

к. м. н. ЕЛИСЕЕВ Максим Сергеевич
ЖЕЛЯБИНА Ольга Владимировна
ЧИКИНА Мария Николаевна



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»



Учебное пособие для врачей



Подagra XXI век

Москва
2019

**Исключительное право публикации книги «ПОДАГРА»
принадлежит группе авторов и Некоммерческому Фонду «Подагра - XXI век».
Выпуск произведения или части его без разрешения издателей
считается противоправным и преследуется по закону.**

Авторы:

Елисеев М.С. — к. м. н., заведующий лаборатории микрокристаллических артритов НИИР им. В. А. Насоновой

Желябина О.В. — сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов НИИР им. В.А. Насоновой

Чикина М.Н. — сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов НИИР им. В. А. Насоновой

Елисеев Максим Сергеевич, Желябина Ольга Владимировна, Чикина Мария Николаевна
Е 51 Подагра. — Методическое пособие для врачей.
М.: Медицинский фонд лечения и профилактики подагры
«Подагра — XXI век», 2018. — 36 с.

Учебное пособие направлено на решение проблемы своевременной диагностики, выбору оптимальной терапии подагры. Представлены определение и общая характеристика болезни, отражены исторические вехи в изучении заболевания, представлены данные о распространённости подагры и гиперурикемии, подробно описаны клинические проявления и инструментальные методы диагностики, современные подходы к лечению заболевания.

Пособие предназначено для терапевтов, ревматологов, врачей общей практики и врачей других специальностей.

УДК 615.4
ББК 54.15

Оглавление

Термины и определения	4
Определение и общая характеристика болезни	5
История развития учения о подагре и подагра в истории.	6
Эпидемиология подагры и гиперурикемии	12
Этиология, факторы риска и патогенез подагры	12
Клиническая характеристика стадий заболевания	14
<i>Асимптоматическая (бессимптомная) гиперурикемия</i>	14
<i>Рецидивирующая подагра</i>	15
<i>Хроническая тофусная подагра</i>	16
Диагностика подагры	18
<i>Таблица.1 Критерии подагры (ACR/EULAR, 2015)</i>	18
<i>Отличительные черты артрита при подагре</i>	22
<i>Исследование синовиальной жидкости</i>	22
<i>Лабораторная диагностика</i>	23
<i>Инструментальная диагностика</i>	23
<i>Алгоритм диагностики подагры</i>	25
Лечение подагры	24
<i>Общие принципы терапии подагры</i>	26
<i>Купирование приступа подагрического артрита</i>	26
<i>Уратснижающая терапия</i>	32
<i>Абсолютные показания для назначения уратснижающей терапии</i>	32
<i>Препараты, влияющие на уровень сывороточной МК</i>	36
<i>Профилактика приступов артрита при инициации уратснижающей терапии</i>	40
Диета	44
Физиопроцедуры	47
<i>Реабилитация</i>	47
Профилактика	47
Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания	47
Рекомендуемая литература	47



Термины и определения

Артрит — воспаление тканей сустава с обязательным вовлечением его синовиальной оболочки (синовит).

Гиперурикемия — повышенный сывороточный уровень мочевой кислоты в крови.

Глюкокортикоиды (ГК) — синтетические стероидные гормоны, обладающие естественной противовоспалительной активностью.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — группа лекарственных средств биологического происхождения, в том числе моноклональные антитела (химерные, гуманизированные, полностью человеческие) и рекомбинантные белки (обычно включают Fc фрагмента IgG человека), полученные с помощью методов генной инженерии, специфически подавляющие иммуновоспалительный процесс и замедляющие прогрессирование деструкции суставов.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — группа синтетических лекарственных средств, обладающих симптоматическим обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектами, связанными в первую очередь с ингибированием активности циклооксигеназы — фермента, регулирующего синтез простагландинов.

Подагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами.

Тофус — очаговое скопление кристаллов мочевой кислоты в тканях в виде узлов.

Уратснижающие препараты — группа лекарственных средств, действие которых направлено на предупреждение образования и растворение имеющих кристаллов моноурата натрия.



«Подагра ... по-прежнему плохо управляемая болезнь из-за ошибок, допущенных в обеспечении точного диагноза и в использовании соответствующей терапии острой и хронической стадий болезни».

Определение и общая характеристика болезни

Наиболее точное определение подагры было дано в 2004 г. академиком Валентиной Александровной Насоновой:

Подагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия (МУН) и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами.

Помимо акцента на главенствующую причину развития заболевания (гиперурикемию) и патогенез (в основе которого — формирование кристаллов МУН и развитие воспаления, ими индуцируемом) следует обратить внимание на указание, что отложение кристаллов и воспаление может затрагивать различные органы и системы (рисунок 1). Действительно, хотя есть тропизм формирования кристаллов МУН именно в суставах, их можно находить при подагре в мягких тканях, под кожей, в почках, поражаться могут костные структуры; при патолого-анатомическом исследовании их находят в стенках крупных сосудов, слизистой и подслизистой оболочке желудка (впервые это было продемонстрировано В.А. Насоновой в 2005 г.), предстательной железе (рисунок 2) и даже в сердечной мышце.

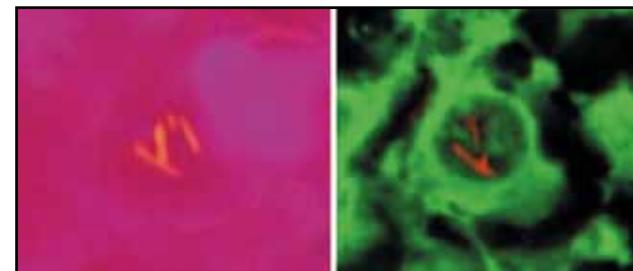


Рисунок 1.

Внутриклеточные отрицательно-двулучепреломляющие кристаллы в интима левой передней нисходящей артерии, как видно при поляризационной микроскопии.

Фотомарк JJ



Рисунок 2.

Положительно и отрицательно двулучепреломляющие кристаллы в просвете предстательной железы.

Фото Park JJ

Как характерно для многих исторически сложившихся медицинских терминов, суть подагрического процесса во многом открывает название заболевания. Термин происходит от

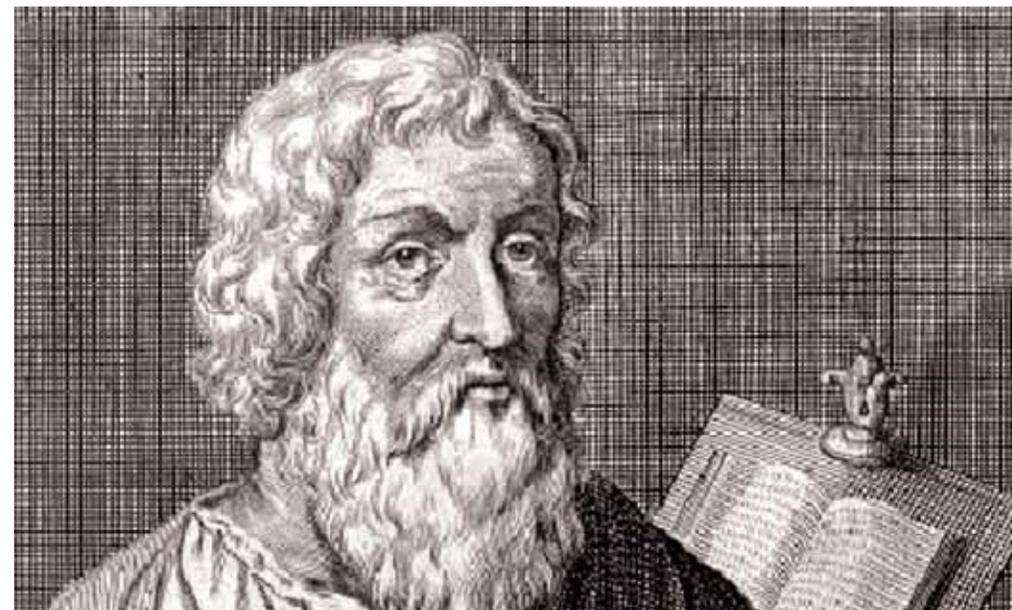
греческого слова podagra, в переводе — «капкан для ног». Как острые зубья капкана моментально впиваются в плоть, так и внезапная сильнейшая боль овладевает несчастным в момент подагрического приступа, чаще всего поражая суставы стопы. Латинское название заболевания — gout произошло от “gutta” (капля) и отражает представление о том, что заболевание является следствием постепенного злобного вливания (по капле). Подагра — единственное тофусное заболевание (именуются тофусами крупные очаговые скопления кристаллов МК в тканях в виде узлов (макроскопический конгломерат, состоящий из кристаллов МУН).

В настоящее время воспаление, связанное с кристаллами МУН признано хроническим (доказано, что вялотекущее воспаление продолжается и в межприступный период, приводя к повреждению окружающих тканей), что предопределяет изменение в последние годы тактики лечения заболевания на более агрессивную.

Тофусы — крупные очаговые скопления кристаллов МК в тканях в виде узлов.

История развития учения о подагре и подагра в истории

История человечества, формирования современных видов начинается очень давно, где-то между 11-ю и 16-ю миллионами лет назад, в эпоху среднего миоцена. Важным событием того времени стало исчезновение у гоминид фермента уриказы. Предположительно, к этому привели три критические мутации в гене уриказы у человека, шимпанзе и горилл, которые привели к потере энзима. В результате промоторная часть гена деградировала и, со временем, для людей и некоторых других высших приматов уриказа была потеряна. Существует гипотеза, что утрата уриказы нашими отдалёнными предками, способствовала стимулированию работы мозга МК, концентрация которой многократно



Портрет Гиппократ. Издание Hippocratis Aphorismi, König, Strasbourg, 1756 г.

выросла. В результате «допинговый» эффект МК мог быть причиной постепенной сапиенизации гоминид. В 1981 г. B.N. Ames с соавт. представили гипотезу, согласно которой именно МК в нормальной для человека концентрации является основным выработавшимся в процессе эволюции в организме приматов естественным антиоксидантом, обеспечивающим защиту от воздействия свободных радикалов, окислительного стресса, онкологической патологии, и как стало известно сейчас, развития нейродегенеративных заболеваний. Расплатой за эти блага стала ГУ (повышенный сывороточный уровень МК) и, как следствие, связанные с ней заболевания, первой в ряду которых — подагра.

Подагра была описана первой из всех ревматических заболеваний. Древнейшие же доказательства осаждения солей МК в суставах были выявлены в останках египетских мумий, давность которых составляет порядка 4 500 лет. Гиерон Сиракузский, страдавший подагрой тиран Сиракуз, благоволивший грекам и ценивший образованность, уже в V веке до нашей эры знал о связи между камнями в мочевом пузыре и болезнью суставов. Чуть позже Гиппократ описал основные клинические признаки заболевания, отметив взаимосвязь между излишествами в пище, винопитием и усилением сезонных приступов болезни, развитие заболевания после полового созревания у мужчин и наступления менопаузы у женщин, а также, предположил влияние наследственности на развитие недуга. Он же успешно использовал при лечении подагры растение безвременник осенний (рисунок 4), произрастающего в древней Колхиде

и используемом в качестве слабительного средства или яда. Искусственно синтезируемые алкалоиды его до сих пор являются одним из основных средств лечения артрита при подагре.



Рисунок 4. Цветок бессмертника (*Colchicum autumnale*)

Подагра, вернее, свинцовая подагра, рассматривается в качестве одной из причин падения Римской империи. Помимо огромных количеств вина, потребляемого римлянами, пользование кухонной утварью из свинца могло наносить непоправимый вред, вызывая свинцовую интоксикацию. Учёные, воссоздав рецепты приготовления вин подсчитали, что концентрация в литре вина свинца была в несколько тысяч раз больше, чем его количество, попадающего в организм современного человека за день и всего одной чайной ложки хватило бы для отравления. В таких концентрациях свинец ингибирует канальцевую секрецию МК и исследование останков скелета римлян поддерживают концепцию пандемии свинцовой подагры среди аристократов Римской империи.

Тем не менее, на протяжении многих веков исследования при подагре ограничивались подробным описанием её клинической картины, а само заболевание было предметом шуток, насмешек благодаря частому развитию у знати из-за порочного потребления вина и обжорства, о чем свидетельствуют множество гравюр, рисунков, шаржей, героями которых были пациенты с подагрой. Потому часто подагру называют ещё и «болезнью изобилия».

Интересно, что подагру вполне обоснованно называют также «болезнью королей», так среди в числе подверженных болезнью были Александр Македонский, его отец Филипп, Марк Випсаний Агриппа, Отто Бисмарк, Генрих IV, Генрих VII, Генрих VIII Тюдоры, Генрих Прусский, Иван III, Иван Грозный, Карл Великий, Карл V, Кромвель, Людовик XIV, представители рода Медичи, рода герцогов Лотарингских, тринадцать поколений потомков султана Османа и многие другие. Виной тому, вероятно, служат генетические факторы, предрасполагающие к развитию болезни.

В 1679 г. Антуан Ван Левенгук идентифицирует кристаллы в тофусах, при просмотре их при помощи созданного им же микроскопа. Тогда же английским врачом Томасом Сиденгамом была максимально точно описана клиника подагры (он сам страдал ею): «Жертва ложится спать и спит в хорошем здравии. Приблизительно в два часа утра он пробужден тяжелой болью в большом пальце ноги;



Рисунок 5. «Comfort in the gout» S.W. Fores 1802 год. Английская гравюра XIX века, изображающая больного подагрой.



Рисунок 6. Томас Сиденхем (Сиденгем, Сиденгам; англ. Thomas Sydenham, годы жизни 10 сентября 1624 — 29 декабря 1689) — знаменитый английский врач, «отец английской медицины», «английский Гиппократ»

реже — в пятке, лодыжке или своде стопы. Эта боль походит на боль при дислокации. ... Тогда это — сильное растяжение или разрыв связок. ... теперь это — постоянная ноющая боль, давление и сжатие. ... Он не может перенести вес постельного белья... Ночь проведена в пытке и бесконечном изменении положения...».

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

В середине XIX в. английским терапевтом А.В. Гарродом было показано, что основной патогенетический фактор, обуславливающий развитие подагры, — повышенный сывороточный уровень МК; а результаты патологоанатомических исследований подтвердили

его мнение, что подагра — единственная болезнь, для которой характерно образование тофусов. Он же впервые отдифференцировал подагру и ревматоидный артрит, сделав первые шаги в направлении создания классификации ревматических болезней.



Рисунок 7. Сэр Арчибальд Эдвард Гаррод (Sir Archibald Edward Garrod, годы жизни 25 ноября 1857 — 28 марта 1936) — английский врач.

В 1882 г. химик Иван Яковлевич Горбачевский синтезировал МК из глицина, а в 1891 г. предложил теорию образования МК в организме, открыв фермент ксантинооксидазу, ключевой в синтезе МК. Это достижение имело огромное значение, поскольку в то время доминировала виталистическая теория, предполагающая наличие в животных организмах нематериальной сверхъестественной силы, управляющей жизненными процессами. Согласно теории, вещества, свойственные живому организму, не могут быть получены искусственным путем вне его пределов. Ученый постулировал главенствующую роль МК в раз-

витии подагры и заболеваний почек, а также, что нарушения при её выведении из организма связаны с изменением метаболизма белков.

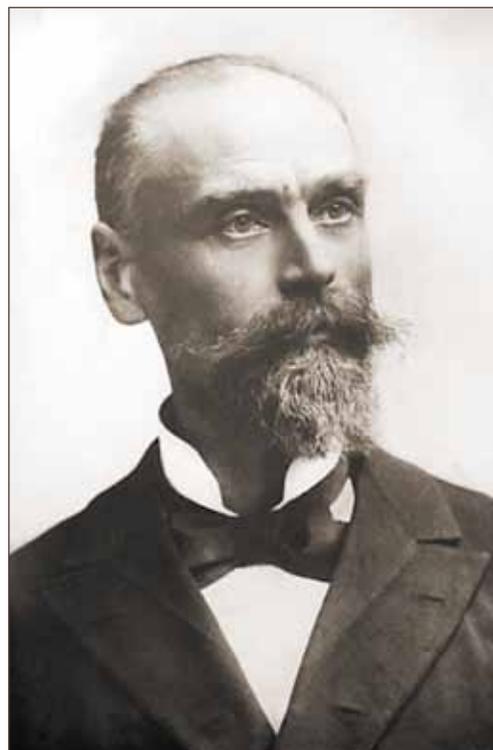


Рисунок 8. Иван (Ян) Яковлевич Горбачевский (укр. Иван Якович Горбачевський; годы жизни: 5 мая 1854 — 24 мая 1942) — украинский химик, биохимик, гигиенист и эпидемиолог.

В начале XX века (1913 г.) Отто Фолини Денис разрабатывает коллометрический метод определения концентрации МК в сыворотке крови, что позволяло контролировать её уровень у больных подагрой. С различными модификациями данный метод, при котором соединяясь с реактивом МК окрашивается в голубой цвет,

и используется и сейчас. Его исследования также явились важным этапом формирования концепции метаболизма белков, без которого синтез МК в организме невозможен.

Прорывом в лечении, полностью изменившим прогноз заболевания, было открытие Р.К. Робинсом с коллегами в 1956 г. аллопуринола в результате поиска противоопухолевых агентов. С 1966 г. препарат используется в качестве основного лекарственного средства для снижения сывороточного уровня МК.

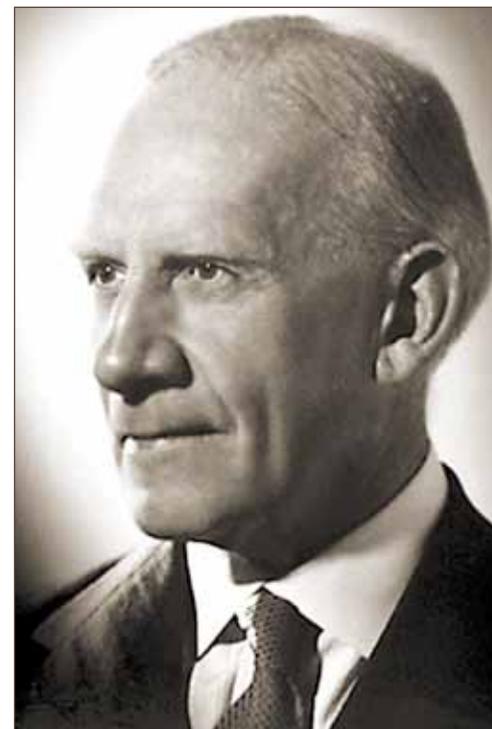


Рисунок 9. Сэр Роберт Робинсон (англ. Robert Robinson; 13 сентября 1886, Рафффорд — 8 февраля 1975, Лондон) — английский химик-органик, лауреат Нобелевской премии по химии (1947).

В 1961 г. Даниель МакКарти и Джо-зеф Холландер, подтвердили главенствующую роль кристаллов уратов в развитии подагрического воспаления, возбудив интерес к вопросу о диагностической ценности выявления кристаллов урата натрия в синовиальной жидкости, внутри макрофагов в результате фагоцитоза. Благодаря их исследованиям выявление кристаллов в синовиальной жидкости или тофусах при исследовании в поляризационном микроскопе признано «золотым стандартом» диагностики подагры.

В 1964 г. студент-медик Майкл Леш и его преподаватель педиатр Уильяма Нихен описали X-сцепленное заболевание у двух братьев с гиперурикемией, подагрой и повреждением ЦНС, а через три года Джей Сегмиллер и Вильям Келли установили, что данное заболевание, проявляющееся низким интеллектом, неврологической симптоматикой, включающей клиническую картину церебрального паралича, задержку умственного развития, хореоатетоз, различные аномалии поведения, в том числе навязчивое агрессивное поведение и самоповреждение, связано с дефицитом фермента гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (ГФРТ), участвующего в метаболизме пурина. Определяемая при этом гиперпродукция МК позволила установить, что фермент вовлечен в нормальное регулирование биосинтеза пурина.

Последние десятилетия ознаменованы ростом интереса к изучению

заболевания, — выявлено уже несколько десятков одногеномных мутаций, результатом которых является высокий риск развития подагры вследствие, прежде всего, нарушения реабсорбции МК в почках. Регистрируются новые уратснижающие и противовоспалительные препараты, в том числе с новыми «точками приложения», разрабатываются и внедряются новые методы диагностики.

Эпидемиология подагры и гиперурикемии

ГУ — повышенное содержание МК в крови, являет собой непереносимое условие развитие подагры и потому частота её выявления в различных популяциях напрямую ассоциируется с распространённостью заболевания. Максимальная величина для нормального уровня МК, взятого за основу при проведении популяционных исследований, составляет 360 мкмоль/л (6 мг/дл) для женщин и 420 мкмоль/л (7 мг/дл) для мужчин. По эпидемиологическим данным частота ГУ в популяции составляет 2-20% (в среднем, у 10-15%). В Российской Федерации гиперурикемия выявляется у 16,8% взрослого населения.

Подагрой болеет, в среднем, каждый пятый пациент с гиперурикемией. Распространенность подагры в США более 8 млн пациентов (т. е. примерно 20% относительно лиц с гиперурикемией) или 3,9% взрослой популяции. Распространённость подагры в других странах колеблется от 0,9% в Италии и Франции, 2,49% в Великобритании до 6,24 % в Тайване.

Распространенность подагры в последние десятилетия неуклонно растет. Например, в Великобритании распространенность подагры с 1997 г. по 2012 г. увеличилась на 63,9% (с 1,4% до 2,49%), а заболеваемость, составившая в 2012 г. 1,77 случаев на 1 000 человеко-лет, на 29,6%.

Среди наиболее значимых факторов, способствующих развитию ГУ, и, соответственно, увеличивающих риск заболевания подагрой: ожирение, повышение АД, приём мочегонных препаратов, растущая продолжительность жизни. Отчасти объясняет растущую заболеваемость подагрой и высокая распространённость метаболического синдрома, компоненты которого тесно связаны с развитием гиперурикемии.

Этиология, факторы риска и патогенез подагры

ГУ является единственным доказанным фактором развития подагры. Повышение сывороточного уровня МК выше 404 мкмоль/л — точка насыщения, при которой возможно образование кристаллов МУН в физиологических условиях (температура 37° С, рН — 7,42). Чем выше сывороточный уровень МК, тем

выше риск развития подагры, хотя зависимость не линейная. При сывороточном уровне МК >600 мкмоль/л 15-летний риск развития подагры превышает 48%. Формирования кристаллов возможно и при более низком уровне показателя (360 мкмоль/л), прежде всего, у женщин.

Основными причинами гиперурикемии являются:

- ☞ генетические факторы, приводящие к повышению реабсорбции и снижению экскреции мочевой кислоты с мочой либо к её гиперпродукции
- ☞ избыточная масса тела и ожирение
- ☞ повышение АД
- ☞ приём алкоголя
- ☞ потребление большого количества животного белка, жирной пищи, алкоголя
- ☞ голодание, недостаточный прием жидкости
- ☞ приём мочегонных препаратов, циклоспорина А, салицилатов
- ☞ заболевания и состояния, характеризующиеся гиперурикемией (псориаз, аллергические заболевания, эклампсия беременных).
- ☞ почечная недостаточность
- ☞ потребление сахаросодержащих (фруктозосодержащих) напитков и продуктов питания.

Гиперурикемия — повышенное содержание МК в крови, является единственным доказанным условием развития подагры.

Кристаллы МУН, формирующиеся в синовиальной жидкости и близлежащих тканях, выступают в качестве триггера острого подагрического артрита, запуская каскад иммунных реакций. Механизмы активации инфламмосомы связывают со способностью кристаллов МУН вызывать нарушение ионного баланса (выход калия и вход кальция), в результате которого синтезируется широкий спектр провоспалительных цитокинов, хемокинов (прежде всего интерлейкина-1 (ИЛ-1), а также ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и др.) Их продукция способствует развитию острой массивной воспалительной реакции, вазодилатации, быстрой миграции к месту воспаления иммунных клеток, преимущественно нейтрофилов. Клинически это проявляется острым приступом артрита. Хронический, вялотекущий воспалительный процесс, связанный с наличием в суставах и окружающих тканях кристаллов МУН, протекает и вне острого приступа артрита.

Клиническая характеристика стадий заболевания

В настоящее время условно, принято выделять 4 стадии развития и прогрессирования подагры (Рисунок 10).

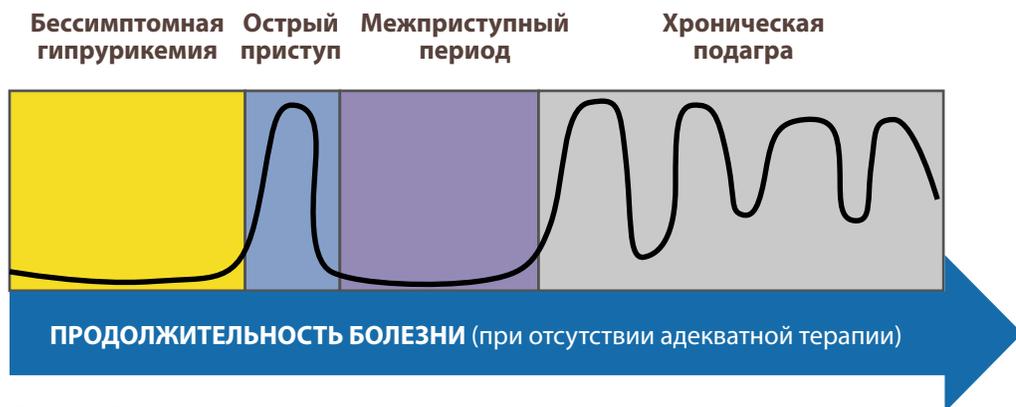


Рисунок 10.

Стадии развития и прогрессирования подагры. Рисунок М.Н. Чикиной

Асимптоматическая (бессимптомная) гиперурикемия

Асимптоматическая ГУ — это выявление сывороточного уровня МК выше 420 мкмоль/л (7 мг/дл) у мужчин и 360 мкмоль/л (6 мг/дл.) у женщин) без каких-либо симптомов подагры как в настоящее время, так и по данным анамнеза.

Консенсус, какой уровень МК сыворотки следует считать ненормальным (соответствующим определению ГУ), пока не достигнут, но большинство исследователей в настоящее время сходятся во мнении, что этот уровень составляет 360 мкмоль/л (6 мг/дл.), независимо от половой принадлежности.

Наличие повышенного уровня МК в крови — не приговор для развития подагры, лишь меньшая часть лиц с ГУ её приобретут (по разным данным, не более 20%-30%), но чем выше уровень МК, тем это риск выше. Например, кумулятивная заболеваемость подагрой при сывороточном уровне МК в пределах 7,0-8,9 мг/дл (420-534 мкмоль/л) составляет только 0,5% в год, если же он выше — >9,0 мг/дл — уже 4,9%.

Если же выявлены отложения кристаллов МУН, то, независимо от сывороточного уровня МК, вероятность развития подагры (впервые возникшего острого приступа артрита) достигает 100%.

Рецидивирующая подагра

Клинически подагра манифестирует почти всегда внезапно, в виде **острого приступа артрита**. Определяющими в этом случае будут клинические проявления.

Чаще поражаются периферические структуры, а нижние конечности чаще верхних. Вовлечение самых периферических структур нижних конечностей, таких как первый плюснефаланговый сустав, соответствует «классической» картине подагры и вероятность их поражения в два раза выше, чем любого другого сустава, особенно в дебюте заболевания. Суставы предплюсны, голеностопные и коленные суставы при первом приступе артрита поражаются реже, чем 1-й плюснефаланговый, но чаще остальных.

Кристалл-индуцированное воспаление может вызывать не только артрит, но и бурсит или тендинит, обусловленный воспалением синовиальной структуры, соответственно суставов, суставных сумок и сухожилий. Количество суставов, которые вовлекаются при первых приступах артрита может варьировать, в большинстве случаев это моноартрит (до 90% случаев), реже — олигоартрит (порядка 10%) и ещё реже — полиартрит (менее 1%).

Клиническим признакам артрита часто предшествует подагрическая «аура», проявляющаяся легкой болью, жжением, зудом, дискомфортом, неприятными ощущениями при движении в суставе. Знание этих продромальных симптомов может способствовать своевременному началу противовоспалительной терапии.

Приступ чаще всего развивается в ночное время или ранние утренние часы. Боль столь сильна, что заставляет пациента проснуться, интенсивность её быстро, в течение нескольких часов становится максимальной; обычно другие классические признаки воспаления в поражённой области (rubor, tumor, calor, function laesa). Отек мягких тканей и эритема кожи могут быть выражены столь сильно, что иногда имитируют целлюлит, флебит, рожистое воспаление.

Общая симптоматика проявляется недомоганием, повышением температуры (до субфебрильных, редко — фебрильных значений), но, в отличие от инфекционных заболеваний, крайне редко сопровождается ознобом. В крови может выявляться умеренный лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов, повышение СОЭ, уровней белков острой фазы (СРБ, сывороточный амилоид А и др.).

Среди основных провоцирующих факторов острого приступа подагрического артрита (хронологически связанных с приступом):

- ☞ Алкоголь.
- ☞ Переедание, особенно при потреблении больших количеств мяса, морепродуктов.

- ☞ Подслащённые напитки.
- ☞ Недавние травмы.
- ☞ Переохлаждение.
- ☞ Голодание, в т.ч. лечебное.
- ☞ Приём некоторых лекарственных препаратов, прежде всего, диуретиков.
- ☞ Оперативное лечение (любое).

Острая атака с быстрым развитием выраженной боли и воспаления, которые достигают максимума в течение 24 часов, особенно сопровождающиеся эритемой, высоко подозрительны в отношении микрокристаллического воспаления, прежде всего подагры, хотя не специфичны для подагры. Если типичный приступ острого артрита затрагивает суставы стоп, особенно 1-й плюснефаланговый, а количество приступов острого артрита превышает один, то вероятность диагноза подагры существенно возрастает. Продолжительность острого приступа артрита при подагре редко превышает двухнедельный срок.

Длительность приступов в основном не превышает нескольких дней, симптомы воспаления постепенно угасают (при проведении противовоспалительной терапии это происходит быстрее), после чего наступает период полного отсутствия каких-либо жалоб и видимых изменений, так называемый **межприступный период**. Длительность межприступных периодов может варьировать от нескольких дней до нескольких месяцев и даже лет, в течение первого года болезни повторный приступ случается у 60%-80% пациентов. Межприступный период — оптимальное время для инициации уратснижающей терапии.

При отсутствии адекватной уратснижающей терапии формирование кристаллов будет продолжаться, приступы артрита рецидивировать. Частота и продолжительность приступов будет увеличиваться, а межприступных периодов сокращаться. Эффективность противовоспалительной терапии снижается, постепенно вовлекаются новые суставы. В таких случаях велика вероятность перехода заболевания в хроническую стадию.

Хроническая тофусная подагра

К какой-то момент у пациента с естественным течением подагры (при отсутствии лечения) или неадекватно леченной подагре один приступ начинает «перетекать» в другой и клинические признаки воспаления полностью не регрессируют (межприступные периоды либо отсутствуют, либо редки и непродолжительны), формируются подкожные тофусы, а также внутрикостные, характеризующиеся структурным повреждением костной ткани и в результа-

те клиническая картина может быть дополнена деформациями, дефигурациями, стойким ограничением подвижности суставов (это — стадия D подагры). В среднем же, тофусы формируются через несколько лет от дебюта подагры, обычно это, по разным данным, 6-10 лет от первого приступа артрита.

Быстрое прогрессирование заболевания и формирование тофусов свойственно наследственным заболеваниям, протекающих с нарушениями обмена МК (некоторые гликогенозы, болезнь Лёша-Нихена), при дебюте подагры в раннем возрасте, приёме диуретиков, у пациентов с сердечно-лёгочной недостаточностью, тяжёлой хронической болезнью почек, у пациентов с трансплантацией органов (посттрансплантационная подагра).

Тофусы могут быть первым клиническим проявлением заболевания (очень редко), в среднем же, они формируются через несколько лет от дебюта подагры, обычно это, по разным данным, 6-10 лет от первого приступа артрита.

Места локализации тофусов различны: чаще — подкожно, внутрисуставно, могут формироваться в области сухожилий, суставных сумок, мягких тканей, в почках приводят к развитию уратного нефролитиаза, в костных структурах видны как симптом «пробойника». Пальпаторно определяемые подкожные тофусы чаще локализованы в местах, подверженных давлению или трению, при формировании в области мелких суставов могут имитировать узелковую форму остеоартроза. В области ушных раковин они обнаруживаются не так часто, как принято считать, всего в 12% случаев, чаще у мужчин. У пациентов, которые принимают ГК формирование подкожных тофусов происходит быстрее.



Рисунок 11. Тофусы в области ушных раковин и локтевых суставов. Фото М.Н. Чикиной



Рисунок 12. Топфусы в области суставов кистей и стоп. Фото М.Н. Чикиной

Диагностика подагры

Казалось бы, в силу яркой клинической картины диагноз подагры не должен представлять сложности, в силу ряда как объективных, так и субъективных причин он выставляется довольно поздно (для конца 1990-х гг. это 7-8 лет, с последние годы — 4-5 лет от дебюта заболевания) и почти в половине случаев (44%) исходный диагноз у пациента с подагрой (при первом обращении к врачу) ошибочен.

Диагноз подагры устанавливают на основании классификационных критериев ACR/EULAR 2015 (Таблица 1). Критерии показали высокую чувствительность (92%) и специфичность (89%).

Для постановки диагноза подагры всем пациентам с наличием хотя бы одного эпизода отёчности, боли или повышенной чувствительности в периферическом суставе или бурсе должны быть использованы критерии ACR/EULAR. При наличии 8 и более баллов должен быть поставлен диагноз подагры.

Таблица.1 Критерии подагры (ACR/EULAR, 2015)

	Категории	Баллы
Шаг 1. Критерий включения (критерии, приведённые ниже применяются только к тем пациентам, у которых есть указанный критерий).	Имеется, по крайней мере, один эпизод отёчности, боли или повышенной чувствительности в периферическом суставе или бурсе.	

Шаг 2. Достаточный критерий (если выявлен, можно классифицировать как подагру без использования нижеизложенных критериев).	Наличие кристаллов моноурата натрия в поражённом суставе или бурсе (например, в синовиальной жидкости) или тофусе.	
Шаг 3. Критерии (должны использоваться, если достаточный критерий не выявлен). Клинические Паттерн вовлечения сустава/бурсы во время типичного когда-либо бывшего симптоматического эпизода†	Голеностопный сустав либо суставы средней части стопы (как составная часть эпизода моно- или олигоартрита без вовлечения первого плюснефалангового сустава). Вовлечение 1-го плюснефалангового сустава (как составная часть эпизода моно- или олигоартрита).	1 2
<i>Особенности симптомов когда-либо бывшего эпизода</i> <ul style="list-style-type: none"> ▶ эритема над поражённым суставом (сообщено пациентом или наблюдаемая врачом); ▶ невозможность терпеть прикосновение и давление на поражённый сустав; ▶ большие трудности при ходьбе или неспособность использовать поражённый сустав; <i>Временная характеристика, когда-либо бывшего эпизода</i> Наличие когда-либо ≥2 признаков, независимо от противовоспалительной терапии: ▶ развитие максимальной боли в течение <24 часов	Одна характеристика Две характеристики Три характеристики	1 2 3
	Один типичный эпизод	1

<p>▶ разрешение симптомов в течение ≤14 дней</p> <p>▶ полная регрессия симптомов (до исходного уровня) между эпизодами</p> <p><i>Клинически обнаруживаемые тофусы</i> Узел с наличием отделяемого или мелообразный, под прозрачной кожей с вышележащей васкуляризацией, локализующийся в типичных местах: суставы, уши, bursa локтевого отростка, подушечки пальцев, сухожилия (например, ахиллы).</p> <p>Лабораторные <i>Сывороточный уровень мочевой кислоты:</i> <i>измерение уриказным методом</i> В идеале должен анализ должен быть выполнен в период, когда пациент не получал уратснижающей терапии и по истечении >4 недель от начала эпизода (то есть во время межприступного периода); если возможно, анализ должен быть пересдан с соблюдением этих условий. Должен быть выбран самый высокий показатель независимо от времени проведения исследования. ‡ <i>Анализ синовиальной жидкости, полученной из когда-либо поражённого сустава или сумки (должен быть проведён обученным специалистом) §</i></p>	Повторяющиеся типичные эпизоды	2
	Представлены	4
	<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
	Кристаллы МУН не выявлены	-2

<p>Методы визуализации ¶ Визуальные признаки депозитов уратов в когда-либо поражённом суставе или бурсе: <i>ультразвуковой признак двойного контура #</i> или <i>демонстрация уратных депозитов при помощи двухэнергетической компьютерной томографии *</i> Визуальные признаки обусловленного подагрой повреждения сустава по данным обычной рентгенографии кистей или стоп: демонстрация по крайней мере 1 эрозии ††</p>	Представлены (любым способом)	4
	Представлены	4

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

‡ — Если сывороточный уровень мочевой кислоты <4 мг/дл (0.24 ммоль/л), следует вычесть 4 балла; если сывороточный уровень мочевой кислоты ≥4 мг/дл — 6 мг/дл (≥0.24 — <0.36 ммоль/л), считать этот пункт как 0 баллов.

§ — Если проведённая обученным специалистом поляризационная микроскопии синовиальной жидкости, полученной из когда-либо поражённого сустава, не выявила кристаллов моноурата натрия), следует вычесть 2 балла. Если синовиальная жидкость не была оценена, считать этот пункт как 0 баллов.

¶ — Если методы недоступны, считать этот пункт как 0 баллов.

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

* — Наличие соответствующих цвету кодировки уратов в области суставов или периартикулярно. Изображения должны быть получены с помощью двухэнергетической компьютерной томографии, данные получены при 80 и 140 kV и проанализированы с использованием подагра-специфичного программного обеспечение с двух-тканевой декомпозицией цветового кодирования уратов. Положительный результат сканирования определяется при наличии цветовой кодировки урата в суставных или околоуставных участках. Ногтевое ложе, микроволны, кожа, движение, увеличение жёсткости излучения и сосудистые артефакты не должны быть интерпретированы как доказательства наличия уратных депозитов методом двухэнергетической компьютерной томографии.

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

Отличительные черты артрита при подагре:

- ▶ Боль в суставе очень интенсивная. Пораженная область над суставом горячая наощупь, гиперемирована; может повышаться температура тела.
- ▶ Могут поражаться любые суставы, чаще стоп. Это моно- или олигоартрит.
- ▶ Максимальная по интенсивности боль развивается в течение нескольких часов (макс. — 24 ч); в течение нескольких дней (макс. — 2 недели) симптомы полностью регрессируют.
- ▶ В межприступный период симптомы болезни полностью отсутствуют.

Исследование синовиальной жидкости

▶ Выявление кристаллов МУН методом поляризационной микроскопии считается «золотым стандартом» диагностики подагры.

▶ Определение кристаллов МУН в синовиальной жидкости при помощи поляризующего микроскопа — «золотой стандарт» диагностики (Рисунок 13). В случае их выявления диагноз можно выставлять безапелляционно, но их отсутствие не отвергает диагноз подагры. Диагностика подагры без поиска кристаллов МУН остаётся неточной. Идентификация кристаллов МУН из невоспаленного сустава позволяет диагностировать подагру в межприступном периоде, хотя вероятность их обнаружения в этом случае несколько меньше.

Синовиальная жидкость может быть получена не только из воспалённого, но и из интактного на данный момент, но ранее поражавшегося сустава (вероятность выявления кристаллов моноурата натрия превышает 70%), а также из ранее не пораженного сустава.

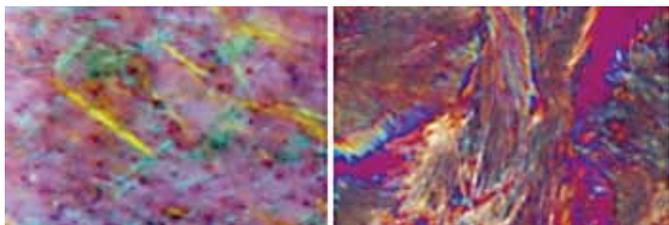


Рисунок 13. Кристаллы МУН в синовиальной жидкости (слева), в содержимом тофуса (справа) в поляризующем микроскопе. Фото Pascual E u Sivera F.

Выявление кристаллов моноуратов натрия методом поляризационной микроскопии позволяет считать метод «золотым стандартом» диагностики подагры.

Лабораторная диагностика

▶ Необходимо у всех пациентов с подозрением на подагру определять сывороточный уровень МК. Однако, несмотря на то что ГУ является наиболее важным фактором риска подагры, сывороточный уровень МК не является фактором исключения или подтверждения подагры: у многих людей с ГУ подагра не развивается, а во время приступа подагрического артрита сывороточный уровень МК может быть нормальным.

Инструментальная диагностика

Ультразвуковое исследование суставов. Наиболее часто типичные признаки подагры при проведении сонографии выявляются при исследовании первого плюснефалангового сустава, коленного сустава. Этот метод может быть использован для ранней диагностики подагры, в том числе, на преклинической стадии заболевания, так как у части пациентов с ГУ типичные ультразвуковые признаки подагры («двойной контур», вид «метели» в синовиальной жидкости, гиперэхогенные гетерогенные повреждения, окруженные анэхогенными краями (тофусы)) могут выявляться раньше, чем болезнь манифестирует острым приступом артрита.

Наиболее часто типичные признаки подагры при проведении сонографии выявляются при исследовании первого плюснефалангового сустава, коленного сустава.

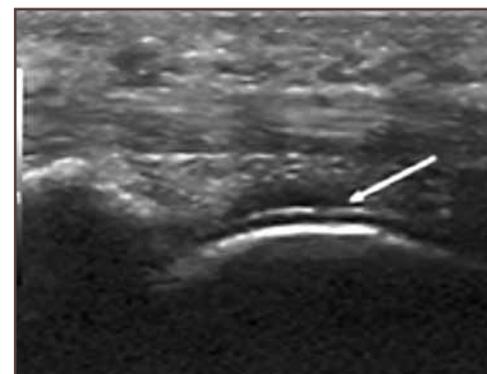


Рисунок 14. Сонография I плюснефалангового сустава («двойной контур») (см. стрелку). Фото М.В. Севериновой.

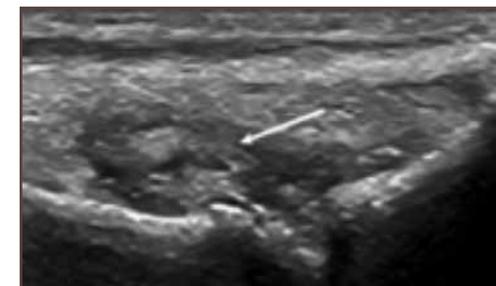


Рисунок 15. Сонография I плюснефалангового сустава. Внутрисуставной тофус (см. стрелку). Фото М.В. Севериновой.

▶ Рентгенологические проявления при подагре впервые описаны G. Huber в 1896 г. Позднее было проведено множество исследований, которые показали, что на ранней стадии болезни не существует каких-либо характерных измене-

ний. Затем на рентгенограммах появляются признаки деструкции костей и хряща, обусловленные отложением кристаллов МУН в субхондральной кости.

Не рекомендуется проведение рентгенологического исследования суставов на ранних этапах болезни. Рентгенологические изменения, как правило, определяются спустя 7-10 лет от дебюта подагры, не всегда выявляются даже у пациентов с хроническим артритом и относятся к поздним проявлениям болезни. Патогномичным для подагры является выявление «симптома пробойника» – краевых костных кистовидных образований правильной формы с четкими, иногда склерозированными контурами. Проведение рентгенологического исследования помогает в проведении дифференциального диагноза и может демонстрировать типичные признаки хронической подагры, но не информативно в ранней диагностике подагры.

Рентгенологические изменения, как правило, определяются спустя 7-10 лет от дебюта подагры, не всегда выявляются даже у пациентов с хроническим артритом и относятся к поздним проявлениям болезни.



Рисунок 16. Рентгенологический феномен «Симптом пробойника». Фото М.Н. Чикиной



Рисунок 17. Компьютерная томография — тофус в позвоночнике. Фото М.С. Елисеева

«Симптом пробойника» — краевые костные кистовидные образования правильной формы с четкими, иногда склерозированными контурами.

▶ Проводить компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию необходимо при подозрении на атипичное расположение тофусов.

Алгоритм диагностики подагры

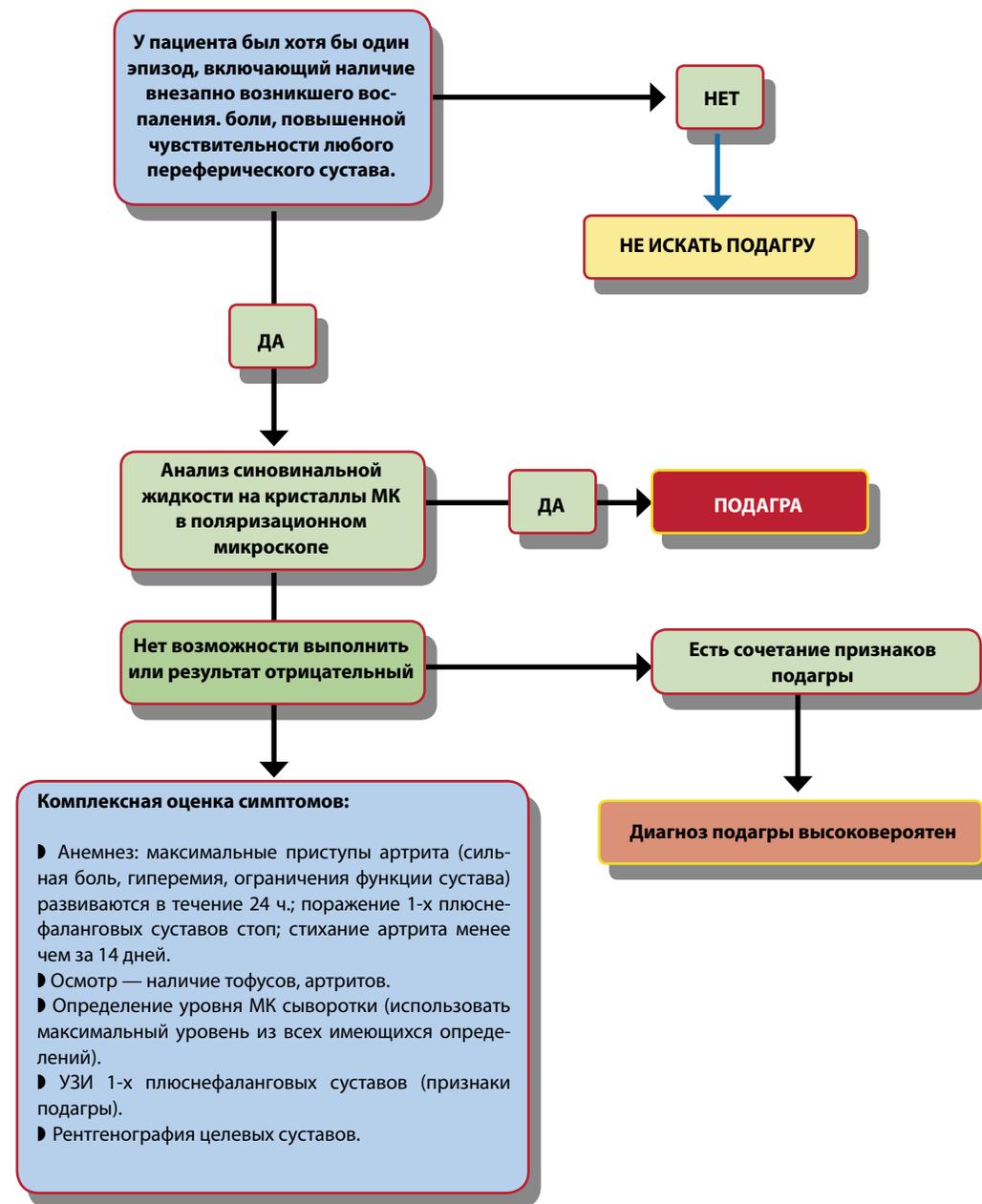


Рисунок 18. Алгоритм диагностики подагры. Рисунок М.Н. Чикиной

Лечение подагры

Экспертным комитетом европейской антиревматической лиги были сформулированы рекомендации по лечению подагры. Лечение и профилактику подагры можно условно разделить на четыре этапа: немедикаментозные методы профилактики и лечения, купирование острого приступа артрита, уратснижающая терапия, профилактика обострений артрита.

Общие принципы терапии подагры

Купирование приступа подагрического артрита

Лечение острого приступа артрита при подагре должно начинаться как можно раньше.

Полностью информированные пациенты должны быть обучены самостоятельному назначению терапии при появлении первых симптомов. Выбор препарата должен быть основан на анализе имеющихся противопоказаний, предшествующего опыта терапии у пациента. Для купирования острого артрита при подагре могут применяться: колхицин, НПВП (внутрь), глюкокортикоиды (ГК) (внутрь, внутримышечно, внутривенно, внутрисуставно), ингибиторы интерлейкина 1.

Наиболее сложным является выбор препарата, осуществляемый исходя из анализа противопоказаний.

Для купирования острого артрита при подагре могут применяться: колхицин, НПВП (внутрь), глюкокортикоиды (ГК) (внутрь, внутримышечно, внутривенно, внутрисуставно), ингибиторы интерлейкина 1.

Для купирования приступа артрита (Рисунок 19, стр. 28) у больных подагрой могут использоваться

✓ НПВП — их следует назначать в максимально допустимой дозе, но коротким курсом. Несколько десятков сравнительных исследований не показали глобального преимущества неселективных и селективных к циклооксигеназе 2 (ЦОГ-2) НПВП друг перед другом при лечении острой боли, однако целесообразно использование средств, противовоспалительный и анальгетический эффект которых наступает максимально быстро и стоек. При выборе конкретного препарата необходимо учитывать, что значительная часть пациентов с подагрой имеет высокий сердечно-сосудистый риск, у многих снижена функция почек.

✓ Из имеющихся зарегистрированных более чем 20 НПВП, наиболее широко следует использовать препараты с максимально быстрым началом действия



РАБОТАЕТ ДО 24 ЧАСОВ

ТЕКСАРЕД
Высокая скорость действия
и стабильный результат 24 часа^{1,2}



- Скоростной результат — максимальная концентрация **через 15 минут**^{1,2}
- **До 24 часов** от боли и воспаления^{1,3}
- Удобство применения — **1 раз в сутки**^{4,5,6}
- **Широкий спектр** показаний^{4,5}
- Инъекционная и таблетированная формы

1. «Теноксикам (тексамен) в лечении острой цервикалгии: результаты открытого сравнительного исследования» Ю.Э. Азимова, Г.Р. Табеева. «Неврология и психиатрия» №4, 2014.
2. SPC Tenoxicam 20 mg lyophilisate for solution for injection, <http://www.mhra.gov.uk> (от 28.06.18)
3. «Эффективное лечение боли: важен системный подход» А.Б.Данилов «Медицинский совет» №17,2017г
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Тексаред лиофилизат для приготовления раствора для инъекции 20 мг №1, РУ ЛС-000295 от 23.06.17
5. «Теноксикам». Каратеев А.Е. «Клиническая фармакология и терапия», 26.5.2017
6. «Эффективность теноксикама у больных с анкилозирующим спондилитом» И.З.Гайдукова, А.В.Апаркина, Э.В.Хондарьян, А.П.Ребров. «Неврология и психиатрия» №2,2018

ООО «Др.Редди'с Лабораторис» 115035, г.Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр.1.

Тел.: +7(495)783-29-01. E-mail: inforus@drreddys.ru.

Реклама. Информация для медицинских работников.

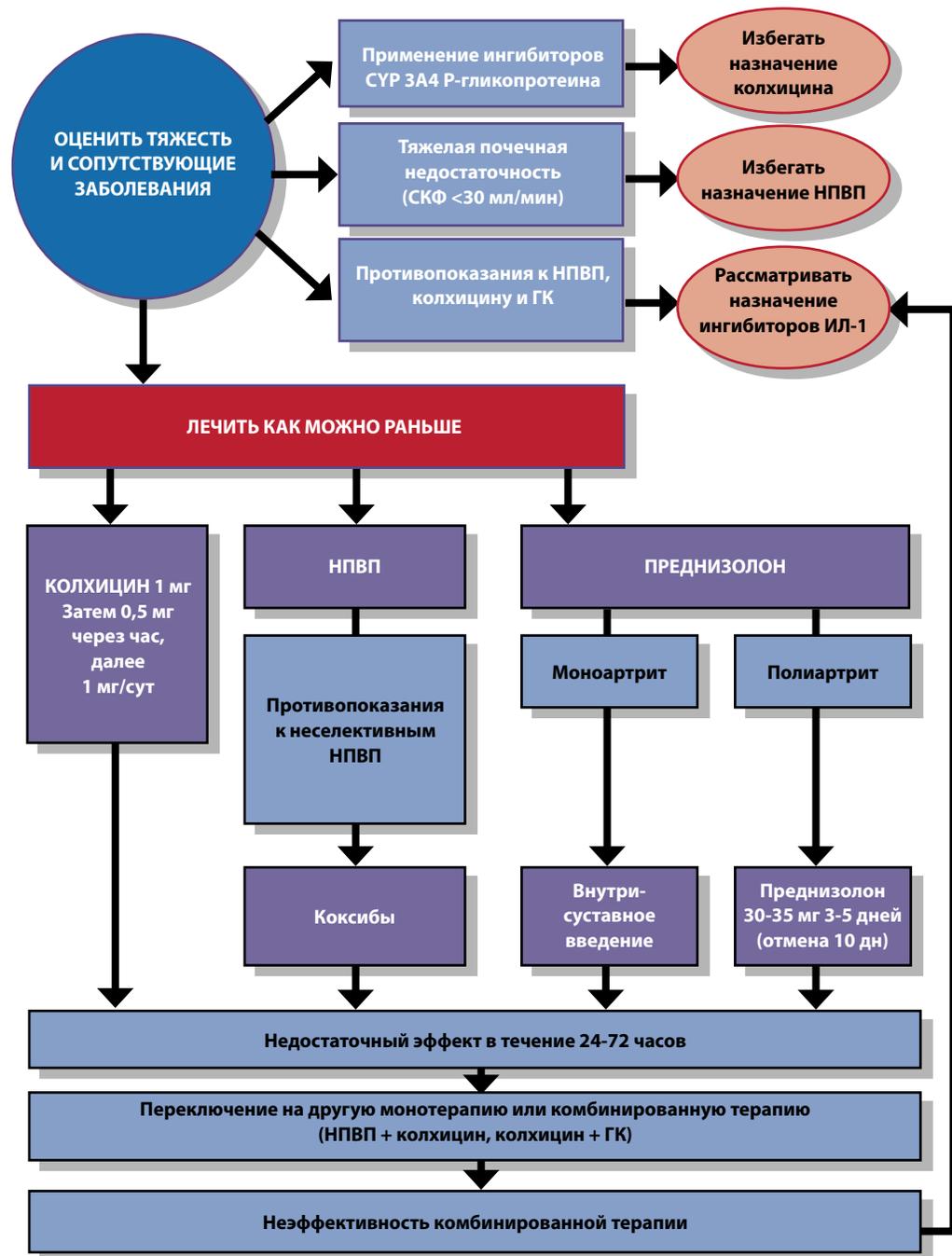


Рисунок 19. Лечение острого артрита. Рисунок М.Н. Чикиной

и пиком концентрации, что может приводить к уменьшению боли уже в первые часы от начала терапии. Так, максимальную доказательную базу, основанную на результатах нескольких РКИ имеет препарат теносикам (Тексаред), что подтверждают данные аналитического обзора Cochrane 2016 г, посвященного применению НПВП при подагре. Препарат быстро и полностью всасывается из ЖКТ в неизменном виде, биодоступность при этом — 100%. Стах достигается быстро, через 2 ч после приема теносикама, что выгодно отличает его от других производных оксикама (прироксикам, мелоксикам). Теносикам не оказывает воздействия на активность липооксигеназ. Кроме того, теносикам подавляет некоторые функции лейкоцитов, включая фагоцитоз, высвобождение гистамина и уменьшает содержание активных радикалов в очаге воспаления. Теносикам (Тексаред) принимают внутрь, после еды (желательно в одно и то же время). При острых приступах подагры — по 40 мг (2 таб.) /сут в течение первых 2 дней, затем переходят на прием препарата по 20 мг (1 таб.)/сут в течение 5 дней. При необходимости длительного приема назначают по 20 мг (1 таб.)/сут.

Возможно парентеральное применение теносикама — инъекции препарата назначают при кратковременном лечении — по 20 мг/сут, при длительном применении — по 10 мг/сут. Назначенную дозу следует применять в один прием.

✓ Существенные преимущества могут иметь препараты, назначаемые в виде растворимых форм. Например, эффективность диклофенака калия (Диалрапид), выпускаемого в виде растворимой формы (саше) не уступает даже инъекционным формам диклофенака ни по скорости наступления анальгетического эффекта, ни по его силе и превосходит по этим критериям таблетированные формы диклофенака. Основным механизмом действия диклофенака калия — считается торможение синтеза простагландинов, которые играют важную роль в патогенезе воспаления, боли и лихорадки. После приема внутрь в виде саше диклофенак калия быстро и полностью всасывается из ЖКТ, связывание с белками плазмы крови (в основном с альбуминами) достигает 99%, биодоступность полная (100%). Проникает быстро проникает в синовиальную жидкость, при этом T1/2 в синовиальной жидкости составляет 3-6 ч, значения остаются высокими на протяжении периода до 12 ч. После приема внутрь терапевтическое действие развивается через 15-30 мин, эффект продолжается в течение 4-6 ч. С целью купирования приступа артрита диклофенак калия (Диалрапид) следует принимать по 50 мг (1 саше) 3 раза в сутки (максимальная суточная доза не должна превышать 150 мг).

Назначение препаратов с медленным достижением пика концентрации для купирования острого приступа артрита следует считать нецелесообразным.

✓ Колхицин, в основе действия которого подавление миграции лейкоцитов в очаге воспаления и фагоцитоза кристаллов МУН, также относится к препаратам выбора, используемых для купирования приступа артрита. Пересмотрена схема терапии колхицином: есть основания считать, что назначение низких доз препарата столь же быстро может приводить к уменьшению боли и воспаления, что и максимальных доз, при этом переносимость низких доз (по 0,5–1 мг 1–2 раза в сутки) намного лучше. Применения колхицина следует избегать при скорости клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин, у больных на гемодиализе, у пациентов с нарушением функции печени.

При длительном приеме препарата (при хроническом артрите, с целью профилактики приступов) обязателен контроль за мышечной силой, уровнем креатининфосфокиназы, клиническим анализом крови, так как существует риск развития апластической анемии и рабдомиолиза, особенно при совместном использовании колхицина с антибактериальными (азитромицин, кларитромицин), липидснижающими препаратами (статины, фибраты), верапамилом и дилтиаземом, циклоспорином, кетоконазолом.

✓ Возможно назначение короткого (!) курса (3-5 дней) средних доз глюкокортикоидов (30–35 мг/сут в пересчете на преднизолон) с относительно быстрой отменой (доза снижается постепенно, с полной отменой через 1,5-2 недели). Более быстрая отмена часто приводит к «синдрому рикошета» и необходимости возобновлять приём препарата в исходной дозе. Преднизолон хотя и эффективен, но не превосходит по анальгетическому действию НПВП при сопоставимой частоте развития нежелательных лекарственных эффектов. В некоторых случаях, особенно при моноартритах крупных суставов, возможно проведение внутрисуставных инъекций ГК. Перед введением препарата сустав рекомендуется промыть физиологическим раствором. Столь же эффективным может быть внутривенное введение метилпреднизолона (250-1000 мг быстро капельно), однако следует помнить, что это может сопровождаться развитием ряда нежелательных эффектов (ишемия миокарда, нарушения ритма сердца, подъем АД, гипергликемия и др.). Лечение ГК у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД желательнее проводить в стационаре.

✓ У пациентов с неэффективностью колхицина, НПВП и ГК (в том числе, в комбинации) ИЛИ абсолютными противопоказаниями к их назначению следует рассмотреть возможность использования для лечения приступа ингибиторов интерлейкина 1 (ИЛ1). Текущая инфекция является противопоказанием к их применению. В Российской Федерации зарегистрирован ингибитор ИЛ1β канакинумаб.

(См. рисунок 19. Лечение острого артрита).

Навстречу мощному эффекту



эффект саше
за 5 минут
как от
инъекции



курс 3 дня
безопаснее



Диалрапид

Калия диклофенак, саше

Анальгетическое, противовоспалительное,
жаропонижающее средство.



ДВОЙНОЕ УСКОРЕНИЕ ПРОТИВ БОЛИ

Диалрапид – это двойная ускоренная сила диклофенака, обеспечивающая эффект, сопоставимый с инъекциями. Препарат выпускается в саше с порошком для приготовления раствора. Упаковка рассчитана на курс 3 дня в максимальной дозировке для купирования любой острой боли.



Уратснижающая терапия

К сожалению, только изменение образа жизни и диета крайне редко позволяют обойтись без медикаментозной коррекции ГУ, и именно адекватное медикаментозное снижение уровня МК в крови — основа успешного лечения подагры.

Уратснижающая терапия должна быть рассмотрена и обсуждена с каждым пациентом с установленным диагнозом подагры после первых проявлений заболевания.

Пациенты с подагрой должны получить полную информацию и быть полностью вовлеченными в процесс принятия решений, касающихся проведения уратснижающей терапии.

Абсолютные показания для назначения уратснижающей терапии:

- ▶ у пациентов молодого возраста (моложе 40 лет) сразу после установления диагноза
- ▶ хронический артрит;
- ▶ наличие подкожных и/или внутрикостных тофусов;
- ▶ уратный нефролитиаз;
- ▶ сывороточный уровень МК >480 мкмоль/л
- ▶ рецидивы приступов артрита (≥2 приступов артрита)

Целью лечения является достижение стойкого сывороточного уровня МК, при котором риск кристаллообразования близок к нулю (<360 мкмоль/л).

Частой ошибкой является необоснованная отмена уратснижающего препарата при обострении артрита. При обострении артрита речь может идти только о недостаточной эффективности применяемой дозы (эффективность оценивается по достигнутому уровню МК сыворотки), и после купирования приступа артрита следует продолжить титрование дозы до достижения целевого уровня МК < 6 мг/дл (360 мкмоль/л) (у всех пациентов). Этот уровень МК следует поддерживать пожизненно. Более низкий целевой сывороточный уровень МК (<5 мг/дл (<300 мкмоль/л) рекомендуется для более быстрого растворения кристаллов у пациентов с тяжелой подагрой (тофусы, хроническая артропатия, частые приступы) вплоть до полного растворения кристаллов и излечения подагры.

Поддерживать целевой уровень МК <360 мкмоль/л у пациента с подагрой следует пожизненно.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аллопуринол-ЭГИС
Регистрационное удостоверение ПНФ 012984/01. **Торговое название:** Аллопуринол-ЭГИС. **Международное непатентованное название:** аллопуринол. **Фармакотерапевтическая группа:** противодагрическое средство — ксантиноксидазный ингибитор.

ПОКАЗАНИЯ. Подавление образования мочевой кислоты и ее солей при подтвержденном накоплении этих соединений (например, подтаранного артрита, кожные тофусы, нефролитиаз) или предположимом клиническом риске их накопления. В основном в клинических состояниях, которые могут сопровождаться накоплением мочевой кислоты и ее солей, относятся: артериальная подагра; мочекаменная болезнь (образование конкрементов из мочевой кислоты), острая мочевая нефропатия, острое заболевание в мезореновальной стадии с высокой скоростью образования ксантиновой соли, когда гиперурикемия ассоциирует спонтанно или после проведения симптоматической терапии, определенные ферментативные нарушения, сопровождающиеся гиперпродукцией солей мочевой кислоты. Лечение мочекаменной болезни, сопровождающейся образованием 2,8-дигидроксидигидрата (2,8-DHA) конкрементов в связи с пониженной активностью аденинфосфорибозилтрансферазы. Профилактика и лечение мочекаменной болезни, сопровождающейся образованием смешанных кальциево-оксалатных конкрементов на фоне гиперурикемии, при неэффективности диетотерапии и повышенного потребления жидкости. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Гиперчувствительность к аллопуринолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (стадия азотемии), острый приступ подагры, детский возраст до 3-х лет, беременность, период грудного вскармливания. Гиперчувствительность к лактозе, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. (в состав препарата входит лактоза моногидрат). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** При нарушении функции печени, гипотиреозе, сахарном диабете, артериальной гипертензии, периферическом полиартрите, однополосном приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или диуретиков, детский возраст, почечной недостаточности, нарушении функции почек. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Побочными в пострегистрационном периоде нежелательные реакции, связанные с терапией аллопуринолом, встречаются редко или очень редко. В общей популяции пациентов в большинстве случаев носит легкий характер. Частота развития нежелательных явлений увеличивается при нарушении функций почек и (или) печени. Нарушения со стороны кожи и слизистых оболочек: частые сыпь, у пациентов, принимающих аллопуринол, наиболее распространены нежелательные реакции системной кожи. На фоне терапии препаратом эти реакции могут развиваться в любое время. Тяжелые реакции могут проявляться зудом, макулопапулезными и мультиформными высыпаниями. При развитии подобных реакций терапию аллопуринолом необходимо немедленно прекратить. Если реакция со стороны кожи носит легкий характер, то после исчезновения этих изменений можно возобновить прием аллопуринола в меньшей дозе (например, 50 мг в сутки). Впоследствии дозу можно постепенно увеличивать.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами: Пациенты, принимающие препарат, не должны управлять транспортными средствами и механизмами до тех пор, пока они не будут уверены в том, что аллопуринол не оказывает неблагоприятного влияния на соответствующие способности. **КОД АТХ: M04AA01.**

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата

Инструкция по медицинскому применению препарата Аллопуринол-ЭГИС
 1. Пасаж, МС, ноябрь 2017
 2. М.С. Емельянов «Новые международные рекомендации по лечению и профилактике подагры: роль и место на рынке в России», Национальное ревматологическое общество, 2014, (5)(2): 147—148.
 * по данным в российских и зарубежных источниках

Организация, принимающая претензии потребителей: 000 «ЭГИС-РУС» 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8
 Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

EGIS
РЕКЛАМА

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Основные уратснижающие препараты: аллопуринол и фебуксостат (зарегистрированы в России).

✓ Первой линией уратснижающей терапии является аллопуринол. Аллопуринол (Аллопуринол –Эгис), ингибитор ксантиноксидазы, представляет собой пирозолопиримидин и аналог гипоксантина, уратснижающий эффект которого осуществляется путем уменьшения окисления гипоксантина до ксантина и ксантина до МК. Это первый лекарственный препарат, официально зарегистрированный для лечения подагры, с 1966 г. и до настоящего времени, благодаря доказанной эффективности, доступности и низкой стоимости, являющийся препаратом первой линии уратснижающей терапии. В Российской Федерации препарат входит в перечень жизненноважных лекарственных препаратов.

В организме аллопуринол трансформируется в оксипуринол, также, как и аллопуринол, хотя и в меньшей степени, ингибирующий ксантиноксидазу. В неизменённом виде выводится менее трети аллопуринола (20% — с калом, 10% — путём почечной экскреции), остальное количество экскретируется через почки в виде оксипуринола. Благодаря длительному периоду полувыведения оксипуринола (приблизительно 15 часов) эффективное ингибирование ксантиноксидазы поддерживается в 24 часов и вся суточная доза препарата может приниматься одновременно.

Аллопуринол уменьшает концентрацию МК как в сыворотке крови, так и в моче. Тем самым он предотвращает отложение кристаллов МК в тканях и способствует их растворению. Стартовая суточная доза аллопуринола не должна превышать 100 мг, а дальнейшее ее наращивание следует проводить постепенно, по 50-100 мг каждые 2-4 недели, до достижения целевого уровня урикемии. Независимо от дозы аллопуринол назначают 1 раз в сутки. Подобная тактика позволяет минимизировать риск осложнений, связанных с приемом препарата, в том числе вероятность обострений артрита, но прежде всего, кожных реакций. Подобные реакции чаще развиваются у женщин, у больных с почечной недостаточностью, в пожилом и старческом возрасте. Так как токсико-аллергические реакции развиваются чаще при высоких стартовых дозах аллопуринола, строго придерживаться схемы титрования дозы препарата необходимо при назначении препарата любому пациенту с подагрой. Препарат не следует назначать при носительстве гена *HLA*B5801*, который чаще встречается у коренных жителей ряда стран Азии, например Кореи, Тайваня и ассоциируется с высоким риском токсико-аллергических реакций (**Аллопуринол–Эгис**).

Максимально допустимая суточная доза аллопуринола — 900 мг (в США — 800 мг). Согласно результатам 24-месячного исследования безопасности и эффективности эскалации дозы аллопуринола при его долгосрочном приеме для достижения

целевой концентрации МК сыворотки, выполненного L. K. Stamp и соавт., большинство больных подагрой с хроническими заболеваниями почек хорошо переносят высокие дозы аллопуринола (выше 300 мг/сут), достигают целевого уровня МК и поддерживают его, в том числе, при незначительном снижении функции почек.

Максимальная суточная доза аллопуринола — 900 мг (в США — 800 мг)

✓ **Фебуксостат (Азурикс)**, рекомендуется назначать при неэффективности или непереносимости аллопуринола.

После перорального приема фебуксостат быстро и почти полностью (84%) абсорбируется. Прием пищи, равно как и одновременный прием антацидов, на скорость всасывания и показатели концентрации вещества в плазме крови не влияет. Фебуксостат на 99% связывается с белками плазмы и обладает низким и умеренным объемом распределения. Фебуксостат тесно связывается с альбумином плазмы и метаболизируется через связь с глюкуронозилтрансферазой и цитохромом P450 (в меньшей степени).

В стандартных дозах (80-120 мг/сут) фебуксостат способен значительно чаще, чем аллопуринол, приводить к нормоурикемии. При применении фебуксостата намного реже, чем при назначении аллопуринола развиваются кожные реакции, они не бывают столь тяжёлыми, препарат может использоваться и при их исходном наличии токсико-аллергической реакции на аллопуринол. Препарат имеет хороший профиль безопасности, вероятность развития нежелательных лекарственных реакций у него не велика и не превышает таковой у других уратснижающих препаратов.

Применение препарата возможно и при умеренной почечной недостаточности, более того, есть данные об успешном применении препарата у пациентов с подагрой и при выраженном снижении функции почек (СКФ <30 мг/дл).

Инициация терапии фебуксостатом начинается с дозы 80 мг/сут с увеличением при необходимости до 120 мг/сут. Вся суточная доза принимается разово. При применении максимальной дозы фебуксостата вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки достигает 90%.

При назначении фебуксостата, как и при назначении аллопуринола, необходимо контролировать уровень трансаминаз, хотя тяжёлые поражения печени для этих препаратов не характерны.

Пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском фебуксостат следует назначать с осторожностью, при неэффективности других уратснижающих препаратов (аллопуринол).

Пациента перед инициацией терапии и во время каждого приема необходимо опрашивать на предмет проявлений сосудистой симптоматики, даже если у пациента в анамнезе нет указаний на сердечно-сосудистые заболевания.

ВАЖНО!

Сывороточный уровень МК (<180 мкмоль/л) не рекомендуется поддерживать длительное время (более года). При сохранении очень низкого уровня МК сыворотки (<180 мкмоль/л) длительное время (2-3 года) увеличивается риск некоторых заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, бокового амиотрофического склероза).

Аллопуринол и фебуксостат противопоказано назначать совместно с азатиоприном и б-меркаптопурином. Азатиоприн метаболизируется с образованием б-меркаптопурина, который инактивируется ферментом ксантиноксидазой. В случаях, когда терапия б-меркаптопурином или азатиоприном сочетается с аллопуринолом или фебуксостатом, пациентам следует назначать только одну четверть от обычной дозы б-меркаптопурина или азатиоприна, поскольку угнетение активности ксантиноксидазы увеличивает продолжительность действия этих соединений.

Подагра — независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (нарушения ритма, артериальная гипертензия, ИБС), хронической болезни почек, сахарного диабета и других заболеваний. Подагра, как доказанный фактор риска артериальной гипертензии в 2018 г. внесен в рекомендации Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов с рекомендациями строго контролировать и поддерживать целевой уровень.

Вопрос о медикаментозном уменьшении уровня МК у пациентов с бессимптомной ГУ (то есть в отсутствии подагры) в последнее время широко обсуждается, учитывая данные результатов последних исследований, свидетельствующих о возможности не только снизить вероятность развития подагры, но и уменьшить прогрессию ХБП, уменьшить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Тем не менее, публикуемые алгоритмы лекарственной терапии ГУ пока носят ознакомительный характер, хотя перспектива более широкого применения ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринола, фебуксостата) очевидна исходя из их потенциальных возможностей.

Препараты, влияющие на уровень сывороточной МК

При назначении лечения следует помнить и о часто необоснованном применении больными, особенно женщинами, диуретиков (как петлевых, так и тиазидных), нередко являющемся основной причиной развития подагры и глобально меняющем течение заболевания. Показано, что риск первого приступа подагрического артрита при приеме диуретиков увеличивается в 2,5 раза. Риск приступа артрита у больных подагрой повышается при приеме тиазидных и тиазодоподобных диуретиков в 3,2 раза, а петлевых — в 3,8 раза. Таким образом, применение диуретиков больными подагрой возможно только при наличии абсолютных показаний. Следует также помнить, что влияние их на уровень МК дозозависимое.



БОЛЬ НЕ СПРЯЧЕШЬ

АЗУРИКС® – НОВОЕ СЛОВО В ЛЕЧЕНИИ ПОДАГРЫ



- Высокая эффективность в отношении достижения целевых уровней урикемии и устойчивая связь между снижением уровня МК* и ликвидацией приступов артрита**
- Большая эффективность фебуксостата по сравнению с аллопуринолом в снижении сывороточного уровня МК при более быстром достижении клинического эффекта**
- Азурикс 80 мг и 120 мг, в упаковке 30 таблеток

*МК-мочевая кислота.
 ** М. И. Шупина, Г. И. Нечаева, Е. Н. Логинова «Современные возможности терапии подагры»; журнал «Лечащий врач» №10, 2017г.
 Регистрационный номер ЛП-004799-130418
 Информация для медицинских и фармацевтических работников.

alium

МНН ФЕБУКСОСТАТ

Pain-04-092019

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

Напротив, применение лозартана (непептидный блокатор рецептора ангиотензина II) и фенофибрата (активатор рецепторов PPAR α) у больных с наличием прямых показаний к их назначению может приводить к умеренному урикозурическому эффекту (не групповому, свойственному только этим лекарственным средствам!). Назначение лозартана и фенофибрата при подагре обоснованно при наличии прямых показаний: для лозартана — артериальной гипертензии; для фенофибрата — дислипидемии IIa, IV, V типов, неэффективности диетотерапии при дислипидемии IIb, III типов. Помимо необходимости контроля за сывороточным уровнем МК, не следует забывать о том, что с приемом фенофибрата

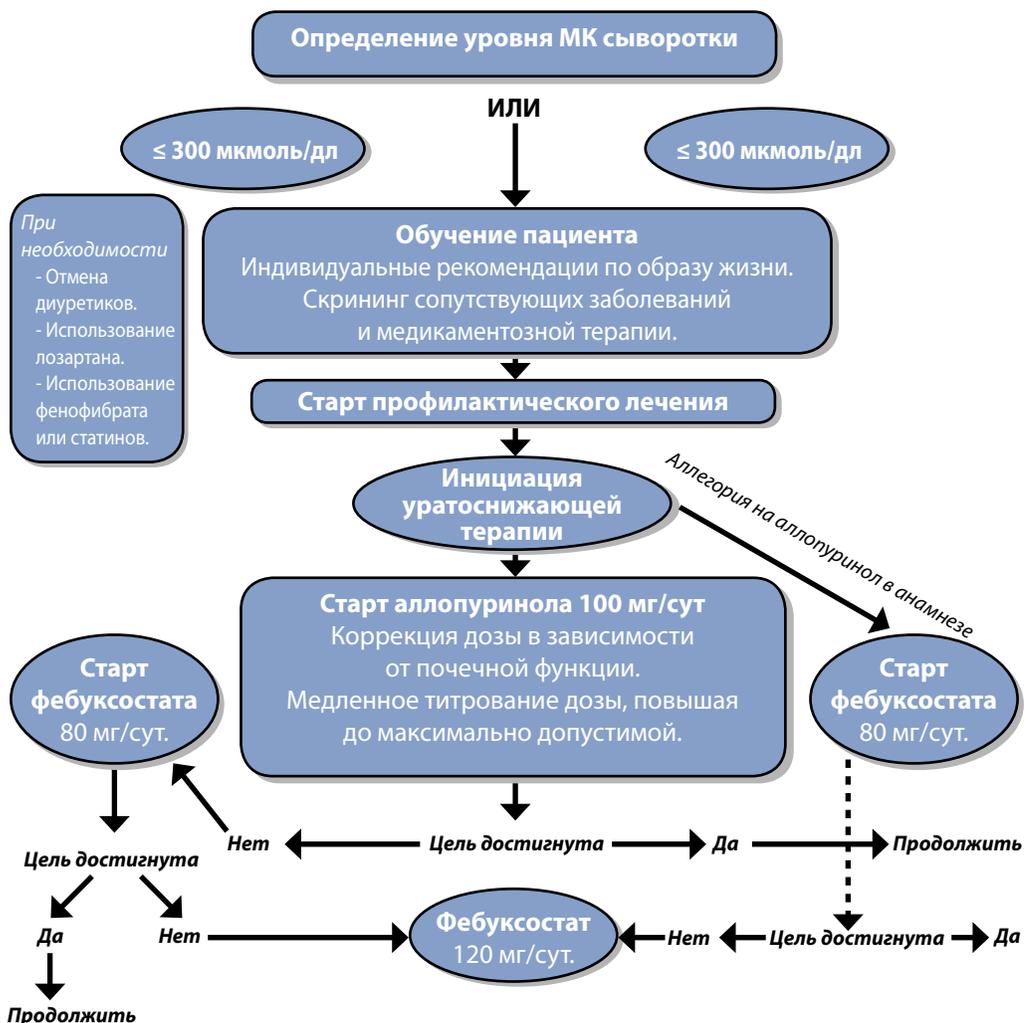


Рисунок 21 М.Н. Чикиной. Назначение уратснижающей терапии

могут быть связаны повышение показателей печеночных трансаминаз, креатинфосфокиназы, развитие редких, но потенциально жизнеугрожающих осложнений — тромбоэмболии, рабдомиолиза, острой почечной недостаточности.

Уратснижающий эффект указанных препаратов уступает таковому у аллопуринола и фебуксостата. Препараты не являются основной терапией подагры, а могут назначаться в дополнение к уратснижающей терапии при наличии показаний.

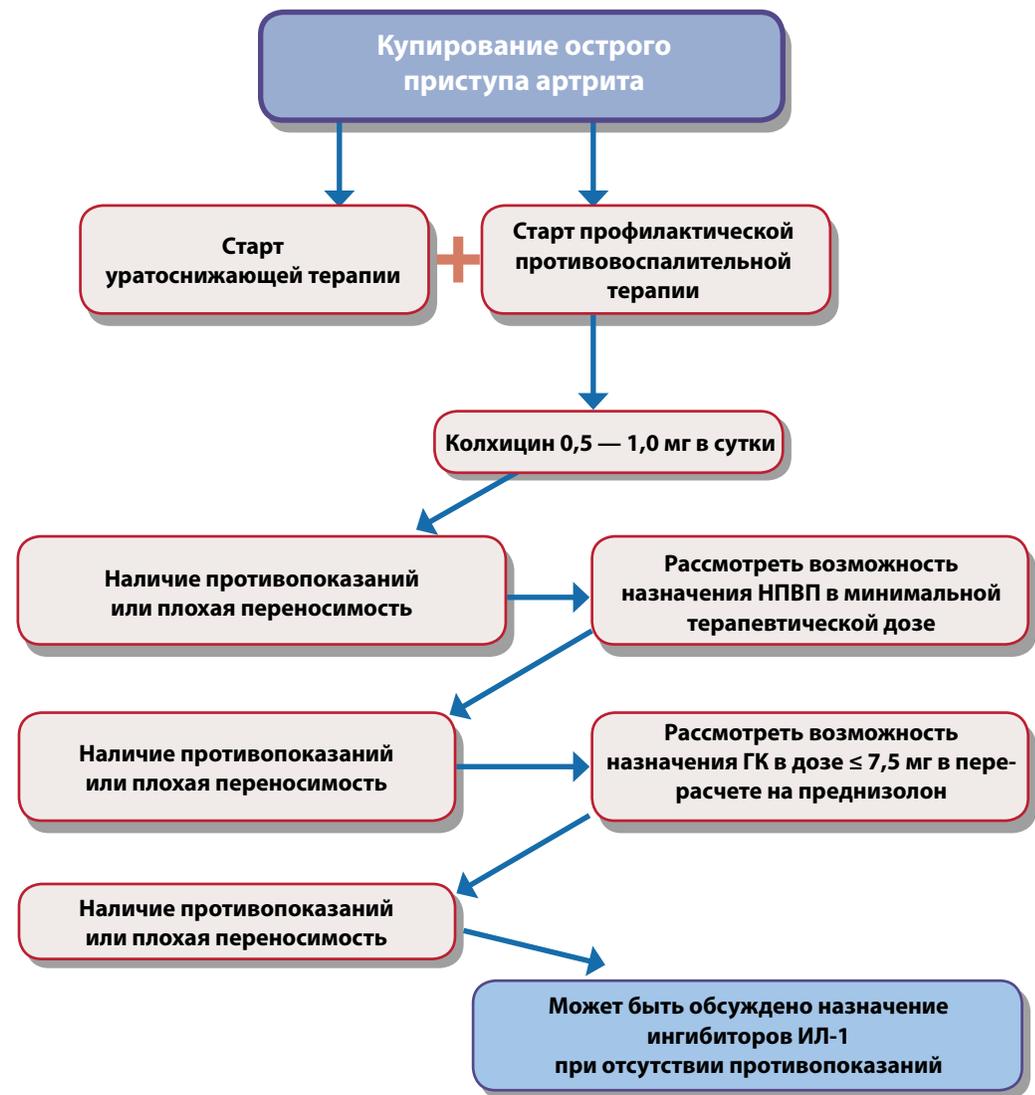


Рисунок 22. Схема профилактики приступов артрита при инициации уратснижающей терапии у больных с подагрой. Рисунок М.Н. Чикиной

Профилактика приступов артрита при инициации уратснижающей терапии

Необходимость профилактики приступов артрита была внесена еще в рекомендации ACR/EULAR 2015 г., однако в нашей стране это практически не выполняется. Необходимость медикаментозной профилактики обусловлена увеличением частоты приступов артрита после назначения любой уратснижающей терапии, что способствует плохой приверженности лечению. Возникновение таких приступов связано с дисперсией кристаллов МУН в начальной фазе их растворения. Данная тактика должна быть объяснена пациенту и обсуждена с ним.

Превентивная (профилактический прием) тактика позволяет не только минимизировать риск обострения артрита, но и уменьшить вероятность самостоятельной отмены больными уратснижающей терапии.

Профилактика приступов подагры рекомендуется на протяжении не менее 6 месяцев от начала уратснижающей терапии.

Профилактика обострения артрита при инициации уратснижающей терапии может проводиться (Рисунок 22):

✓ назначением колхицина по 0,5–1 мг/сут, доза должна быть снижена у пациентов с почечной недостаточностью.

Применения колхицина следует избегать при скорости клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин, у больных на гемодиализе, у пациентов с нарушением функции печени. Совместного назначения колхицина с ингибиторами гликопротеина-Р и/или изофермента СYP3A4 следует избегать. При длительном применении колхицина требуется максимальная осторожность при совместном применении его с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины).

✓ Или назначением НПВП в минимальной эффективной противовоспалительной дозе при отсутствии противопоказаний к их назначению.

✓ Перспективным может быть назначение с профилактической целью НПВП этодолака (**Нобедолака**), применение которого как по данным отдельных исследований, так и по данным мета-анализа, включившего в себя 7 рандомизированных контролируемых исследований, показавших не только хороший противовоспалительный и анальгетический эффект препарата, но и его влияние на снижение уровня МК: применение этодолака в дозе 600-1000 мг/сут в течение 4 недель обеспечивало снижение уровня МК на 1-2 мг/дл, что сопоставимо с низкими дозами уратснижающих препаратов.

Препарат имеет хороший профиль безопасности, выгодно отличающий его от многих других НПВП: относительный риск развития тяжёлых нежелатель-

Нобедолак®



**ЕДИНСТВЕННЫЙ
этодолак в России,
который избавит
не только
от боли!**



- быстрое обезболивание – в течение 30 минут
- обладает урикозурическим действием¹
- безопасен для пациентов с артериальной гипертензией
- не требуется коррекция дозы у пожилых
- хондропротективное действие²

¹ Maccagno A, Di Giorgio E, Romanowicz A. Effectiveness of etodolac [Ladine] compared with naproxen in patients with acute gout. *Curr Med Res Opin.* 1991;12(7):423-9.
² Kaur N, Singh H, Gupta AC. Randomized Controlled Trial of Etodolac versus Combination of Etodolac and Eperisone in Patients of Knee Osteoarthritis. *Pain Res Treat.* 2013;2013:273693

За дополнительной информацией обращаться в компанию Nobel:
119421, г. Москва, ул. Новаторов, д. 7А, корп. 2,
бизнес-центр «Навигатор»
Тел.: +7 (495) 982 36 84 • e-mail: info@nobelpharm.ru

*grls.rosminzdrav.ru
инструкция по применению препарата Нобедолак

ных лекарственных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы и почек у него сопоставим с плацебо.

Рекомендованная суточная доза этодолака составляет 400-1200 мг/сут. Обычно препарат назначается дважды в день: по 400 мг/сут (1 таб) утром и вечером после еды. В случае необходимости доза может быть увеличена до 1200 мг/сут (3 таб). У пациентов с массой тела меньше 60 кг максимальная суточная доза препарата не должна превышать 20 мг/кг. Важно, что у пациентов с почечной недостаточностью, если клиренс креатинина > 30 мл/мин коррекции режима дозирования этодолака (Нобедолака) не требуется.

✓ Многообещающим направлением профилактики приступов может быть назначение диацереина (**Артродарин**).

Препарат обладает ингибирующим действием на выработку и активность ИЛ-1, что приводит к замедлению динамики заболевания, устранению болевых симптомов и улучшению функции сустава. Оригинальный диацереин зарегистрирован в РФ под торговой маркой Артродарин. Диацереин — препарат первой линии для длительного контроля боли и воспаления при остеоартрите (ESCEO 2016).

Диацереин доказано снижает ноцицептивный ответ посредством ингибции синтеза провоспалительных медиаторов (ИЛ-1 β). Отсутствие эффекта в отношении простагландинов обеспечивает безопасность данного лекарственного препарата.

Ряд исследований показал, что добавление диацереина к противовоспалительной терапии при подагре в комбинации с фебуксостатом достоверно сокращает число приступов острой подагры, значительно уменьшает воспалительные процессы и клиническую симптоматику у больных, страдающих трудно поддающейся лечению подагрой.

Эффективная схема лечения препаратом диацереина (Артродарин) — по 50 мг/сут (1 кап), при хорошей переносимости необходимо увеличить дозу до 100мг/сут (2 кап). Лечебное действие проявляется через 3-4 недели с момента начала лечения.

✓ При наличии противопоказаний к применению НПВП и колхицина возможно назначение низких доз ГК (не более 7,5 мг/сут).

✓ Перспективным направлением профилактики приступов может быть назначение диацереина (Артродарин).

Препарат обладает ингибирующим действием на выработку и активность ИЛ-1, что приводит к замедлению динамики заболевания, устранению болевых симптомов и улучшению функции сустава. Оригинальный диацереин зарегистрирован в РФ под торговой маркой Артродарин. **Диацереин — препарат первой линии для длительного контроля боли и воспаления при остеоартрите (ESCEO 2016).**

Диацереин доказано снижает ноцицептивный ответ посредством ингибции синтеза провоспалительных медиаторов (ИЛ-1 β). Отсутствие эффекта в отношении простагландинов обеспечивает безопасность данного лекарственного препарата.

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ДИАЦЕРЕИН



РЕКЛАМА

ПРЕПАРАТ ВЫБОРА В КАТЕГОРИИ SYSADOA ДЛЯ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА ПРИ НАЛИЧИИ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- 1. Патогенетический механизм действия - ингибитор образования основного провоспалительного цитокина Интерлейкин-1 (ИЛ-1)
- 2. Уровень «А» по научной доказательности эффекта¹⁻⁴ - базовый препарат в международном алгоритме лечения ОА (ESCEO 2019)⁵
- 3. Незаменим при наличии сахарного диабета II типа - снижает уровень глюкозы в крови натошак⁶
- 4. Сокращает число и силу приступов при труднолечимой подагре⁷
- 5. Снижает массу тела у пациентов с ожирением⁸

1. PAVELKA K, BRUYERE O, COOPER C, KANIS JA, LEEB BF, MAHEU E, ET AL. DRUGS AGING. 2016;33(2):75-85.

2. PELLETIER JP, YARON M, HARAOUI B, COHEN P, NAHIR MA, CHOQUETTE D, ET AL. ARTHRITIS RHEUM. 2000;43(10):2339-48.

3. LOUTHRENOO W, NILGANUWONG S, AKSARANUGRAHA S, ASAVATANABODEE P, SAENGNIPANTHUKUL S, THE THAI STUDY GROUP.

OSTEOARTHRITIS CARTILAGE. 2007;15(6):605-14

4. ZHENG WJ, TANG FL, LI J, ZHANG FC, LI ZG, SU Y, ET AL. CHIN MED SCI J. 2006;21(2):75-80.

5. VERONESE N. THE UPDATED ESCEO: ASSESSMENT OF THE VARIOUS TREATMENT MODALITIES BY GRADE. OSTEOPOROSIS INT. 2019;30 (SUPPL 1): 71.

6. MALPICA A, MENDEZ K, SANTOS-MORENO P, VILLARREAL L, BUITRAGO-GARCIA D. ANN RHEUM DIS. 2017;76(SUPPL 2):963. ABSTRACT No.: SAT0496.

7. YI-KAI YU ET AL. AMERICAN JOURNAL OF THERAPEUTICS. 2017; 24: e290-297

8. NAM-SEOK JOO ET AL. YONSEI MEDICAL JOURNAL. 2011; 52(2): 242-248

Ряд исследований показал, что добавление диацереина к противовоспалительной терапии при подагре в комбинации с фебуксостатом достоверно сокращает число приступов острой подагры, значительно уменьшает воспалительные процессы и клиническую симптоматику у больных, страдающих трудно поддающейся лечению подагрой.

Эффективная схема лечения препаратом диацереина (Артродарин) — по 50 мг/сут (1 кап), при хорошей переносимости необходимо увеличить дозу до 100мг/сут (2 кап). Лечебное действие проявляется через 3-4 недели с момента начала лечения.

Диета

Ведущим компонентом профилактики и лечения подагры является модификация факторов риска ГУ (ожирения, нарушений углеводного и липидного обменов, артериальной гипертензии) и диетотерапия.

Вплоть до 60-70-х годов XX-го века основным методом снижения концентрации МК, и, следовательно, лечения, была диета, необходимость которой при подагре была описана ещё Гиппократом. И хотя диета не может считаться альтернативой медикаментозному лечению у большинства пациентов, её необходимость утверждается всеми ведущими рекомендациями по лечению подагры.

Доказано, что большего снижения сывороточного уровня МК, в сравнении с низкопуриновой диетой, можно добиться при применении низкокалорийной диеты, а некоторые из ранее табуированных для больных подагрой продуктов питания не повышают сывороточный уровень МК (Таблица 2). Включение в рацион питания растительной пищи приводит к повышению сывороточного уровня МК, но на не продолжительное время.

Изменить вектор питания в благоприятную сторону могут прежде всего молочные продукты, так как белки, входящие в их состав (лактальбумин и казеин), — мощные урикозурики. Так, риск развития подагры у лиц, потребляющих молочные продукты в достаточном количестве, снижен почти в 1,8 раза. При этом набор молочных продуктов может быть различным, но все они должны быть низкокалорийными, иначе урикозурическое действие не реализуется.

Более 100 лет назад W. Osler, спустя всего три десятилетия после открытия А.М. Бутлеровым фруктозы, рекомендовал диету с низким содержанием сахаров в качестве средства для предотвращения подагры. Тем не менее, роль фруктозы в генезе подагры стали обсуждать лишь во второй половине XX века, когда был отмечен колоссальный рост потребления сахаросодержащих продуктов, сопровождавшийся популяционным ростом частоты ожирения, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, болезней почек, ГУ и, собственно, подагры. Предполагали, что индуцированная введением фруктозы ГУ может быть

Увеличивают	Не изменяют	Уменьшают
Ожирение	Овощи, орехи, в т.ч. богатые пурином	Снижение массы тела
Мясо, рыба, морепродукты	Небольшое количество сухого натурального вина	Кофе (независимо от содержания кофеина)
Алкоголь	Черный чай	Молочные продукты (с низким содержанием жира)
Фруктоза (подслащенные сахаром напитки, сладкие фрукты и фруктовые соки)	Молочные продукты (с высоким содержанием жира)	Витамин С
	Яйца	Зеленый чай?
	Бобовые в небольших количествах	Лимон

Таблица 2. Влияние различных факторов на уровень мочевой кислоты. Таблица О.В. Желябиной.

обусловлена развитием лактатацидоза, ингибирующего экскрецию МК, а также не связанной с синтезом пуринов гиперпродукцией МК, которая возникает в результате метаболизма в условиях ацидоза имеющегося пула свободных нуклеотидов и нуклеиновых кислот в печени. Чуть позже было установлено, что помимо распада пуриновых нуклеотидов, фруктоза индуцирует и образование пуринов de novo за счёт увеличения деградации АТФ до АМФ в процессе фосфорилирования. При этом регенерация АМФ до АТФ ограничивается из-за образующегося дефицита неорганического фосфата и АМФ расщепляется далее до конечного продукта – МК. Истощение запасов пуриновых нуклеотидов потенцирует их синтез, повышает тем самым продукцию МК. Кроме того, фруктоза косвенно способствует ГУ за счёт повышения уровня циркулирующего инсулина и развития инсулинорезистентности. Глюкоза на сывороточный уровень МК не влияет.

Потребление богатых фруктозой напитков — мощнейший фактор риска подагры. Всего одна порция подслащённых напитков в день независимо от других факторов увеличивала риск подагры у мужчин в 1,45 раза, две и более порции — в 1,85 раза, диетические же напитки на риск подагры нисколько не влияли. У женщин риск был ещё большим: для одной порции подслащённых напитков риск увеличивался на 74%, для двух и более — в 2,4 раза. Оба исследования показали, что риск подагры увеличивался параллельно потреблению богатых фруктозой фруктов (яблоки, апельсины), причем для этого достаточно было всего одного фрукта в день. У женщин две или более порции апельсинового сока способствовали увеличению риска подагры столь же сильно, как и подслащенные напитки (в 2,4 раза).

Однако влияние цитрусовых на обмен МК не столь однозначно негативно. Например, **по тремлению лимонной воды (два свежесжатых лимона на 2 литра воды) в течение 6-и недель приводило к снижению сывороточного уровня МК у всех пациентов с подагрой и гиперурикемией**, было также отмечено ощелачивание мочи, снижение сывороточного уровня креатинина и увеличение скорости клубочковой фильтрации. Схожие свойства имеет вишня, она оказывает и ангиопротективное действие, что имеет практическое значение, в частности, у больных сахарным диабетом. Уратснижающее действие вишни отчасти связано с антицианами. При потреблении вишни отмечалось снижение сывороточного уровня МК на 14,5% от исходного, отсутствующее у некоторых других исследуемых ягод (клубника, виноград, киви).

Несколько крупных исследований показали и эффективность регулярного потребления кофе. Снижение сывороточного уровня МК было «дозозависимым» (чем больше чашек в день, тем лучше), но не имело связи с содержанием кофеина. Предполагается, что механизмы влияния кофе на уровень урикемии различны: он оказывает аллопуринолоподобное действие, повышает чувствительность тканей к инсулину (при регулярном приеме) и способствует снижению веса.

Алкоголь — наиболее давно известный алиментарный фактор развития и обострения подагры. Эпидемиологические данные не оставляют сомнений в истинности подобного мнения. В патогенезе этанолиндукцированной гиперурикемии участвуют несколько механизмов. Даже при эпизодическом употреблении алкоголя развивается временная гиперлактат-ацидемия, приводящая к снижению почечной экскреции и усиленной реарсорбции уратов путём активации лактат-уратных каналов, и, как следствие, к гиперурикемии. Хроническое же употребление алкоголя стимулирует продукцию пуринов за счет усиления деградации аденозинтрифосфата до аденозинмонофосфата через конверсию ацетата до ацетил-коА, что способствует нарастанию гиперурикемии. Кроме того, в компоненты некоторых крепких алкогольных напитков входит свинец, снижающий экскрецию МК. Наконец, при употреблении алкоголя происходит ингибция образования активного метаболита — оксипуринола, с чем связан низкий эффект аллопуринола у продолжающих употреблять алкоголь больных подагрой и обострения артрита в таких случаях часто связаны именно с хроническим потреблением алкоголя, даже при приёме адекватной дозы аллопуринола. Можно также предположить, что прием алкоголя способствует развитию ожирения, учитывая его большую энергоемкость. Кроме того, лица, злоупотребляющие спиртным, как правило, забывают принять лекарства.

Потребление мяса и морепродуктов увеличивает риск подагры в 1,5 раза. Аналогично алкоголю, ассоциация между уровнем МК и количеством потребляемого мяса и морепродуктов была выявлена в исследовании NHANES-III (the Third National Health and Nutrition Examination Survey).

При строгом соблюдении диеты возможно снизить уровень мочевой кислоты не более, чем на 20%

Физиопроцедуры

При подагре физиотерапевтические процедуры не показаны, так как при охлаждении и нагревании усиливается кристаллообразование, что может способствовать развитию острого артрита. Рекомендуются занятия спортом (фитнес, физкультура, плавание и т.д.).

Реабилитация

Реабилитационные мероприятия при подагре не разработаны и не проводятся.

Профилактика

Медикаментозная профилактика подагры (назначение уратснижающих препаратов) проводится только пациентам, получающим химиотерапию по поводу злокачественных новообразований, прежде всего, пациентам с лимфопролиферативными заболеваниями.

Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Образовательные программы для пациентов с подагрой (семинары, лекции, школы), которые направлены на информирование о болезни, факторах риска, методах лечения, образа жизни и принципах диетотерапии способствуют лучшей приверженности к лекарственной терапии.

Рекомендуемая литература

1. Елисеев М.С. Подагра. Руководство. ГЭОТАР-Медиа, 2019г. -240.
2. Robert Terkeltaub. Gout and Other Crystal Arthropathies. 2012г.
3. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis. 2017 Jan;76(1):29-42.
4. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. Arthritis Care Res. (Hoboken) 64, 1447–1461 (2012)
5. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова.-М.:ГЭОТАР-Медиа, 2017; 253-264
6. Чикина М.Н. Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):760-766.
7. Желябина О.В., Елисеев М.С. Диета при подагре и гиперурикемии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):436-445.

ПОДАГРА

Учебное пособие для врачей

Авторы:

К. м. н. **ЕЛИСЕЕВ Максим Сергеевич**

ЖЕЛЯБИНА Ольга Владимировна

ЧИКИНА Мария Николаевна

Дизайн, верстка — *Евстигнеев Андрей Анатольевич*

Редактор — *Желябина Ольга Владимировна*

Формат — 160 x 210 мм, тираж 3000 экз.,

бумага на блок — офсетная 80 гр/м²

бумага на обложку — 150 гр/м²

Шрифт — «Myriad Pro»

Подписано в печать 10.11. 2019 г.

Отпечатано в типографии _____

Заказ № _____

Медицинский фонд
лечения и профилактики подагры
«Подагра — XXI век»

Москва, 2019 год