л (6 мг/дл) должен поддерживаться на протяжении всей жизни больного. В связи с тем, что после отмены уратснижающей терапии концентрация МК в крови уже через несколько дней повышается, высока вероятность рецидива артрита даже после длительного сохранения целевых уровней МК. У большинства больных противоподагрическая терапия проводится пожизненно (рис. 20).

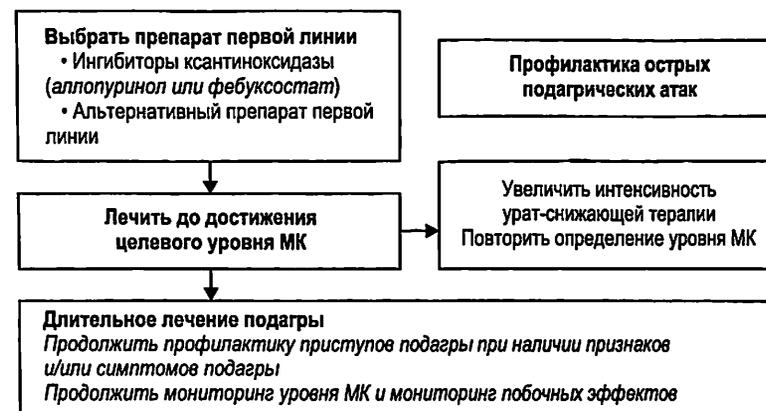


Рис. 20. Алгоритм назначения гипоурикемической терапии.

Согласно данным исследований, не более 25% больных подагрой регулярно принимают уратснижающие препараты, что связано с недостаточной приверженностью пациентов к лечению, незнанием тонкостей ведения больных подагрой, возникновению рецидивов на фоне начала лечения уратснижающими препаратами. Это приводит к отмене приёма препаратов. Надо помнить, что при первичном назначении уратснижающей терапии или при увеличении дозы препаратов в результате колебаний уратов в крови возможно увеличение количества острых атак подагры, так называемая «мобилизация острых приступов подагры». Этого можно избежать, начиная назначение препарата с малых доз и постепенно наращивать дозу, не делать перерывов

в лечении, а также проводить медикаментозную профилактику атак острого подагрического артрита (рис. 21).

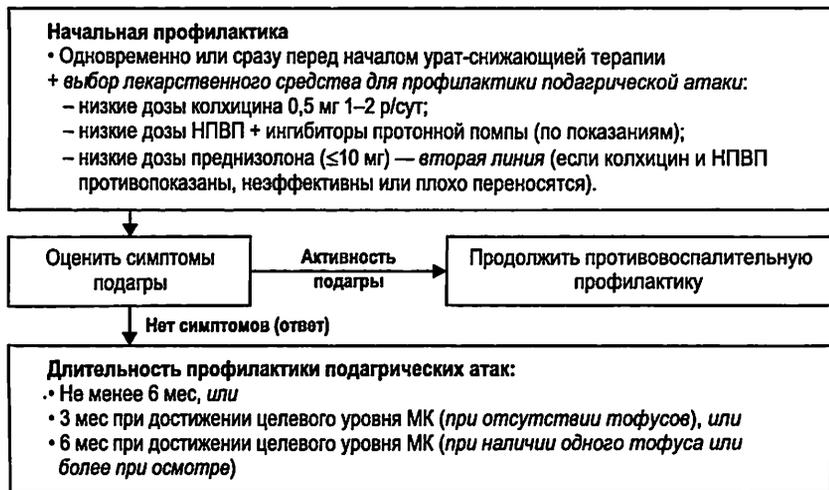


Рис. 21. Фармакологическая профилактика атак острого подагрического артрита.

Фармакологическая профилактика атак острого подагрического артрита.

Для так называемой противовоспалительной профилактики приступов после купирования атаки и на фоне начала лечения уратснижающими препаратами необходимо назначение колхицина (0,5–1 мг/сут) или низких доз НПВП, в некоторых случаях — низких доз ГК (до 7,5 мг/сут). Согласно обновлённым рекомендациям EULAR (2016 г.) по лечению подагры, профилактика новых приступов артрита рекомендуется на протяжении первых 6 мес от начала уратснижающей терапии. Рекомендуется профилактическое лечение колхицином по 0,5–1 мг/сут. Если колхицин противопоказан или больной его не переносит, должна быть рассмотрена профилактика НПВП в низких дозах. В сравнительных исследованиях колхицин (0,5 мг/сут) был более эффективен, чем ГК (7,5 мг/сут) по влиянию на частоту приступов.

Необходимость медикаментозной профилактики определяется:

1. Увеличением частоты приступов артрита после назначения любой уратснижающей терапии, что связано с растворением кристаллов МУН. Показано, что применение колхицина позволяет предупредить возникновение острых артритов примерно у 85% пациентов, которым проводится антиподагрическая терапия. Если артрит всё же развивается на фоне лечения уратснижающими препаратами, то лечение не отменяют, а только снижают дозу препарата.
2. Повышением риска образования конкрементов в мочевыводящих путях и развития уратной нефропатии вследствие увеличения выведения МК уже в первые дни применения уратснижающих препаратов. В связи с этим необходимо предварительное обследование состояния почек и мочевыводящих путей (определение уровня креатинина, УЗИ почек), а также исследование pH мочи. У пациентов со стойко низким pH мочи (меньше 5,5) перед назначением антиподагрических препаратов желательно добиться её ощелачивания путём применения цитратов, бикарбоната натрия или ацетазоламида (ингибитора карбоангидразы).

6.2.3.1. Урикодепрессивные препараты

Аллопуринол — средство, нарушающее синтез МК; является структурным аналогом гипоксантина, ингибирует фермент ксантиноксидазу, который участвует в превращении гипоксантина в ксантин и ксантина в МК. Препарат, первоначально синтезированный для лечения острого лимфобластного лейкоза, начал применяться для лечения подагры начиная с конца 1960-х гг. Аллопуринол является препаратом первой линии. Он может применяться как при сниженной, так и при повышенной экскреции МК с мочой, у больных с нефролитиазом, почечной недостаточностью.

Назначают аллопуринол с низких доз (для уменьшения риска обострения), обычно со 100 мг/сут, и с 50 мг/сут — при 4-й стадии ХБП (СКФ 15–29 мл/мин/1,73м²) (табл. 10). Таблетки следует принимать после еды, запивать большим количеством воды; суточный диурез на фоне лечения должен составлять более 2 л. Дозу увеличивают постепенно, при необходимости, на 50–100 мг/сут каждые 2–4 нед до достижения целевого уровня МК в крови. Желательно снижать уровень МК постепенно — примерно на 10% от исходных цифр в течение первого месяца лечения. Доза аллопуринола подбирается индивидуально и может составлять от 100 до 900 мг/сут. Поддерживающая доза аллопуринола может превышать 300 мг/сут даже при нарушении функции почек в случае, если проводятся адекватное обучение пациента и регулярный мониторинг гиперчувствительного синдрома и других побочных реакций (зуд, сыпь, повышение уровня трансаминаз и эозинофилия). Нормализация уровня МК происходит не ранее 4–6 мес терапии.

Таблица 10. Подбор дозы аллопуринола при нормальной функции почек и ХБП (Wright D.F., 2017)

Нормальная функция почек	Инициация терапии — 50–100 мг/сут до максимальной суточной дозы 800 мг
ХБП 3–4 стадии	СКФ ≥ 30 мл/мин: начать с ≤ 100 мг/сут; СКФ ≤ 30 мл/мин: начать с 50 мг/сут
ХБП 5D стадии	Аллопуринол и его производные удаляются из организма при гемодиализе. Если сеансы гемодиализа проводятся 3 раза в нед, то после завершения сеанса гемодиализа — 300 мг однократно (между сеансами гемодиализа препарат не принимается). По данным некоторых авторов, аллопуринол назначается в дни свободные от гемодиализа в дозе 100 мг/сут. При ежедневных сеансах — дополнительно 50% дозы препарата может быть назначено после сеанса. При перитонеальном диализе — 50 мг/сут. При всех видах заместительной почечной терапии — 50 мг/сут.

Около 20% дозы выводится через кишечник; остальная часть аллопуринола и его метаболитов — почками.

Побочные явления отмечаются у ~ 5–20% пациентов, принимающих аллопуринол, причём отмена аллопуринола требуется почти у половины из них. Наиболее часты аллергические кожные сыпи (обычно макулопапулезного характера), диспепсические явления, диарея и головная боль, повышение уровня печёночных ферментов, прогрессирование почечной недостаточности. У больного, принимающего аллопуринол, необходимо регулярно контролировать клинический анализ крови, уровень печёночных ферментов, а также СКФ.

Серьёзные осложнения редки (частота составляет менее 1:1000). Они учащаются при почечной недостаточности и у пациентов, принимающих тиазидные диуретики. Наибольшую опасность представляет синдром Стивенса-Джонсона, а также симптомокомплекс, считающийся также отражением гиперчувствительности к аллопуринолу (DRESS-синдром — Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (лекарственные высыпания с эозинофилией и системными симптомами)) — это жизнеугрожающая мультиорганный реакция, проявляющаяся высыпаниями (пятнисто-папулезными), лихорадкой, выше 38°C, лимфаденопатией, лейкоцитозом с эозинофилией (лейкоцитоз более 11 × 10⁹/л; атипичные лимфоциты свыше 5%, эозинофилия более 1,5 × 10⁹/л), гепатитом (АЛТ более 100 Ед/л), а также вовлечением других органов. Клинические проявления DRESS-синдрома появляются через 3 и более нед после начала приёма препарата. Механизмы развития этой патологии демонстрируют сложные взаимоотношения между иммунной системой, лекарственными средствами и вирусами (герпес-вирусы 6-, 7-го типов, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус), что часто приводит к диагностическим ошибкам вследствие необычной клинической картины, схожей с вирусными, бактериальными лимфопролиферативными заболеваниями, системными васкулитами, другими разновидностями лекарственной гиперчувствительности (синдром Стивенса-Джонсона, лекарственная эритродермия и др.). К факторам риска возникновения тяжёлых кожных реакций, кроме

снижения СКФ менее 30 мл/мин, относится наличие аллеля HLA В*58:01 у лиц азиатского региона.

При отмене аллопуринола уровень МК нарастает очень быстро — через 3–4 сут.

Необходимо помнить о лекарственном взаимодействии аллопуринола с ампициллином (часто развивается кожная сыпь), циклофосфамидом (супрессия костного мозга), азатиоприном (развивается иммуносупрессия и цитолитический эффекты, в связи с чем данная комбинация противопоказана), варфарином (усиление гипокоегуляции; требуется контроль МНО и уровня печёночных ферментов).

Приём аллопуринола можно сочетать с урикозурическими средствами, колхицином. У некоторых пациентов даже максимальные дозы аллопуринола оказываются неэффективными. Если целевой уровень МК не может быть достигнут с помощью адекватной дозы аллопуринола, он может быть заменён на фебуксостат. Фебуксостат или урикозурики также показаны при непереносимости аллопуринола.

Фебуксостат (аденурик, азурикс) — селективный ингибитор ксантиноксидазы; практически не влияет на активность других ферментов пуринового и пиримидинового метаболизма. Фебуксостат метаболизируется в печени и почти не экскретируется почками, в отличие от аллопуринола. Показан при неэффективности и непереносимости аллопуринола, у пациентов с лёгкой или умеренной почечной недостаточностью. Одобрен к применению в Европейском союзе в 2008 г. В РФ, как и в Европе, препарат зарегистрирован в дозах 80 и 120 мг, последняя — максимальная суточная доза, возможность достижения целевого уровня МК при применении которой превышает 80%. Если в течение месяца при приёме фебуксостата уровень МК в крови не снижается до целевых значений (< 360 мкмоль/л), дозу увеличивают до 120 мг/сут. Препарат можно принимать независимо от приёма пищи. При застойной сердечной недостаточности, почечной недостаточности тяжёлой степени препарат следует назначать с

осторожностью. В исследованиях показано, что приём фебуксостата не приводит к прогрессированию ХБП по сравнению с приёмом аллопуринола. Фебуксостат может применяться у больных с мягкой и умеренной почечной недостаточностью. Важным является отсутствие взаимного влияния фебуксостата с другими препаратами (в том числе с НПВП, колхицином, гидрохлортиазидом). Показано, что приём фебуксостата достоверно чаще приводит к достижению целевого уровня МК и имеет более высокий профиль безопасности по сравнению с аллопуринолом.

6.2.3.2. Урикозурические препараты Выбор между аллопуринолом и урикозурическими препаратами

Для решения этого вопроса прибегают к измерению суточной экскреции МК. Это позволяет установить ту небольшую субпопуляцию больных подагрой, у которых выведение уратов снижено (менее 800 мг/сут в случае проведения исследования без ограничений в диете или 600 мг — после предварительного применения малопуриновой диеты). Урикозурические средства усиливают выведение МК почками, подавляя обратную реабсорбцию МК. При экскреции МК свыше 800 мг/сут они противопоказаны из-за риска образования камней.

Перед началом лечения необходимо определить функцию почек, т.е. СКФ, поскольку в случае снижения клиренса креатинина уменьшение экскреции МК не исключает её гиперпродукции. Также необходимо исключить возможные лекарственные влияния на выведение уратов. Считается, что у больных со сниженной СКФ (менее 50 мл/мин) должен применяться только аллопуринол, а урикозурические препараты не только неэффективны, но и опасны из-за повышенного риска развития нефропатии и уролитиаза.

Существует мнение о предпочтительности назначения урикозурических средств пациентам в возрасте не старше 60 лет при удовлетворительной функции почек (клиренс креатинина не менее 50 мл/мин) и отсутствии мочекаменной болезни. Для профи-

лактации камнеобразования рекомендуют обильное питьё (диурез поддерживается на уровне 1,5–2,5 л) и ощелачивание мочи (профилактика камнеобразования), что достигается диетой и назначением специальных препаратов (блемарен, уралит).

Урикозурические средства

Пробенецид (Бенемид) является производным бензойной кислоты, уменьшает реабсорбцию уратов. Назначается в дозе 500 мг/сут в 2 приёма с последующим увеличением дозы через мес до 1 г/сут, максимально — 2 г/сут. Применяется длительно, в течение нескольких лет. Переносимость препарата хорошая, возможны диспепсические явления, кожный зуд, лихорадка, сыпь.

Бензбромарон (Дезурик) оказывает сильное урикозурическое действие. Он не только усиливает выведение уратов почками (тормозит канальцевую реабсорбцию), но и повышает её выведение через кишечник, подавляет ферменты, участвующие в синтезе пуринов. Препарат удобен в применении — суточная доза составляет обычно 50–200 мг, принимается однократно. Дозу можно не уменьшать при умеренной почечной недостаточности. Бензбромарон хорошо переносится — побочные реакции развиваются у 3–5% пациентов (диарея, кожный зуд, сыпь). Бензбромарон должен с осторожностью применяться у пациентов с печёночной недостаточностью в связи с гепатотоксичностью.

Сульфинпиразон (Антуран) является аналогом метаболита фенилбутазона, что объясняет возможность развития таких побочных эффектов, как угнетение кроветворения и нарушение функции печени. Это обстоятельство привело к постепенному урежению использования этого препарата. Начальная суточная доза сульфинпиразона составляет 100 мг во время еды, её разделяют на 2 приёма в течение дня, повышая до 100 мг 2–3 р/сут. Препарат способен тормозить агрегацию тромбоцитов, обладает защитным действием в отношении сосудистого эндотелия. Наиболее частым побочным эффектом является желудочная диспепсия.

Лезинурад является селективным ингибитором обратного захвата МК, подавляющим активность транспортной системы

URAT1, усиливая выведение МК в почках. Препарат должен применяться одновременно с ингибиторами ксантиноксидазы. Его следует принимать утром, стартовая и максимальная доза составляют 200 мг/сут. Приём препарата не рекомендуется, если клиренс креатинина менее 45 мл/мин. Нарушение функции почек возникает чаще, если лезинурад применяется в качестве монотерапии, без сопутствующего назначения ингибиторов ксантиноксидазы. Не рекомендуется его использовать, если доза аллопуринола составляет менее 300 мг/сут (или менее 200 мг/сут у лиц с клиренсом креатинина менее 60 мл/мин).

В лечении подагры возможно применение комбинации аллопуринола с урикозурическими средствами (обычно с сульфинпиразоном или бензбромароном). Такой метод оправдан у особенно тяжёлых больных после установления торпидности к монотерапии. В этих случаях требуется тщательный подбор доз отдельных препаратов, так как урикозурические средства усиливают экскрецию аллопуринола. Комбинированный препарат *алломарон*, содержащий 100 мг аллопуринола и 20 мг бензбромарона, позволяет уменьшить риск нежелательных побочных эффектов аллопуринола и исключить риск образования камней в почках. 1–3 таблетки препарата позволяют нормализовать уровень урикемии в течение месяца у большинства больных.

К сожалению, в РФ (данные 2018 г.) нет доступных урикозурических препаратов в связи с тем, что ни один препарат не прошёл регистрацию/перерегистрацию.

6.2.3.3. Уриколитики (препараты уриказы)

Препараты уриказы (уриказа, пегуриказа, расбуриказа, пеглотиказа) в качестве монотерапии должны рассматриваться только у больных с тяжёлой подагрой, у которых все другие формы терапии неэффективны или противопоказаны. Уриколитики могут быть показаны больным с лейкоемией, лимфомой, солидными злокачественными образованиями, которые получают противоопухолевую терапию (химиотерапию, лучевую терапию), приво-

дящую к гиперурикемии. Препараты этой группы в РФ не зарегистрированы (данные конца 2017 г.).

Уриказа была предложена для лечения подагры с целью снижения сывороточного уровня МК, профилактики формирования тофусов или уменьшения их размеров. Уриказа вводится внутривенно по 1000–3000 ЕД/сут в течение двух недель. Перед введением проводится премедикация антигистаминными средствами и ГК. В связи с высокой токсичностью и частыми аллергическими реакциями сейчас уриказа практически не используется.

Пеглотиказа, препарат пегилированной уриказы (рекомбинантная уриказа с присоединённой молекулой полиэтиленгликоля), продуцируемый генетически модифицированным штаммом *Escherichia coli*, катализирует окисление МК в аллантоин. Назначается внутривенно в дозе 8 мг каждые 2 нед после премедикации антигистаминными средствами и ГК. Перед каждой инфузией определяют уровень МК. Отсутствие ответа сывороточных уратов на лечение является предиктором инфузионной реакции. Терапия пеглотиказой должна быть прекращена, если содержание МК в сыворотке крови увеличивается до уровня > 360 мкмоль/л (6 мг/дл) при определении два раза подряд. Пеглотиказа позволяет достичь целевого уровня МК, рассасывания тофусов и улучшения качества жизни у значительного числа пациентов. Вся другая уратснижающая терапия должна быть прекращена до начала лечения пеглотиказой и не должна начинаться во время её использования, потому что это может маскировать ответ сывороточных уратов на лечение как предиктора инфузионной реакции. При применении пеглотиказы часто возникают аллергические реакции. Кроме того, применение препарата ограничивает его высокая стоимость.

7. ЛЕЧЕНИЕ ПОДАГРИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Основа лечения уратной нефропатии — достижение нормоурикемии. Обильное питьё, соблюдение диеты и ощелачивание мочи являются универсальными рекомендациями при любом клиническом варианте поражения почек при подагре.

7.1. Лечение острой мочекислотной нефропатии

При развитии острой мочекислотной нефропатии назначается инфузионная терапия, также необходимо решить вопроса о проведении гемодиализа при наличии показаний (ОПП 3-й стадии, увеличение уровня мочевины более 36 ммоль/л, гиперкалиемия более 6,5 ммоль/л, рН менее 7,15, анурия, диурез менее 200 мл/12 ч и др.), симптоматическая терапия — коррекция нарушений кислотно-основного состояния, артериальной гипертензии. Необходимо также устранить действие возможного причинного фактора — отменить диуретики, НПВП. При проведении гемодиализа доза аллопуринола должна быть увеличена на 50% после каждой процедуры.

Для профилактики острой мочекислотной нефропатии при назначении химиотерапии, ионизирующего излучения, эмболизации сосудов, питающих опухоль, введении моноклональных антител, интерферона при онкологических, в т.ч. лимфопролиферативных, заболеваниях, необходимо применение аллопуринола, адекватная гидратация (более 3 л жидкости в сут), подщелачивание мочи с поддержанием рН на уровне 6,5–7,0, коррекция даже небольших изменений кислотно-основного состояния. Аллопуринол назначается за 3 сут до и после терапии опухоли внутрь. Стандартная доза 200–400 мг/сут, при СКФ менее 20 мл/мин — 100 мг/сут. В качестве альтернативы аллопуринолу может использоваться рекомбинантная форма уриказы (расбуриказа).

7.2. Лечение хронического тубулоинтерстициального нефрита

При ХТИН и снижении почечной функции необходимо отказаться от приёма НПВП, анальгетиков. Продолжается уратснижающая терапия. Необходимо помнить о необходимости коррекции дозы аллопуринола при нарушении функции почек (табл. 10). Положительными эффектами при ХТИН обладают блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II), которые обладают антигипертензивным, антифибротическим и противовоспалительным эффектами. При ХБП 3–4-й стадии показана низкобелковая диета (0,8 г/кг/сут) с возможным добавлением в терапию кетокислот; гиполипидемическая, фосфор-связывающая, антигипертензивная, антигиперпаратиреоидная терапия. Возможно включение в схему лечения препаратов, улучшающих микроциркуляцию — пентоксифиллина, сулодексида, тиоктовой кислоты, что может замедлить темп прогрессирования ХБП. Назначение ацетилсалициловой кислоты нежелательно, поскольку она способна увеличивать уровень МК.

7.3. Лечение уратного нефролитиаза

Медикаментозная терапия уратных камней основана на физико-химических свойствах МК. МК относится к слабым кислотам (величина рН приблизительно равна 5,4). рН мочи является наиболее значимым фактором камнеобразования. При увеличении рН возрастает растворимость МК. При уровне рН 5,0 растворимость составляет приблизительно 1 ммоль/л, а при уровне рН 7,0 она увеличивается до 12 ммоль/л. Необходимым условием для успешного растворения камней является поддержание значения рН в диапазоне 6,5–7,2. Превышение этого уровня может стать причиной формирования фосфатных камней.

Таким образом, ощелачивание мочи и увеличение диуреза позволяет уменьшить рост камня, снизить вероятность рецидива камнеобразования и содействовать его растворению.

Средства, ощелачивающие мочу, показаны также при изолированной гиперурикозурии, уратной нефропатии при стойкой кислотности мочи (рН менее 5,5).

Перед назначением хемолитической терапии необходимо убедиться в отсутствии обструкции мочевыводящих путей. Важным также является лечение мочевой инфекции, соблюдение диеты, описанной ранее.

Применяемые в настоящее время цитратные смеси представлены в таблице 11.

Дозу цитратных смесей подбирают индивидуально в зависимости от рН мочи. Ежедневно необходимо определять рН мочи до приёма препарата с помощью индикаторной бумажки, прилагаемой к коробке, сопоставляя окрашивание с приложенной шкалой цветности. При правильной дозировке рН мочи должна находиться в пределах от 6,0 до 6,7–7,0. Препараты можно применять длительно, непрерывно или с перерывами. Больной должен употреблять не менее 1,5–2 л жидкости в сутки.

Большинство средств, ощелачивающих мочу, содержит лимонную кислоту и/или калиевые и/или натриевые соли. Соли калия могут быть противопоказаны пациентам, склонным к гиперкалиемии (например, при почечной недостаточности), а соли натрия — при сердечной недостаточности.

Наиболее частые побочные эффекты цитратных смесей — аллергические реакции, отёки (задержка натрия), метаболический алкалоз, диспепсия.

Таблица 11. Средства, изменяющие рН мочи

Название препарата	Состав	Лекарственная форма	Применение
Блемарен	В 1 таб: лимонная кислота — 1197 мг, калия гидрокарбонат — 967,5 мг, натрия цитрат — 835,5 мг	Таблетки шипучие для приёма внутрь	Внутрь, после еды, предварительно растворив таблетку в 200 мл жидкости. Суточная доза 2–6 табл. Доза считается правильно подобранной в том случае, если рН в течение суток находится в пределах 6,2–7 для мочекислых камней
Уралит-У	Гексакалий-гексанатрий-тригидрогенцитратного комплекса (6:6:3:5) в 2,5 г гранулята (1 мерная ложка)	Гранулы в банке 280 г	Средняя суточная доза 10 г (4 мерные ложки) 3 р/сут после еды, растворив в стакане воды. Принимается утром и днём — по 1 мерной ложке, вечером — по 2 мерных ложки с учётом показателей рН свежей мочи: при мочекаменной болезни и урикозурии 6,2–6,8.

8. ЛЕЧЕНИЕ ПОДАГРЫ В МЕЖПРИСТУПНЫЙ ПЕРИОД

В межприступный период интермиттирующего и хронического течения подагры помимо медикаментозной терапии применяется *физиотерапевтическое* (диатермия, грязевые и парафиновые аппликации, фонофорез с гидрокортизоном) и *бальнеологическое* лечение (радоновые, сероводородные, йодобромные, хлоридно-натриевые ванны), целью которых является содействие растворению тканевых мочекислых соединений и их выведению почками и потовыми железами, противовоспалительный эффект. Это приводит к улучшению кровообращения и обменных процессов в периартикулярных тканях, устранению боли, а также увеличению объёма движений в поражённых суставах.

В межприступный период подагры для усиления действия уратснижающей терапии возможно дополнительное назначение *препаратов на основе экстрактов растений*. Дубильные и органические кислоты, содержащиеся в некоторых комплексных фитопрепаратах, обладают мочегонным эффектом с усиленным выделением мочевины, МК, хлоридов, увеличивают СКФ, способствуют изменению рН мочи. Важным также является бактерицидный и спазмолитический эффекты. Возможно применение растительных препаратов при незначительном повышении уровня МК в крови, в дополнение к аллопуринолу, что в некоторых случаях позволяет снизить дозу аллопуринола и увеличить его эффективность. Показано, что препараты не вызывают обострения. На практике при подагре применяются такие фито-препараты как урисан по 2 капсулы 2 р/сут, пролит по 1–2 капсулы 2–3 р/сут, пролит септо по 2 капсулы 2 р/сут, фитолизин по 1 ч. л. на ½ стакан воды 3–4 р/сут, люцерна 1 таб. 1–2 р/сут. Продолжительность курса — 3–4 нед. Препарат урисан ощелачивает мочу, пролит закисляет мочу, в связи с чем его лучше назначать с цитратными смесями.

9. КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В первые месяцы терапии основным критерием эффективности считается достижение оптимального уровня МК в крови. Он составляет не более 360 мкмоль/л, при тяжёлой подагре — менее 300 мкмоль/л. Если концентрация МК не падает ниже 360 мкмоль/л, растворение уратов во внеклеточной жидкости и тканях не происходит, и сохраняется опасность прогрессирования подагры. После 6-месячной терапии эффективность лечения определяется также уменьшением частоты приступов подагры, рассасыванием подкожных тофусов, сохранностью функции почек и отсутствием прогрессирования уrolитиаза.

10. ЛЕЧЕНИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В связи с тем, что подагра является заболеванием с частой коморбидностью, важно уделять внимание лечению сопутствующей патологии, а также отслеживать приём препаратов, способствующих ГУ.

Необходимо помнить, что все диуретики способствуют повышению уровня МК. По возможности, если больной подагрой принимает диуретики, их необходимо отменить. В случае, если приём диуретиков жизненно необходим, например, при сердечной недостаточности, следует добавлять к терапии аллопуринол и титровать его дозу. Следует избегать назначения препаратов ацетилсалициловой кислоты; при наличии обязательных показаний к назначению антитромботической терапии предпочтение следует отдать клопидогрелю. Лозартан и фенофибрат имеют умеренный урикозурический эффект, что позволяет их применять у резистентных или плохо переносящих аллопуринол или урикозурики больных при наличии гипертензии или МС.

11. МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПОДАГРЕ

Оперативное лечение для удаления тофусов требуется лишь в отдельных случаях (например, при компрессии нервов или других мягких тканей, а также при развитии инфекции). В некоторых случаях хирургам приходится прибегать к удалению подкожных тофусов с косметической целью. При хирургическом удалении тофусов часто развиваются осложнения в виде плохо заживающих свищевых ходов, а также некротические изменения в области наложенных швов.

12. ПРОГНОЗ БОЛЬНОГО С ПОДАГРОЙ

В большинстве случаев исход заболевания благоприятен, особенно при своевременном распознавании и рациональной терапии.

Прогностически неблагоприятные факторы.

1. Возраст начала заболевания < 30 лет.
2. Стойкая гиперурикемия, превышающая 600 мкмоль/л.
3. Стойкая гиперурикозурия, превышающая 1100 мг/сут.
4. Наличие мочекаменной болезни в сочетании с инфекцией мочевыводящих путей.
5. Прогрессирующая нефропатия, особенно в сочетании с сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

Вопросы для самоконтроля

1. Сформулируйте цели лечения подагры.
2. Какие рекомендации по диетотерапии следует дать больному с гиперурикемией?
3. Какие препараты применяются для купирования острого подагрического артрита?
4. В каких клинических случаях показано назначение глюкокортикоидов при остром подагрическом артрите?

5. Каковы основные ошибки при лечении больного с острым подагрическим артритом?
6. Перечислите показания для назначения уратснижающей терапии.
7. В чём заключается профилактика атак острого подагрического артрита на фоне применения или до назначения уратснижающей терапии?
8. Опишите механизмы действия аллопуринола, его побочные эффекты и противопоказания.
9. В каких клинических случаях показано назначение урикозурических препаратов, каков механизм действия этой группы препаратов?
10. Перечислите основные направления лечения уратной нефропатии.
11. Каковы неблагоприятные прогностические факторы течения подагры?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

(в скобках указано количество правильных вариантов ответов)

1. Основным клиническим проявлением подагры является (1):

- а) наличие тофусов
- б) нефропатия
- в) артрит
- г) спондилит

2. В отношении подагры верны следующие утверждения (2):

- а) подагрой страдают преимущественно женщины молодого возраста
- б) основной этиологический фактор развития подагры — отложение в различных тканях кристаллов моноурата натрия
- в) подагра может развиваться и при нормальном содержании МК в крови
- г) подагра наиболее часто является следствием других заболеваний, применения лекарственных препаратов
- д) наиболее часто подагра развивается вследствие избыточного поступления предшественников пуринов с пищей

3. Какие заболевания и состояния сопровождаются гиперурикемией? (4)

- а) псориаз
- б) полицитемия
- в) воспалительные заболевания кишечника
- г) гиперкортицизм
- д) голодание
- е) обезвоживание

4. Выберите правильные утверждения о подагре (2):

- а) в период подагрических приступов возможна лихорадка
- б) концентрация МК у мужчин более высокая, чем у женщин
- в) кристаллы МК могут откладываться только в синовиальной жидкости
- г) на фоне уратснижающей терапии концентрация МК в крови снижается, однако тофусные массы не рассасываются

5. Тофусы представляют собой отложения в тканях кристаллов (1):

- а) оксалатов кальция
- б) пирофосфата кальция
- в) мочевины
- г) моноурата натрия
- д) холестерина

6. Назовите препараты, назначение которых способствует увеличению концентрации МК в крови (3):

- а) нестероидные противовоспалительные препараты
- б) тиазидные диуретики
- в) глюкокортикоиды
- г) фебуксостат
- д) низкие дозы аспирина

7. При поляризационной микроскопии для кристаллов уратов является характерным (2):

- а) игольчатая форма
- б) отсутствие оптических свойств
- в) собираются в конгломераты
- г) двойное лучепреломление

8. Какие заболевания наиболее часто приводят к гиперурикемии (3)?

- а) ХБП

- б) железо-дефицитная анемия
- в) лимфома
- г) цирроз печени
- д) полицитемия

9. Приступ подагрического артрита провоцирует (4):

- а) употребление большого количества жидкости
- б) инфекционные заболевания
- в) эмоциональный стресс
- г) голодание
- д) оперативное вмешательство

10. Типичная клиническая картина острого подагрического артрита складывается из следующих симптомов (3):

- а) боль в суставах механического характера
- б) симметричность поражения суставов
- в) поражение I ПлФС
- г) постепенное нарастание болевого синдрома
- д) отсутствие отёка и гиперемии кожи над суставом
- е) высокая интенсивность болевого синдрома
- ж) внезапность начала суставной атаки
- з) поражение лучезапястных суставов

11. В клиническом анализе крови при остром подагрическом артрите могут наблюдаться (2):

- а) снижение гемоглобина
- б) повышение С-реактивного белка
- в) лейкоцитоз
- г) эозинофилия
- д) повышение ревматоидного фактора

12. О тяжёлом течении подагры свидетельствуют (3):

- а) высокая интенсивность боли в период острой атаки
- б) более 5 тофусов

- в) подагра, резистентная к лечению
- г) единичные тофусы
- д) частые подагрические атаки при наличии тофусов

13. Тофусы наиболее часто наблюдаются (3):

- а) в области коленных суставов
- б) на локтях
- в) в ушных раковинах
- г) на волосистой части головы
- д) в области ПлФС
- е) в области прикрепления сухожилий мышц

14. Тофус — это (1):

- а) кальцинат
- б) отложения солей МК
- в) гранулема

15. В случае изъязвления тофуса следует (1):

- а) удалить тофусные массы до «здоровых» тканей
- б) промыть рану дезинфицирующим раствором
- в) наложить повязку с антибактериальными препаратами

16. Подагра наиболее часто сочетается с (2):

- а) артериальной гипертензией
- б) язвой желудка
- в) хронической обструктивной болезнью лёгких
- г) сахарным диабетом
- д) остеопорозом

17. Наиболее частыми клинико-морфологическими вариантами поражения почек при подагре являются (2):

- а) мембранозная нефропатия
- б) ХТИН

- в) мембрано-пролиферативный гломерулонефрит
- г) мочекаменная болезнь.

18. Для ХТИН характерна (1):

- а) макрогематурия
- б) низкая плотность мочи
- в) протеинурия нефротического уровня
- г) лейкоцитурия

19. Наиболее типичными рентгенологическими изменениями при подагре являются (2):

- а) остеофиты
- б) внутрикостные кистовидные просветления
- в) сужение суставных щелей
- г) кальцификация хряща
- д) костные анкилозы

20. «Золотой» стандарт инструментальной диагностики при подагре — это (1):

- а) рентгенологические исследования
- б) ультразвуковое исследование суставов
- в) поляризационная микроскопия содержимого тофуса или синовиальной жидкости

21. Особенности течения подагры у женщин (3):

- а) более лёгкое течение заболевания, чем у мужчин
- б) чаще наблюдается полиартрит
- в) чаще вовлекаются суставы нижних конечностей
- г) чаще вовлекаются плечевые суставы
- д) не возникают тофусы
- е) чаще наблюдается артрит мелких суставов кистей

22. В норме концентрация МК у мужчин составляет (1):

- а) до 250 мкмоль/л

- б) до 420 мкмоль/л
- в) до 320 мкмоль/л

23. Определение суточной экскреции МК позволяет (1):

- а) выявить пациентов, которым необходимо назначить аллопуринол
- б) выявить часть больных подагрой, у которых повышено образование МК
- в) выявить часть больных, у которых нарушена экскреция МК

24. В отношении пункции сустава для исследования синовиальной жидкости при подозрении на подагру верно (1):

- а) пункцию проводят только при обострении заболевания
- б) эвакуацию жидкости необходимо проводить только из самого болезненного и припухшего сустава
- в) пункцию возможно проводить в межприступный период

25. Для синовиальной жидкости при подагре характерно (1):

- а) выявление кристаллов холестерина
- б) высокий цитоз
- в) выявление кристаллов уратов
- г) выявление ревматоидного фактора
- д) геморрагический характер жидкости

26. К критериям подагры НЕ относятся (2):

- а) полиартикулярный характер начала заболевания
- б) болезненность и припухание I ПлФС
- в) поражение суставов кистей
- г) определение кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости
- д) гиперурикемия

27. Достижение ремиссии при подагре возможно в случае (1):

- а) поддержания нормальной концентрации МК в крови менее 360 мкмоль/л
- б) стабильного приёма аллопуринола в дозе 300 мг/сут
- в) длительного применения НПВП

28. Какие продукты следует исключить из рациона больного подагрой (2)?

- а) молочные продукты
- б) мясные бульоны
- в) жирную рыбу
- г) овощи и сладкие фрукты
- д) печень

29. В отношении бессимптомной гиперурикемии является верным (1):

- а) бессимптомная гиперурикемия не приравнивается к подагре, в связи с чем нет необходимости в её коррекции
- б) бессимптомная гиперурикемия — стадия развития подагры, в связи с чем при её выявлении необходимо назначение уратснижающих препаратов
- в) лечение требуется только при выявлении гиперурикемии и наличии ХБП

30. Для купирования острого подагрического артрита применяются (2):

- а) антибактериальные препараты
- б) колхицин
- в) глюкокортикоиды
- г) сульфасалазин
- д) аллопуринол

31. Факторы, провоцирующие развитие острого подагрического артрита (3):

- а) употребление алкоголя
- б) погрешности в диете
- в) инсоляция
- г) приём диуретиков
- д) физическая нагрузка

32. Для купирования острого подагрического артрита НЕ применяется (2):

- а) канакинумаб
- б) бензбромарон
- в) колхицин
- г) преднизолон
- д) аллопуринол

33. В отношении колхицина верны следующие утверждения (2):

- а) является противовоспалительным препаратом для купирования острого подагрического артрита
- б) является препаратом уратснижающей терапии для длительного применения
- в) можно назначать при ХБП 4-й стадии
- г) часто вызывает диспептические реакции
- д) применяется по 0,5 мг каждые 30 мин до купирования артрита

34. При остром подагрическом артрите показано назначение (3):

- а) аллопуринола
- б) физиотерапии
- в) мазей с НПВП
- г) НПВП внутрь или парентерально

- д) колхицина
- е) диеты

35. Показанием для уратснижающей терапии НЕ является (1):

- а) рецидивирующий артрит
- б) бессимптомная гиперурикемия
- в) наличие тофусов
- г) мочекаменная болезнь

36. К ингибиторам ксантиноксидазы относятся (2):

- а) бензбромарон
- б) фебуксостат
- в) пробенецид
- г) аллопуринол
- д) канакинумаб

37. Уратснижающую терапию следует начинать (1):

- а) сразу после купирования артрита
- б) через 2–3 нед после стихания острого артрита
- в) во время подагрической атаки
- г) только при формировании тофусов

38. В отношении лечения аллопуринолом верны следующие утверждения (2):

- а) является препаратом первой линии для уратснижающей терапии
- б) не требуется коррекция дозы при почечной недостаточности
- в) нормализация уровня МК происходит сразу после назначения аллопуринола
- г) аллопуринол может назначаться только при повышенной экскреции МК с мочой

д) в ходе лечения требуется регулярно контролировать уровень печёночных ферментов и функцию почек

39. В отношении лечения урикозурическими препаратами верно следующее утверждение (1):

- а) урикозурические препараты можно назначать больным ХБП 4–5 стадии
- б) показаны для лечения больных с повышенной экскрецией МК
- в) показаны для назначения пациентам со сниженной экскрецией МК
- г) назначаются при мочекаменной болезни

40. Целевой уровень МК при назначении уратснижающей терапии составляет (1):

- а) < 300 мкмоль/л
- б) < 360 мкмоль/л
- в) < 400 мкмоль/л

41. Для профилактики острой мочекислонной нефропатии больным с лимфопролиферативными заболеваниями назначают (2):

- а) колхицин
- б) аллопуринол
- в) обильное щелочное питье
- г) урикозурические препараты

42. При развитии ХТИН необходимо (1):

- а) отменить уратснижающую терапию
- б) продолжить уратснижающую терапию
- в) назначить глюкокортикоиды
- г) назначить цитостатические препараты

43. При лечении уратного нефролитиаза необходимо (2):

- а) назначать средства, понижающие рН мочи
- б) поддерживать рН мочи в диапазоне 6,5–7,2
- в) назначать средства, повышающие рН мочи
- г) отменить ингибиторы ксантиноксидазы
- д) назначить урикозурические препараты

44. Для лечения уратного уролитиаза применяются (3):

- а) цитратные смеси
- б) препараты кальция
- в) растительные препараты
- г) щелочные минеральные воды
- д) димефосфон

45. Предпочтительным препаратом для лечения артериальной гипертензии у больного с подагрой является (1):

- а) каптоприл
- б) лозартан
- в) эналаприл
- г) амлодипин
- д) гипотиазид

46. К прогностически неблагоприятным факторам при подагре относятся (2):

- а) возраст начала заболевания после 50 лет
- б) стойкая гиперурикемия > 600 мкмоль/л
- в) полиартрит
- г) наличие мочекаменной болезни и инфекции мочевыводящих путей
- д) наличие тофусов

ОТВЕТ

№	Ответ	№	Ответ	№	Ответ	№	Ответ
1	в	13	б, в, д	25	в	37	б
2	б, д	14	б	26	а, в	38	а, д
3	а, б, д, е	15	б	27	а	39	в
4	а, б	16	а, г	28	б, д	40	б
5	г	17	б, г	29	а	41	б, в
6	б, в, д	18	а	30	б, в	42	б
7	а, г	19	б, в	31	а, б, г	43	б, в
8	а, в, д	20	в	32	б, д	44	а, в, г
9	б, в, г, д	21	б, г, е	33	а, г	45	б
10	в, е, ж	22	б	34	г, д, е	46	б, г
11	б, в	23	в	35	б		
12	б, в, д	24	в	36	б, г		

СИТУАЦИОННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

Задача 1

Больной Р., 46 лет, поступил в ревматологическое отделение с жалобами на припухлость и резкую боль в первом пальце правой стопы, припухлость левого локтевого сустава. Заболел остро 2 дня назад после эмоционального стресса. Отмечалось повышение температуры тела до 37,8°C.

Из анамнеза известно, что в течение последних 3 лет эпизодически наблюдаются подъёмы артериального давления до 160/100 мм рт. ст., постоянной гипотензивной терапии не получал. Вредные привычки отрицает.

При осмотре состояние удовлетворительное, конституция гиперстеническая, повышенного питания. Рост 171 см. Вес 90 кг. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 18 в мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 84 в мин. АД 150/105 мм рт. ст. Живот увеличен в объёме за счёт избыточного развития подкожной жировой клетчатки, мягкий, безболезненный. Левая доля печени на 1,5 см выступает из-под рёберной дуги; край печени мягкий, безболезненный. Область почек визуально не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Периферических отёков нет.

Осмотр костно-суставного аппарата: выраженная деформация I ПлФС правой стопы за счёт экссудативных явлений, резкая болезненность при пальпации данного сустава, гиперемия кожи над ним и повышение местной температуры, объём движений в I ПлФС справа резко ограничен. Другие суставы при осмотре не изменены, пальпация их безболезненна, движения в других суставах сохранены в полном объёме. Подкожные и внутрикожные узелки не выявляются.

В клиническом анализе крови: гемоглобин 142 г/л, эритроциты $4,8 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $10,6 \times 10^9/л$, палочкоядерные 5%, сег-

ментоядерные 66%, лимфоциты 20%, моноциты 6%, эозинофилы 3%, тромбоциты $280 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 32 мм/час.

Биохимический анализ крови: глюкоза 4,5 ммоль/л, холестерин 6,8 ммоль/л, креатинин 77 мкмоль/л, мочевины 7,2 ммоль/л, мочевиная кислота 540 мкмоль/л, общий белок 68 г/л, АЛТ 84 ЕД/л, АСТ 67 ЕД/л.

Общий анализ мочи без отклонений от нормы.

Вопросы

1. Сформулируйте предварительный диагноз.
2. Проведение каких дополнительных методов обследования необходимо в данной ситуации и какие результаты ожидаете получить?
3. На основании каких диагностических критериев был поставлен диагноз?
4. Назовите наиболее вероятные, по вашему мнению, факторы, провоцирующие развитие острого артрита.
5. Назовите коморбидные заболевания/состояния.
6. Какова дальнейшая тактика ведения больного?

Задача 2

Больная С., 65 лет, поступила в терапевтическое отделение с жалобами на периодически возникающее головокружение, повышение артериального давления до 180/110 мм рт. ст., боль и припухлость мелких суставов кистей, голеностопных суставов. Считает себя больной в течение последних 20 лет, когда стала отмечать повышение артериального давления до 190/110 мм рт. ст., сопровождающееся головной болью, головокружением и тошнотой. Последние 15 лет принимает гипотензивные препараты, в том числе мочегонные средства (гипотиазид, эпизодически — фуросемид). В последние 4–5 лет беспокоит боль в мелких суставах кистей, коленных и голеностопных суставах: эпизодически наблюдается кратковременная припухлость суставов и покраснение кожи над ними. Самостоятельно принимала НПВП (в

основном, ортофен), не обследовалась. *При осмотре* состояние удовлетворительное, повышенного питания. Рост 164 см. Вес 82 кг. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 18 в мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 84 в мин. АД 185/110 мм рт. ст. Живот несколько увеличен в объёме (за счёт избыточного развития подкожной жировой клетчатки), при пальпации мягкий, безболезненный. Край печени не выступает из-под рёберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание учащено до 10–15 раз в сут, никтурия 3–4 раза за ночь. Пастозность нижней трети голени и стоп.

Осмотр костно-суставного аппарата: деформация 2-, 3- и 4-го проксимальных межфаланговых суставов левой кисти за счёт экссудативных и пролиферативных явлений, болезненность при пальпации данных суставов, гиперемия кожи над ними и повышение местной температуры. Другие суставы при осмотре не изменены, пальпация их безболезненна, движения в суставах сохранены, в полном объёме. Подкожный узелок диаметром около 0,5 см на разгибательной поверхности левого локтевого сустава.

Клинический анализ крови: гемоглобин 120 г/л, эритроциты $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты $9,4 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные 6%, сегментоядерные лейкоциты 72%, лимфоциты 18%, моноциты 3%, эозинофилы 3%, тромбоциты $235 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 29 мм/час.

Биохимический анализ крови: глюкоза 5,2 ммоль/л, холестерин 6,5 ммоль/л, креатинин 214 мкмоль/л, мочевины 25 ммоль/л, МК 490 мкмоль/л, общий белок 60 г/л, АЛТ 32 Ед/л, АСТ 37 Ед/л.

Общий анализ мочи: относительная плотность 1007, белок 0,4 г/л, лейкоциты 4–5 в поле зрения, эритроциты 2–4 в поле зрения, цилиндры отсутствуют.

Рентгенография кистей: сужение суставных щелей проксимальных и дистальных межфаланговых суставов кистей. Эрозии 2-, 3-го проксимального межфалангового сустава правой кисти, 2,4 проксимального межфалангового сустава левой кисти, кистовидные просветления костной ткани округлой формы с чёткими границами в области проксимальных фаланг кистей.

Вопросы

1. Сформулируйте диагноз.
2. Проведение каких дополнительных методов обследования необходимо больной и какие результаты вы ожидаете получить?
3. Каковы механизмы формирования артрита в данном случае?
4. Чем обусловлено поражение почек у больной?
5. Какова тактика дальнейшего ведения больной?

Задача 3

Больной В., 42 года, поступил в ревматологическое отделение с жалобами на ноющие боли в I ПлФС пальцев обеих стоп, правом голеностопном и левом коленном суставах, усиливающиеся к утру (в момент пробуждения) и при движениях, ограничение объёма движений в вышеперечисленных суставах, отёчность голеней и стоп, эпизодическое повышение АД до 160/110 мм рт. ст., ноющие боли в правой поясничной области.

Считает себя больным в течение последних 5 лет, когда впервые появились сильнейшие жгучие, пульсирующие боли в области ПлФС I пальца левой стопы ночью. Боли в суставе сопровождались появлением его припухлости, кожа над ним была красная, горячая, отмечалось повышение температуры тела до 38,2°C. Болевой синдром купировался приёмом больших доз анальгетиков. К врачам больной обращаться не стал. Боли в I ПлФС левой стопы купировались полностью, через несколько дней спустя исчезла и припухлость сустава. Второй приступ болезни последовал примерно через 1 год, с вовлечением в процесс правого голеностопного сустава; отмечался субфебрилитет, недомогание, потеря аппетита, гиперсаливация и жажда. Обратился к врачу, при обследовании выявлены: СОЭ 52 мм/ч, гиперфибриногенемия (6,88 г/л), гиперурикемия (МК в крови 546 мкмоль/л), на рентгенограмме правого голеностопного сустава изменения не обнаружены. Назначен индометацин в дозе 150 мг/сут. В дальнейшем па-

циент отметил увеличение кратности обострений болезни до 3–4 раз в год. В последние 3 года отмечаются эпизоды повышения АД, появились боли в поясничной области, в связи с чем произведено УЗИ почек, которое выявило камень в нижнем полюсе правой почки размером 13 мм. Настоящее ухудшение началось за месяц до госпитализации, когда усилились боли в голеностопных, коленных суставах, суставах стоп, появилась слабость, периодически повышалась температура тела до 37,3°C. Известно, что пациент злоупотребляет алкоголем.

При объективном осмотре (на момент поступления больного в ревматологическое отделение): больной повышенного питания, деформация голеностопных суставов, более выраженная справа, I ПлФС обеих стоп, кожа над суставами не изменена, без локальной гипертермии. Активные и пассивные движения в суставах ограничены из-за болей. На медиальном крае правой стопы обнаружен тофус до 6 мм в диаметре. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 64 в мин. АД 140/90 мм рт. ст. Симптом поколачивания отрицательный.

Вопросы

1. Ваш предварительный диагноз.
2. Какие провоцирующие факторы могли послужить причиной новых приступов артрита?
3. Какие лекарственные препараты необходимо назначить больному: а) для купирования обострения хронического артрита; б) в межприступный период. Обоснуйте свой выбор препаратов.

Задача 4

Больной К., 37 лет, менеджер, обратился с жалобами на интенсивную ноющую боль в области правой стопы, которая возникла накануне ночью. Считает себя больным в течение полугода, когда внезапно появилась резкая боль в правом голеностоп-

ном суставе, сопровождавшаяся повышением температуры тела до 37,5°C. Накануне была стрессовая ситуация. К врачу не обращался. Самостоятельно принимал анальгин, через 4 дня проявления артрита купировались. Повторный приступ острого артрита в том же суставе возник через 6 мес без видимой причины. Обратился к терапевту по месту жительства, диагностирован остеоартрит. Пациент обратился к ревматологу для уточнения диагноза.

Наследственный анамнез: у матери — сахарный диабет 2-го типа, ожирение, АГ.

Объективно: состояние удовлетворительное. Повышенного питания. ИМТ 31,2 кг/м². Кожный покров нормальной окраски. В лёгких хрипов нет, дыхание везикулярное. Границы сердца расширены влево на 1 см. Тоны приглушены, ритм правильный — 68 в мин. АД 150/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Отёков нет.

Осмотр костно-суставного аппарата: умеренная болезненность и припухлость в области тыльной поверхности правой стопы.

Данные обследования: гемоглобин 160 г/л, лейкоциты $5,6 \times 10^9$ /л, СОЭ 20 мм/ч, СРБ 3 мг/л, глюкоза 6,4 ммоль/л, МК 340 мкмоль/л; холестерин 7,1 ммоль/л, ревматоидный фактор 10 МЕ/л.

На рентгенограмме голеностопных суставов и суставов стоп: костной патологии не выявлено, явления припухлости мягких тканей.

Вопросы

1. Поставьте предварительный диагноз.
2. Каков механизм развития заболевания у данного пациента?
3. С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальную диагностику?
4. Предложите тактику обследования.
5. Рекомендуйте вам лечение.

Задача 5

Больной А., 68 лет, поступил в клинику с жалобами на отёки бёдер, голеней, стоп, одышку при минимальной физической нагрузке, кашель с выделением светлой мокроты, слабость, боли в правом локтевом и коленных суставах, мелких суставах кистей и стоп.

Анамнез: с 50 лет страдает гипертонической болезнью с максимальным АД 200/100 мм рт. ст., принимал эналаприл, нормодипин. В возрасте 50 лет были выявлены камни в почках. В возрасте 58 лет перенёс ОНМК в вертебробазиллярном бассейне с практически полным восстановлением двигательных функций. 5 лет назад перенёс инфаркт миокарда, проводилось стентирование 2-х коронарных артерий. 2 года назад после избыточного употребления мясных продуктов и небольшого количества алкоголя были эпизоды озноба, появления мочи бурого цвета. Тогда же стали возникать приступы острого артрита голеностопного, коленного, I ПлФС правой стопы. Диагностирована подагра, непостоянно принимал аллопуринол 100-300 мг/сут. Ухудшение в последние 2 мес: усилилась одышка, стал ощущать перебои в работе сердца, появился кашель, слабость, отёки голеней, стала повышаться температура тела до 37,6°C, в связи с чем принимал парацетамол, диувер 10 мг через день, верошпирон 50 мг в сутки. Месяц назад значительно усилились боли в коленных суставах, суставах кистей и стоп, что ограничивало в них движение. Госпитализирован в терапевтическое отделение.

Состояние при поступлении средней тяжести. Повышенного питания. Рост 174 см, вес 104 кг. Отёки голеней, стоп. В лёгких дыхание везикулярное, влажные мелко-пузырчатые хрипы в нижних отделах с обеих сторон. ЧД 25 в мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 90 в мин, ритм неправильный. АД 125/70 мм рт. ст. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии. Никтурия до трёх раз за ночь.

Осмотр костно-суставного аппарата: экссудативно-пролиферативные изменения в пястно-фаланговых суставах II–V пальцев

кистей, гиперемия кожи над суставами; экссудативно-пролиферативные изменения I, II ПлФС, экссудативные изменения коленных суставов, активные и пассивные движения в суставах значительно ограничены из-за боли, тофусы в области локтевых суставов, проксимальных и дистальных фаланг II, III пальцев обеих кистей.

Данные обследований: гемоглобин 10^5 г/л, лейкоциты $12,5 \times 10^9$ /л, СОЭ 45 мм/ч, СРБ 28 мг/л, глюкоза 4,5 ммоль/л, МК 730 мкмоль/л, холестерин 5,2 ммоль/л, креатинин 188 мкмоль/л.

Вопросы

1. Поставьте предварительный диагноз.
2. Какие варианты поражения почек наблюдаются у больного?
3. Предложите план обследования.
4. Определите тактику дальнейшего ведения пациента.

Ответы к задаче 1

1. Основной диагноз: подагра: острый подагрический артрит (артрит I ПлФС, левого локтевого сустава). Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия 2-й ст. Ожирение I ст.

2. Стандартом диагностики и дифференциальной диагностики подагры является поляризационная микроскопия синовиальной жидкости. У данного пациента возможно выявление в синовиальной жидкости кристаллов уратов, которые при поляризационной микроскопии выглядят как игольчатые кристаллы с эффектом отрицательного двойного лучепреломления.

3. Диагноз подагры установлен на основании следующих критериев: воспаление сустава, достигшее максимума в 1-й день, моноартрит/олигоартрит (I ПлФС, левый локтевой — возможно, что у больного бурсит левого локтевого сустава), гиперемия кожи над поражённым суставом, припухание и боль в I ПлФС, одностороннее поражение I ПлФС, гиперурикемия.

4. Предполагаемый триггерный фактор развития острого артрита: эмоциональный стресс.

5. Коморбидные заболевания/состояния: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ожирение, вероятно, неалкогольный стеатогепатит.

6. Тактика ведения больного: купирование острого подагрического артрита: назначение НПВС, глюкокортикоидов внутрисуставно, соблюдение гипопуриновой диеты, модификация образа жизни. После купирования острого подагрического артрита — назначение уратснижающей терапии (аллопуринол) под контролем уровня МК.

Ответы к задаче 2

1. Основной диагноз: хроническая тофусная подагра. ХТИН. Осложнения: ХБП 4-й ст. (СКФ 20,35 мл/мин/1,73 м² по СКД-ЕРІ). Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия 3-й ст. Ожирение I ст.

2. Для подтверждения диагноза необходимо проведение поляризационной микроскопии содержимого тофуса, синовиальной жидкости. Показано исследование функции почек: анализ мочи по Зимницкому (возможно уменьшение концентрационной функции почек), Нечипоренко, анализ суточной мочи на содержание альбумина.

3. Этиологический фактор. Приём тиазидных диуретиков, петлевого диуретика фуросемида, снижающих почечную экскрецию уратов и тем самым способствующих повышению уровня МК. Отсутствие адекватного лечения артериальной гипертензии поддерживало нарушение пуринового обмена и поражения почек при наличии гиперурикемии.

4. Поражение почек у данной больной может быть обусловлено как отложением кристаллов МК в интерстициальной ткани с развитием интерстициального нефрита, осложнением которого стала ХБН, так и длительно текущей, практически не леченой артериальной гипертензией, способствующей развитию нефроангиосклероза и ХБП.

5. Тактика ведения пациентки: сначала купирование обострения подагрического артрита (предпочтительно назначение глюкокортикоидов, колхицин не показан, НПВС противопоказаны в связи с ХБП 4-й стадии и артериальной гипертензией), затем назначение антигиперурикемической терапии (аллопуринол малые дозы) под контролем уровня креатинина, МК. Лечение артериальной гипертензии без использования диуретиков, особенно петлевых и тиазидных — лозартан, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, лечение гиперхолестеринемии, строгое соблюдение диеты, контроль уровня МК.

Ответы к задаче 3

1. Первичная хроническая тофусная подагра. Мочекаменная болезнь: конкремент правой почки. Артериальная гипертензия 2-й ст.

2. Вероятные провоцирующие факторы в обострении подагрического артрита: употребление алкоголя или большого количества продуктов, содержащих в высоких концентрациях пуриновые основания; нервно-психическое напряжение; физическое переутомление; острое респираторное заболевание; переохлаждение; травмы, ушибы; приём лекарственных препаратов (диуретики).

3. Для купирования обострения хронического подагрического артрита возможно использование НПВП в максимальных терапевтических дозах коротким курсом (после оценки функции почек, печени), при невозможности их назначения — глюкокортикоиды, системно (30–35 мг в сут коротким курсом) или внутрисуставно (предпочтительно). Колхицин противопоказан, т.к. от момента начала приступа прошло более 36 ч. В межприступный период показана уратснижающая терапия: ингибитор ксантиноксидазы — аллопуринол или фебуксостат, урикозурические препараты при пониженной экскреции МК, препараты, способствующие ощелачиванию мочи по согласованию с урологом.

Ответы к задаче 4

1. Первичная подагра. Острый подагрический артрит суставов правой стопы. Артериальная гипертензия 1-й ст. Гипергликемия, впервые установленная. Гиперхолестеринемия. Ожирение I ст.

2. У данного пациента происходит развитие первичной подагры на фоне метаболических нарушений: гипергликемии, ожирения. Кроме того, имеется наследственная предрасположенность к заболеваниям, входящим в метаболический синдром: АГ, СД 2-го типа.

3. Необходимо провести дифференциальный диагноз с реактивным артритом, ревматоидным артритом, остеоартритом, псориатической артропатией, септическим артритом, пирофосфатной и гидроксипатитной артропатией, серонегативным спондилоартритом, травматическим артритом и более редкими причинами моноартрита.

4. В плане обследования: пункция правого голеностопного сустава с исследованием синовиальной жидкости, анализ крови на HLA B27, Иммунологический анализ крови (СРБ, РФ, АЦЦП, АНФ-Нер2), исследование крови на антитела к бактериям кишечной группы, хламидиям, УЗИ стопы, голеностопных суставов.

5. Если с момента приступа прошло не более 36 ч — колхицин по 0,5 мг 1 раз, через 1 ч ещё 0,5 мг, затем через 12 ч 0,5 мг перорально несколько дней до купирования острого артрита, альтернатива — НПВП. После стихания воспаления в суставах — уратснижающая терапия.

Ответы к задаче 5

1. Хроническая тофусная подагра. Уратная нефропатия (ХТИН). Уратный нефролитиаз. ХБП СЗБ (СКФ по СКD-EPI 30,92 мл/мин/1,73 м²). ИБС. Постинфарктный кардиосклероз. Стентирование коронарных артерий в 2011 г. Фибрилляция предсердий? Гипертоническая болезнь 3-й стадии, АГ 3-й ст., риск 4. ХСН IIБ (III ФК). ОНМК в 2008 г. Анемия лёгкой степени. Ожирение I ст.

2. У больного имеется, вероятно, 3 клинико-морфологических варианта поражения почек: уратный нефролитиаз, ХТИН, указание в анамнезе на выделение мочи бурого цвета после погрешности в диете указывает на возможный эпизод острой мочеислой нефропатии.

3. Необходимыми обследованиями являются: полный биохимический анализ крови, включая сывороточное железо, уровень ферритина, анализ крови на простатспецифический антиген, РФ, АЦЦП, кальций общий и ионизированный, фосфор, рентгенография органов грудной клетки для исключения двусторонней пневмонии, ЭхоКГ, ЭКГ, ЭГДС, пункция коленных суставов с последующим микробиологическим анализом синовиальной жидкости, микроскопией в поляризованном свете, анализ мочи по Зимницкому, Нечипоренко, определение суточной протеи-

нурии. УЗИ брюшной полости и почек, рентгенография кистей, стоп, коленных суставов.

4. Рекомендации по лечению: ограничить в рационе соль, белок (до 0,6–0,8 г/кг/сут), животные жиры, продукты, богатые пуринами. В связи с выраженным болевым синдромом в суставах, полиартритом, невозможностью назначения НПВП, предпочтительным противовоспалительным препаратом для купирования болевого синдрома являются глюкокортикоиды (после ЭГДС, исключения язвенного поражения верхних отделов ЖКТ) (преднизолон 15 мг/сут с постепенной отменой в течение 5 сут), как альтернатива — ингибиторы ИЛ-1 (канакинумаб), в дальнейшем — назначение уратснижающей терапии, альфакальцидол 0,5 мкг 1 р/сут, витамин Д 2000 МЕ (аквадетрим 4 капли ежедневно), кальций цитрат/карбонат 500 мг по 1 таб. 2 р/сут, омепразол 20 мг 2 р/сут, лозартан 50 мг/сут, бисопролол 10 мг/сут, антикоагулянтная терапия при наличии ФП, препараты железа при наличии железо-дефицита.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Барскова В.Г. Диагностика подагры (лекция) // Научно-практическая ревматология. 2012. Т. 50, № 4. С. 62-66.

Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Гриценко Ю.П. Диагностика, лечение и профилактика подагры: международные клинические рекомендации 2014 г. // Современная ревматология. 2015. Т. 9, № 3. С. 70-72.

Годзенко А.А. Дифференциальная диагностика моноартрита // Современная ревматология. 2013. Т. 7, № 4. С. 10-17.

Елисеев М.С. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR) // Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53, № 6. С. 581-585.

Елисеев М.С. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52, № 2. С. 141-146.

Елисеев М.С. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям // Научно-практическая ревматология. 2017. Т. 55, № 6. С. 600-609.

Елисеев М.С. Подагра. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. Москва, 2017. С. 372-385.

Елисеева М.Е., Цурко В.В. Подагра у пожилых // Клиническая геронтология. 2011. Т. 17, № 3-4. С. 32-36.

Желябина О.В., Елисеев М.С. Диета при подагре и гиперурикемии // Научно-практическая ревматология. 2017. Т. 55, № 4. С. 436-445.

Закирова В.Б. Метаболический синдром, гиперурикемия и подагра // Практическая медицина. 2010. Т. 5, № 44. С. 27-31.

Ильиных Е.В., Владимиров С.А., Елисеев М.С. Фебуксостат в терапии подагры: от теории к практике // Современная ревматология. 2017. Т. 11, № 4. С. 83-88.

Карнакова М.В., Калягин А.Н. Изменилось ли клиническое течение подагры в последнее время? // Современная ревматология. 2017. Т. 11, № 1. С. 23-27.

Максудова А.Н., Салихов И.Г., Хабиров Р.А., Халфина Т.Н. Подагра. 3-е издание. Москва, 2017.

Маркелова Е.И., Елисеев М.С., Барскова В.Г. Артериальная гипертензия у больных подагрой: основы патогенеза, клиническое значение, диагностика // Современная ревматология. 2012. Т. 6, № 4. С. 23-30.

Михневич Э.А. Подагра: уч.-метод. пособие. Минск, 2014.

Мухин Н.А. Подагра: лики болезни // Современная ревматология. 2007. Т. 1, № 1. С. 5-9.

Мясоедова С.Е. Подагра: современные алгоритмы диагностики и лечения в условиях реальной практики терапевта и ревматолога // Поликлиника. 2017. № 4-2. С. 26-29.

Петров А.В., Прокопенко О.П., Петров А.А., Матвеева Н.И. Ультрасонографические изменения гиалинового хряща: оценка чувствительности и специфичности на ранней стадии подагрического артрита // Научно-практическая ревматология. 2017. Т. 55, № 3. С. 237-240.

Подагра: патогенез, клиника, диагностика: уч.-метод. пособие / под ред. проф. Н.А. Шостак. Москва, РГМУ.

Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва, 2010.

Ревматология: уч. пособие / под ред. Н.А. Шостак. Москва, 2012. С. 87-103.

Секреты ревматологии / под ред. Стерлинга Дж. Уэста / пер. с англ. / под ред. О.М. Лесняк. Москва, 2018.

287.280.0

Наши книги можно приобрести:

Учебным заведениям и библиотекам:
в отделе по работе с вузами
тел.: (495) 744-00-12, e-mail: vuz@urait.ru

Частным лицам:
список магазинов смотрите на сайте urait.ru
в разделе «Частным лицам»

Магазинам и корпоративным клиентам:
в отделе продаж
тел.: (495) 744-00-12, e-mail: sales@urait.ru

Отзывы об издании присылайте в редакцию
e-mail: gred@urait.ru

**Новые издания и дополнительные материалы доступны
на образовательной платформе «Юрайт» urait.ru,
а также в мобильном приложении «Юрайт.Библиотека»**

Учебное издание

ПОДАГРА

Учебное пособие для вузов

Под редакцией *Н. А. Шостак*

Формат 60×90¹/₁₆.
Гарнитура «Charter». Печать цифровая.
Усл. печ. л. 6,44.

ООО «Издательство Юрайт»
111123, г. Москва, ул. Плеханова, д. 4а.
Тел.: (495) 744-00-12. E-mail: izdat@urait.ru, www.urait.ru

Юрайт

ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ
ПЛАТФОРМА



ЭЛЕКТРОННАЯ



БИБЛИОТЕКА

Приложение

Юрайт.Библиотека



Видео
материалы



ТЕСТЫ

для самопроверки



urait.ru



интернет
магазин

ISBN 978-5-534-14934-0



9 785534 149340

Книга в списке рекомендаций к прочтению и покупке сайта <https://meduniver.com/>