

В.А. Насонова, В.Г. Барскова, ГУ

Институт ревматологии (дир. - член-корр.РАМН проф. Е.Л. Насонов) РАМН, Москва

Consilium medi*****, 2002, №8, том 4

На протяжении двух с половиной тысячелетий - со времени описания Гиппократом синдрома острых болей в области большого пальца стопы, который он назвал подагрой (дословно с латыни "капкан на стопе"), - интерес к этой болезни всегда носил волнообразное течение, как правило, связанное с открытием какого-то нового взгляда. В XVII веке - это открытие кристаллической природы тофусов Антоном Левенгуком и блестящее описание клиники острого подагрического приступа, не потерявшее своего значения до сих пор (Sydenham). В XIX веке были установлены связь подагры с гиперурикемией, а артрита с введенными в сустав кристаллами уратов (Frendweiler), эффективность Colchi**** autumnale. В XX веке доказана профилактическая роль колхицина, введен в клиническую практику пробенецид (Talbot и соавт., 1950) и аллопуринол. Но особенно интересны данные по изучению кристаллов, вызывающих подагрический артрит. Показано, что это моонатриевые уратные кристаллы, обнаружение которых имеет абсолютное диагностическое значение. В сущности, к концу XX века подагру стали рассматривать как болезнь накопления уратных кристаллов в структуре сустава, подкожной клетчатке и костях, почках в виде уролитиаза или тубулярной нефропатии.

В этой связи важно подчеркнуть парадокс XX века - у всех больных с подагрой определяется гиперурикемия, но подавляющее большинство людей с гиперурикемией никогда не переносили приступов острого артрита. А это означает, что развитие подагры обусловлено патофизиологическими особенностями, определяющими отложение уратных кристаллов в тканях, сопровождающееся воспалением и последующими дегенеративными изменениями. Таким образом, гиперурикемия - необходимое, но недостаточное предшествующее явление для развития уратной микрокристаллической болезни, а следовательно, гиперурикемия - отличный от подагры клинический синдром.

Тесная связь клинических проявлений подагры с отложением кристаллов мочевой кислоты, в том числе такого яркого проявления, как артрит первого плюснефалангового сустава в начале болезни (собственно подагра), послужило основанием включить подагру в подкласс микрокристаллических артритов в МКБ-10.

В последнее время все большее распространение приобретают критерии SL.Wallace и соавт. (1997 г.), рекомендованные ВОЗ в 2000 г. для широкой клинической практики в

связи с решением ООН и ВОЗ о проведении Международной декады костей и суставов (2000-2010), основная цель которой - раннее распознавание, лечение и предупреждение наиболее распространенных костно-суставных болезней.

Классификационные критерии диагноза подагры (Wallace и соавт., 1997 г.)

A. Наличие характерных мононатриевых уратных кристаллов в синовиальной жидкости.

B. Подтвержденный тофус (химическим анализом или поляризационной микроскопией).

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

- Максимальное воспаление сустава в 1 день.
- Наличие более чем 1 атаки артрита.
- Моноартрит.
- Покраснение суставов.
- Боль и воспаление плюснефалангового сустава (ПФС) 1 пальца.
- Асимметричное воспаление ПФС.
- Одностороннее поражение тарзальных суставов.
- Подозрение на тофусы.
- Гиперурикемия.
- Асимметричное воспаление суставов.
- Субкортикальные кисты без эрозий при рентгенологическом исследовании.
- Отсутствие микроорганизмов в культуре синовиальной жидкости.

Обсуждая представленные критерии диагноза подагры, необходимо обратить внимание, что наиболее достоверное диагностическое значение предоставлено обнаружению характерных кристаллов в синовиальной жидкости. В то время как в Римских критериях диагноза подагры (1961 г.) на первое место выдвигалась гиперурикемия, "передвинутая" по диагностическому значению к концу XX века практически в конец перечисленных клинических, лабораторных, рентгенологических признаков.

Немаловажное значение имеет обнаружение кристаллов мочевой кислоты в синовиальной жидкости и тканях суставов не только во время подагрического артрита, но и после его реализации, что свидетельствует о многонедельном и даже многомесячном депонировании кристаллов вне обострения подагры. Это факт приобретает принципиальное значение еще и потому, что раз начавшаяся нелеченная или плохо леченная подагра продолжает прогрессировать, что подтверждается обнаружением микротофусов при исследовании суставов, почек и других органов методом магнитно-резонансной томографии. Последнее обстоятельство послужило основанием для выделения трех стадий естественного прогрессирующего течения подагры: острый подагрический артрит, межприступная подагра (intercritical gout), хроническая тофусная подагра.

Острый подагрический артрит развивается через несколько лет от начала

бессимптомной гиперурикемии. Клиника такого артрита достаточно яркая - внезапные нарастающие боли, покраснение и припухлость пораженного сустава, обездвиженность. Обращает внимание, что даже нелеченный подагрический артрит в первые атаки исчезает в течение нескольких дней или недель. Примерно у 80% больных во время первой атаки поражен только один сустав, чаще первый плюснефаланговый или коленный. Признаки воспаления сустава сопровождаются поражением околосуставных тканей и даже целлюлитом, с чем связано шелушение кожи после обратного развития воспаления. Крайне редко во время первого приступа подагры поражаются другие суставы: голеностопный сустав или суставы плюсны, лучезапястный или локтевой. Чаще эти локализации характерны для повторных рецидивов или хронической тофусной подагры.

При поражении одного сустава наиболее достоверный диагноз связан с обнаружением кристаллов моносодиевых уратов при поляризационной микроскопии синовиальной жидкости. При отсутствии последнего необходим дифференциальный диагноз с септическим артритом, переломом, другими микрокристаллическими артритами. Развивающийся у 20% больных острый полиартрит чаще наблюдается при вторичной подагре, наблюдающейся у больных с миело- и лимфопролиферативными заболеваниями, после трансплантаций органов и лечения циклоспорином. При первичной же подагре полиартикулярное поражение обычно связано при последующих обострениях при недостаточно настойчивом лечении.

Выделение межприступного течения подагры имеет принципиальное практическое значение, поскольку систематическое лечение в этот период позволит не только предотвратить дальнейшее прогрессирование болезни, но и способствует обратному развитию уже образовавшихся тофусов.

Хроническая тофусная подагра - результат недостаточного лечения подагры, как во время острых эпизодов, так и особенно в межприступный период.

Тофусная подагра характеризуется полиартикулярным поражением, наличием тофусов в области пораженных суставов, ушных раковин, а рентгенологически обнаруживаются солидные уратные отложения, в том числе в костной ткани. Тофусные поражения не болезненные, однако при гистологическом исследовании отмечается хроническое гранулематозное воспаление и редко острое, напоминающее подагрический артрит в одном или нескольких тофусах.

Лечение подагры

Вопросам лечения подагры посвящено множество трудов, начиная с работ Гиппократов. Казалось бы, в лечении подагры - все ясно и понятно. На самом деле, за последнюю четверть века не было создано ни одного нового противоподагрического препарата. Тем не менее далеко не все вопросы терапии решены. До сих пор не существует единых унифицированных терапевтических рекомендаций ни по проведению собственно подагрической терапии, ни по купированию острого приступа. На это есть ряд причин, основными из которых, на наш взгляд, являются следующие:

- Индивидуальные особенности каждого пациента, обусловленные:
 - гетерогенностью собственно заболевания (течение болезни с/без поражения почек, наличие сопутствующей патологии, уровень гиперурикемии и клиренса креатинина, частота артритов и т.д.),
 - образом жизни, питания и послушанием пациента.
-
- Особенность препаратов, применяющихся для лечения подагры: в частности, изменение их фармакодинамики при наличии поражения почек и печени и побочные реакции, частота которых увеличивается при указанных состояниях.
 - Индивидуальное пристрастие доктора к тому или иному препарату.

Демонстрацией последнего факта являются исследования, проведенные в Америке, Канаде, Франции, в которых было показано, что в острую стадию большинство американских и канадских ревматологов назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и, наоборот, 63% ревматологов Франции отдают предпочтение колхицину. Тем не менее при всей индивидуальности терапии, на современном этапе разработаны определенные подходы к методам купирования острого приступа, каждый из которых имеет свое место и показывает эффективность при соблюдении конкретных правил назначения и непременном контроле побочных эффектов. Различия заключаются только в скорости наступления эффекта и переносимости, а общая закономерность - отсутствие влияния на гиперурикемию.

Лечение острого приступа

- НПВП

Ясно, что НПВП являются препаратами выбора в терапии острого приступа подагры. Ибупрофен 800 мг 3-4 раза в день, индометацин или диклофенак в дозах до 200 мг в сутки - обычно применяемые препараты. Для успешного и безопасного применения НПВП необходимо помнить, что помимо ожидаемого влияния на желудочно-кишечный тракт - ЖКТ и печень (что уже требует тщательного контроля в связи с большим процентом жирового гепатоза у больных с подагрой), они могут быть причиной функциональных повреждений почек. По мнению D.Henry, необходимо избегать препаратов с длительным T_{1/2}, так как этот параметр играет важную роль в возникновении данного побочного эффекта, особенно у пациентов с уже нарушенной функцией почек.

Возлагаются определенные надежды на применение селективных ингибиторов ЦОГ-2, хотя терапевтический эффект при лечении интенсивных воспалительных кризисов не был оценен (Y.Boutsen, W.Esselinckx, 1999). Необходимо исследовать возможности их изолированного и сочетанного применения, в частности с колхицином, что может привести к уменьшению как дозы обоих препаратов, так и частоты побочных реакций. Серьезные теоретические предпосылки к их применению существуют.

- Колхицин

Назначене колхицина - один из древнейших методов купирования острого подагрического артрита. Эффект колхицина является столь ярким, что его ранее

считали диагностическим признаком подагры. Необходимо помнить, что лечение колхицином бывает более успешным в случае назначения его в первые сутки и даже часы после развития приступа. Стандартный метод применения колхицина состоит в назначении 0,5 мг препарата каждый час, лечение проводят до наступления эффекта или развития побочных реакций (рвота, диарея, понос), или достижения максимальной дозы (не более 6 мг за 12 ч). Однако в литературе последних лет поднимается вопрос о более осторожном назначении колхицина в стандартных дозах. Ранее распространенный алгоритм лечения колхицином до наступления диареи подвергается критике. Во-первых, при появлении любых первых проявлений влияния на ЖКТ рекомендуется немедленная отмена препарата во избежание более серьезных эффектов (гематологических и нейромышечных). Во-вторых, жизнеугрожающая интоксикация колхицином может отмечаться у пациентов с поражением почек даже при применении режима низких доз. Для того чтобы негативный эффект колхицина не превысил его лечебный эффект, врачу не следует назначать колхицин пациенту, которого он видит впервые и без исследования функции почек (в частности, клиренс креатинина), особенно если перед ним находится пожилой пациент.

- Глюкокортикоиды

Хороший эффект применения глюкокортикоидов (ГК) при остром приступе известен давно, метод считается безопасным и показан при невозможности применения НПВП или колхицина из-за непереносимости препаратов, наличия почечной недостаточности, язвенного поражения ЖКТ. ГК применялись различными способами: наиболее популярно - внутрисуставное введение их, однако частота применения их парентерально также неуклонно увеличивается. D.Werlen и соавт. было показано, что эффект от их введения бывает быстрым и стойким, даже при применении единичных внутримышечных доз (7 мг бетаметазона) или внутривенном введении 125 мг метилпреднизолона. Переносятся препараты хорошо, частота побочных реакций в целом невелика, возможны единичные случаи преходящей гипергликемии. Наряду с изолированным применением ГК был показан значительный терапевтический эффект сочетания ГКС с небольшими дозами колхицина, при этом по сравнению с индометацином побочных эффектов было значительно меньше.

Терапия межприступной подагры по существу направлена на предупреждение прогрессирования болезни. Особое значение придается отношению к болезни и развитию у страдающего человека понимания возможности не только прекращения прогрессирования, но и обратного развития признаков хронизации подагры. В этом отношении большое значение имеют уменьшение массы тела, умеренность в еде, отказ от алкоголя. Пища должна содержать малопуриновые продукты, с достаточным питьевым режимом до 2-3 л жидкости в день, умеренной физической активностью. Таким образом, соблюдение здорового образа жизни - главное направление лечения в межприступные периоды.

Собственно противоподагрическая терапия

При начале собственно противоподагрической терапии важность приобретают несколько аспектов.

Когда начинать терапию? Ответ на этот вопрос отнюдь не однозначный. Однако существует несколько безусловных показаний. Одно из них - наличие тофусов. При выявлении тофусов целесообразно относить к ним не только подкожные узелки, но и тофусы других локализаций. В частности деструктивные изменения суставов, выявляемые при рентгенологическом обследовании суставов в виде симптома "пробойника". Характерные изменения почек - уратная нефропатия, уролитиаз - также рекомендуется относить к тофусному поражению. Необходимо тщательное соответствующее обследование пациента для выявления указанных состояний.

При бестофусной подагре решить вопрос о назначении специфической терапии не всегда просто. Одним из других безусловных показаний является частота острого артрита в год: 3-4 атаки в течение года являются обоснованием для назначения специфической терапии.

Упомянутые показания для начала терапии являются безусловными, но не единственными. По мнению некоторых авторов, и мы придерживаемся такого же мнения, терапия должна быть более активной и ранней. Так, например, стойкая гиперурикемия даже при наличии в анамнезе лишь одного приступа артрита или сокращение светлых промежутков между приступами являются показаниями для начала терапии.

Еще одним доводом, говорящим о рациональности раннего начала терапии, является уже упомянутый нами факт персистенции кристаллов в межприступный период. При этом чем дольше проводится специфическая терапия, тем реже обнаруживаются кристаллы в суставах. Более того, уровень мочевой кислоты в крови прямо коррелирует с обнаружением кристаллов в суставах у больных с подагрой. По мнению же Wuyngaarden и Kelley, сам факт стойкой гиперурикемии уже требует терапевтической коррекции.

Наконец, о целесообразности такого подхода может свидетельствовать следующий факт. У пациентов с соответствующим контролем гиперурикемии и атак артрита в течение 1 года после назначения гипоурикемической терапии, отмечается улучшение почечной функции. Так, средний клиренс креатинина у 87 пациентов, включенных в это исследование, вырос с 94 до 104 мл/мин, причем значительное улучшение клиренса креатинина отмечалось при изначальном его значении менее 80 мл/мин.

Следующим важным вопросом является правильный выбор между аллопуринолом и урикозурическими препаратами. Доводы за аллопуринол:

- Выявление одного камня или более в почках любого типа, так как на 80% они состоят из мочевой кислоты и имеют уратное ядро.
- Гиперэкскреция мочевой кислоты (более 800 мг в сутки - без диеты и более 600 мг - на малопуриновой диете).
- Поражение почек со снижением клиренса креатинина ниже 80 мл/мин (урикозурические агенты неэффективны в этом случае в обычных дозах, а ниже 30

мл/мин - неэффективны в любых дозах).

- Тяжелая тофусная подагра, даже если клиренс креатинина выше 80 мл/мин.
- Подагра, неконтролируемая урикозурическими агентами и колхицином, манифестирующая продленными атаками и/или неконтролируемой гиперурикемией.
- Непереносимость урикозурических препаратов.
- Выявление признаков подагрической нефропатии.

Необходимо придерживаться следующих основных принципов при терапии аллопуринолом:

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

- Следует помнить, что во время приступа артрита уровень мочевой кислоты обычно ниже, чем в межприступном периоде, поэтому требуются повторные исследования ее уровня уже после реализации артрита.

- Для профилактики острых приступов артрита, изредка возникающих в начале приема препарата, и возникновения аллергических и тяжелых побочных реакций рекомендуется начинать терапию с небольшой дозы (чаще 100 мг в сутки и до 300 мг). Отражением правильного подбора дозы препарата является скорость снижения уровня гиперурикемии - не более 0,6-0,8 мг% или 0,1-0,6 мг/дл, или 10% от исходных цифр в течение 1 мес терапии. По мнению многих авторов, в данном случае правильным является следующий подход: "чем медленнее, тем лучше".

- Общепринято адаптировать дозу по клиренсу креатинина: NB! При уровне ниже 30 мл/мин целесообразно снижение дозы аллопуринола до 50-100 мг в день из-за замедления периода полувыведения и увеличения частоты побочных реакций.

- Для профилактики острого приступа в начале приема аллопуринола возможно применение низких доз колхицина или НПВП.

- При отмене аллопуринола уровень мочевой кислоты нарастает быстро (3-4 дня).

Урикозурические препараты усиливают выведение уратов почками в основном за счет ингибирования канальцевой реабсорбции. Целью терапии является удержание мочевой кислоты на уровне 5 мг/100 мл. Необходимо помнить, что данные препараты заведомо неэффективны при тофусной подагре с уровнем мочевой кислоты более 7 мг/100 мл, они противопоказаны при уrolитиазе, более того, способствуют уrolитиазу и не улучшают почечную функцию в отличие от аллопуринола, т.е. их применение значительно ограничено. Наибольшее внимание уделяется бензбромарону, который не только усиливает выведение уратов почками, но и тормозит синтез пуриновых оснований и всасывание мочевой кислоты из кишечника. В ряде исследований показано его преимущество по сравнению с аллопуринолом. Однако препарат не доступен во многих странах, в том числе и в России. Другим известным препаратом является пробенецид, который помимо урикозурического действия уменьшает воспалительные явления в суставах. При применении пробенецида имеется высокий риск кристаллурии и уратного криза, поэтому необходимо рекомендовать больному обильный питьевой

режим, особенно на ночь, контроль pH мочи не ниже 6,5 с назначением 20 г в день соды или 20-60 г в день цитрата. Показано, что в 10% случаев отмечаются обострения артрита, в 9% возникает уrolитиаз. В 10% случаев возникают побочные эффекты: гиперчувствительность, лихорадка, кожные сыпи, желудочно-кишечные осложнения. Другими препаратами, демонстрирующими урикозурический эффект, являются сульфинпиразон (производное фенилбутазона, но не обладает противовоспалительной активностью) и высокие дозы салицилатов. Применение салицилатов в терапии подагры носит лишь исторический интерес, так как салицилаты демонстрируют урикозурический эффект в дозе 4-6 г в день, которая является гастротоксичной. В низких же дозах (0,5-0,7 г) салицилаты задерживают выведение мочевой кислоты, усиливают подагрическую нефропатию в течение 1-й недели.

Профилактика острых приступов

Профилактику острого приступа при подагре осуществляют назначением малых доз колхицина или НПВП. Такая терапия может использоваться перед назначением гипоурикемических препаратов в целях уменьшения опасности острой атаки до нормализации уровня мочевой кислоты в крови. В исследовании, включающим 540 больных подагрой, было показано, что колхицин был эффективен у 82% больных, удовлетворительным - у 12%, лишь у 6% больных отмечено отсутствие положительного эффекта. Механизм его действия в данном случае следующий: колхицин снижает количество воспалительных клеток в синовиальной жидкости у пациентов в межприступный период, уменьшая субклиническое воспаление. Тем не менее вопросы длительности и необходимости такой терапии не совсем решены. Сообщалось о развитии побочных эффектов даже на небольшой дозе препарата, что коррелировало с низким клиренсом креатинина. НПВП также применяются в этих целях. Серьезного исследования по сравнению профилактического действия не проводилось, мнения по поводу полезности такой терапии расходятся, учитывая факт превосходства НПВП по сравнению с колхицином по побочным эффектам.