

ЛИТЕРАТУРА

1. American Gastroenterological Association — policy statement on the use of medical practice guidelines by managed care organizations and insurance carriers. *Gastroenterology* 1995;108:925–6.
2. Conry-Cantilena C., VanRaden M., Gibble J. et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996;334:1691–6.
3. Eddy D.M. Clinical decision making: from theory to practice. Benefit language: criteria that will improve quality while reducing costs. *JAMA* 1996;275:650–7.
4. Gross P.A., Barrett T.L., Dellinger E.P. et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1994;18:421.
5. Барскова В.Г., Кудяева Ф.М., Насонов Е.Л. Место метадоксила в лечении алкогольной болезни печени. *Фарматека* 2008;(5):44–8.
6. Ведрова Н.Н., Гнездилова Н.Ю. Опыт применения метадоксила в комплексном лечении алкогольных поражений печени. <http://www.cscrussia.ru/rus/publications/metadoxil2.shtml>
7. Гершанович М.Л., Тихонова В.В. Применение метадоксила для коррекции гепатотоксического действия химиотерапии у онкологических больных. *Вопросы онкологии* 2002;48(1):4–5.
8. Balasekaran R., Bulterys M., Jamal M.M. et al. A case-control study of risk factors for sporadic hepatitis C virus infection in the southwestern United States. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1341–6.
9. Иванец Н.Н., Небаракова Т.П., Винникова М.А. и др. Метадоксил в комплексной терапии больных с алкогольной зависимостью (сравнительное исследование). *Вопросы наркологии* 2005;(2):10–9.
10. Козлова И.В., Сафонова М.В. Алкогольная болезнь печени в общеврачебной практике. Саратов: СГМУ, 2006.
11. Кудяева М., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Применение Метадоксила у больных подагрой и жировой болезнью печени, ассоциированной с алкоголем и метаболическим синдромом. *Гастроэнтерология* 2008;(6):23–6.
12. Fehér J., Lengyel G. A new approach to drug therapy in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *J Int Med Res* 2003;31(6):537–51.
13. Пальцев А.И., Шарапов И.В., Горбунова Е.Н. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: возрастные особенности, новое в патогенетической терапии. *Экспериментальная клиническая гастроэнтерология* 2009;(8):19–25.
14. Mao Y.M., Zeng M.D., Li Y.M. et al. Capsule metadoxine in the treatment of alcoholic liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study (in Chinese). *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2009;17(3):213–6.

РАЦИОНАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПОДАГРЫ (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги)

В.Г. Барскова, А.Е. Ильина

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Контакты: Виктория Георгиевна Барскова barskova@irramn.ru

В статье приведены рекомендации Европейской антиревматической лиги по диагностике и лечению подагры, даны подробные комментарии к ним. Подчеркивается, что для достижения современного уровня диагностики подагры необходимо использовать поляризационную микроскопию с целью выявления кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или тофусах, являющихся независимым и достаточным диагностическим признаком. Для выработки терапевтической тактики важен индивидуальный подход к пациенту с учетом стадии заболевания, наличия сопутствующих состояний. Особое значение придается обучению больных правильному образу жизни (диета и снижение массы тела). Приведены основные принципы лечения острого и хронического подагрического артрита, назначения антигиперурикемической терапии.

Ключевые слова: подагра, диагностика, лечение, гиперурикемия, НПВП, колхицин, аллопуринол, глюкокортикоиды

RATIONAL APPROACHES TO DIAGNOSING AND TREATMENT GOUT (according to the European league against rheumatism guidelines)

V.G. Barskova, A.E. Ilyina

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper provides the guidelines of the European League Against Rheumatism for the diagnosis and treatment of gout and detailed comments on them. It is stressed that achieving the present level of gout diagnosis requires that polarization microscopy be used to detect sodium monourate crystals in synovial fluid or tophi that are an independent and adequate diagnostic sign. An individual approach to a patient, by

considering the stage of the disease and the presence of concomitant diseases, is of importance in elaborating its treatment policy. Particular significance is attached to patient education in correct lifestyle (diet and weight loss). The basic principles for the treatment for acute and chronic gouty arthritis and for the use of antihyperuricemic therapy are given.

Key words: gout, diagnosis, treatment, hyperuricemia, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, colchicine, allopurinol, glucocorticoids

Подагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у пациентов с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами. Подагра является самым распространенным воспалительным заболеванием суставов у мужчин: ею страдает до 2% взрослого населения. Кроме того, в настоящее время наблюдается стремительный рост числа больных подагрой.

Несмотря на понимание патогенеза болезни и возможности эффективной терапии, подагра часто не диагностируется или диагностируется поздно. По данным В.А. Насоновой, диагноз «подагра» у больных, попавших в Институт ревматологии РАМН в 1999—2000 гг., выставлялся лишь на 8-й год болезни. Подобная картина наблюдается и в странах Европы, что явилось причиной инициативы Европейской антиревматической лиги (EULAR) по созданию рекомендаций по диагностике и лечению подагры, основанных на доказательной медицине. Рекомендации были опубликованы в *Annals of Rheumatic diseases* в октябре 2006 г. [1].

Основные положения Рекомендаций EULAR по диагностике подагры

Эксперты постарались перечислить практически все более или менее значимые признаки болезни — клинические, рентгенологические, лабораторные, в том числе поляризационную микроскопию, были даже затронуты сопутствующие состояния.

1. Острая атака с быстрым развитием выраженной боли и воспаления, которые достигают максимума в течение 6—12 ч, особенно сопровождающиеся эритемой, высокоподозрительны в отношении микрокристаллического воспаления, хотя не специфичны для подагры.

Изучение совокупности указанных клинических признаков показало высокую чувствительность, но низкую специфичность. Основываясь на этих данных, «золотым стандартом» диагностики подагры является выявление кристаллов МУН.

2. При типичных проявлениях подагры (интермиттирующее воспаление I плюснефалангового сустава и ГУ) клинический диагноз достаточно вероятен, но не является определенным без подтверждения наличия кристаллов МУН.

В данной рекомендации делается упор на высокоспецифичный и чувствительный клинический признак подагры — поражение I плюснефалангового сустава. Тем не менее этот признак может встречаться и при других артритах, хотя значительно реже.

3. Демонстрация кристаллов МУН в синовиальной жидкости или в содержимом тофуса позволяет поставить определенный диагноз подагры.

Данная рекомендация имеет наибольшую силу. В ряде исследований продемонстрирована высокая специфичность метода поляризационной микроскопии для выявления кристаллов. Однако у больных с достоверной подагрой в синовиальной жидкости не всегда 100-процентно можно выявить кристаллы МУН. Это зависит от периода болезни, терапии аллопуринолом и ряда других причин. Выявление кристаллов МУН в наиболее доступных средах для исследования — синовиальной жидкости или тофусе — служит независимым и достаточным признаком для диагностики подагры.

4. Рутинный поиск кристаллов рекомендуется в любой синовиальной жидкости, полученной из воспаленного сустава, у больных с отсутствием определенного диагноза.

Несмотря на то что основанием для принятия этой рекомендации служило всего лишь мнение экспертов, на современном этапе развития ревматологии данная рекомендация носит обязательный характер.

5. Идентификация кристаллов МУН из невоспаленного сустава обеспечивает определенный диагноз в межприступном периоде.

Неоднократно показано, что кристаллы МУН могут определяться в невоспаленных суставах у больных подагрой. Наиболее высокий шанс обнаружить кристаллы МУН имеется в тех случаях, когда ранее пунктируемый сустав уже воспалился и в случае отсутствия антигиперурикемической терапии.

6. Подагра и сепсис могут сосуществовать, поэтому при подозрении на септический артрит окраска по Граму и исследование культуры синовиальной жидкости должны выполняться даже в случае идентификации кристаллов МУН.

Септический артрит при подагре — потенциально излечимое состояние, которое сохраняет тенденцию к развитию стремительной деструкции сустава и характеризуется высокой смертностью. По опыту Института ревматологии РАМН, септические осложнения преимущественно развиваются у нелеченных пожилых больных. Гораздо чаще септического артрита развиваются нагноения мягких тканей в области вскрывшихся подкожных тофусов.

7. Несмотря на то что ГУ — наиболее важный фактор риска подагры, сывороточный уровень мочевой кислоты (МК) не является фактором исключения или подтверждения подагры: у многих людей с ГУ не развивается подагра, а во время острой атаки сывороточный уровень МК может быть нормальным.

Хорошо известно, что ГУ часто ассоциируется с ожирением, артериальной гипертензией, поражением почек, алкоголизмом и т. д., доходя в некоторых популяциях до 40%. Ранее ГУ диагностировалась при уровне МК выше 420 мкмоль/л, что основывалось на точке супернасыщения сыворотки уратами, при которой начинают образовываться кристаллы МК. Однако в данном пункте приведены обоснования *концептуально новой позиции считать ГУ уровень МК, превышающий 360 мкмоль/л (6 мг/дл)*. Основной причиной принятия новой позиции служат результаты ряда исследований, показавших 4-кратный рост риска развития подагры у мужчин и 17-кратный у женщин, если уровень МК превышает указанный уровень.

8. Почечная экскреция МК должна определяться у некоторых больных подагрой, имеющих семейную историю подагры с ранним началом, начало подагры в возрасте младше 25 лет, с анамнезом МКБ.

Определение экскреторного статуса, в частности отношение МК к креатинину, может использоваться с целью выявления гиперпродуцентов для принятия решения в пользу урикостатики. Однако необходимость этого требует изучения. Хотелось бы указать на факторы, лимитирующие применение метода исследования суточной урикозурии. МК, собираемая за сутки, имеет склонность к преципитации в моче. Для определения точного количества МК необходимо нагреть собираемую мочу до 50° С, чтобы создать условия обратного растворения МК, а затем проводить забор порции на исследование. Это автоматически делает метод трудоемким.

Другим лимитирующим фактором является отмечаемое снижение экскреции МК в условиях артериальной гипертензии, гиперинсулинемии, гиперлептинемии и т. д. Поэтому рекомендация дана для молодого контингента больных подагрой. Кроме того, в настоящее время практически отсутствуют урикозурики, и, независимо от уровня экскреции, врачи назначают аллопуринол.

9. Рентгенологическое исследование суставов помогает в проведении дифференциального диагноза и может продемонстрировать типичные признаки хронической подагры, но бесполезно в ранней диагностике подагры.

Формирование внутрикостных тофусов часто происходит одновременно с подкожными тофусами, в связи с чем рентгенологическое исследование используется для определения тяжести тофусного поражения. При остром подагрическом артрите рентгенологические изменения не всегда могут быть полезны для постановки диагноза подагра. Тем не менее в ряде ситуаций выполнение рентгенограмм вполне оправдано для проведения дифференциального диагноза с травмами и т. д.

10. Факторы риска подагры и сопутствующие болезни должны выявляться, включая признаки метаболического синдрома (ожирение, гипергликемия, гиперлипидемия, гипертензия).

Другими доказанными факторами риска подагры являются принадлежность к мужскому полу, применение

диуретиков, употребление пищи, богатой пуринами, алкоголя. Из-за частоты встречаемости, влияния на развитие подагры, необходимости коррекции эти факторы обязательно должны учитываться при лечении больного подагрой.

Таковы рекомендации Европейской антиревматической лиги по диагностике подагры. Хотелось бы подчеркнуть, что для достижения современного уровня диагностики подагры ревматологам необходимо использовать поляризационную микроскопию.

Основные положения Рекомендаций EULAR по лечению подагры

Несмотря на тот факт, что болезнь у большинства пациентов достаточно хорошо контролируется, к сожалению, врачи совершают много медикаментозных ошибок как при купировании приступа (назначение только анальгетиков или мазей), так и при назначении антигиперурикемической терапии (назначение аллопуринола в приступ или его неназначение при наличии прямых показаний). Для минимизации этих ошибок были созданы рекомендации по лечению подагры, которые основаны на доказательной медицине с учетом мнения экспертов из 19 европейских стран [2].

1. Оптимальное лечение подагры требует как нефармакологических, так и фармакологических подходов и должно учитывать: а) специфические факторы риска (уровень МК, количество предшествующих атак, рентгенография); б) стадию болезни (бессимптомная ГУ, острый/интермиттирующий артрит, межприступный период, хроническая тофусная подагра); общие факторы риска (возраст, пол, ожирение, гиперурикемические препараты, сопутствующие заболевания, полипрагмазия).

Данная рекомендация носит общий характер, так как заболевание отличается стадийностью, наличием большого количества сопутствующих болезней, влияющих на терапевтическую тактику, и невозможностью выработать единый стандарт для всех больных. Для каждого больного подагрой лечение персонализировано. Бессимптомная ГУ (повышение МК без подагры) не подлежит лечению антигиперурикемическими препаратами, так как нет данных, подтверждающих необходимость этого. Необходимо рекомендовать лечение сопутствующих заболеваний, приводящих к ГУ, придерживаться диеты и т. д. Наоборот, тофусная подагра подлежит обязательному подбору антигиперурикемической терапии, который зависит от наличия сопутствующих состояний и их терапии, уровня МК и количества приступов и т. п. Острый подагрический приступ – крайне болезненное состояние и требует немедленного вмешательства.

2. Обучение больного правильному образу жизни (снижение массы тела при ожирении, диета, уменьшение приема алкоголя, особенно пива) – ключевой аспект лечения.

Было показано, что диета, богатая пуринами, и прием алкоголя (особенно пива и напитков, содержащих эта-

нол) ассоциируются с подагрой. Эта связь не зависит от других факторов риска — возраста, пола, наличия артериальной гипертензии, применения диуретиков, ожирения и почечной недостаточности. При этом из всех алкогольных напитков только вино не поднимает уровень МК, причем в количестве, не превышающем 1–2 бокала в день.

Была показана эффективность снижения массы тела, приводившая к уменьшению уровня МК в среднем на 100 мкмоль/л в течение 16 нед. Таким образом, больным необходимо давать соответствующие разъяснения по диете и образу жизни, хотя известно крайне низкое послушание больных подагрой.

3. Гиперлипидемия, артериальная гипертензия, гипергликемия, ожирение и курение должны выявляться, так как являются важными компонентами при ведении больного с подагрой.

Хорошо известно, что ГУ связана с метаболическим синдромом, комплексом, объединяющим ряд метаболических нарушений, таких как дислипидемия, гипертензия, ожирение, диабет и инсулинорезистентность. Учитывая данные о том, что некоторые препараты, в частности лозартан и фенофибрат, не только действуют на артериальную гипертензию и дислипидемию соответственно, но и снижают уровень МК, говорят о том, что коррекция ряда нарушений может иметь большое значение и для течения собственно подагры. Следовательно, необходимо диагностировать эти состояния. Хотя курение и не приводит к развитию подагры, но является доказанным фактором кардиоваскулярного риска, что и послужило основанием для его включения в данные рекомендации как фактора, подлежащего коррекции.

4. Колхицин и/или НПВП являются препаратами 1-й линии для лечения острого подагрического артрита. При отсутствии противопоказаний НПВП являются хорошо известным классом препаратов.

Небольшое плацебо-контролируемое исследование показало, что назначение колхицина в начальной дозе 1 мг и далее каждые 2 ч по 0,5 мг до развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта приводит к значительному снижению воспалительных явлений. Указанная токсичность развилась у всех больных, принимавших колхицин. Еще большая токсичность, вплоть до развития фатальных явлений, развивается при внутривенном введении колхицина.

НПВП, обладая иным механизмом действия, не уступают по эффективности колхицину, но значительно менее токсичны. Селективные ингибиторы ЦОГ-2, учитывая их желудочно-кишечную безопасность, могут иметь преимущества у больных подагрой. Однако их влияние на кардиоваскулярный риск у таких пациентов неизвестно. Тем не менее НПВП применяются более широко.

5. Высокие дозы колхицина приводят к побочным эффектам, а низкие дозы (например, 0,5 мг 3 раза в день) могут быть достаточны у ряда пациентов при остром подагрическом артрите.

Эффективность колхицина была показана в нескольких исследованиях. Наиболее известный режим назначения для лечения острого подагрического артрита: начальная доза 1 г, далее по 0,5 мг каждые 2–3 ч до купирования артрита или наступления побочных эффектов. Для профилактики артрита у больных с хронической тофусной подагрой показана эффективность назначения по 0,6 мг 3 раза в день. Оба режима показали высокую токсичность в отношении желудочно-кишечного тракта, особенно развитие диареи. Широко обсуждается тот факт, что использование низких доз может быть менее токсичным, однако и менее эффективным. Рациональность использования низких доз основывается только на мнении экспертов и требует дальнейшего изучения.

6. Удаление синовиальной жидкости и введение внутрисуставно длительно действующих глюкокортикоидов может быть эффективным и безопасным лечением острой атаки.

Несмотря на широкое применение на практике, рандомизированных контролируемых исследований не проводилось. В одном исследовании была показана эффективность и безопасность внутрисуставного введения. Тем не менее высока частота синдрома отмены (rebound-синдрома). Наиболее часто этот метод используется для купирования моноартрита, а также у больных с противопоказаниями к НПВП и колхицину.

7. Антигиперурикемическая терапия показана больным с персистирующей ГУ и острыми атаками, артропатией, тофусами или рентгенологическими изменениями.

Учитывая тот факт, что естественное течение подагры характеризуется неблагоприятным исходом, нефармакологические способы снижения мочевой кислоты (диета, изменение образа жизни) показаны всем больным. В отношении времени начала собственно антигиперурикемической терапии различными препаратами соглашение между экспертами было крайне низким. Необходимость назначения таковой в случае тяжелой подагры (наличие тофусной формы — подкожной, внутрикостной, уролитиаза, а также полиартикулярного поражения) не вызывает сомнений. Однако в отношении более легких форм, в том числе назначение терапии после первого случая артрита, мнения экспертов колебались. В любом случае решение должно приниматься индивидуально, учитывая все факторы, изложенные в первой рекомендации. Необходимо учитывать баланс между риском и преимуществом длительной терапии с учетом желания больного.

8. Терапевтической целью антигиперурикемической терапии является растворение имеющихся кристаллов МУН и профилактика нового кристаллообразования. Это может быть достигнуто поддержанием уровня МК ниже точки насыщения (≤ 360 мкмоль/л или 6 мг/дл).

Уровень МК в сыворотке крови коррелирует с образованием кристаллов в тканях. Поэтому необходимо поддерживать определенный уровень МК для профилактики кристаллообразования и для растворения уже имеющихся кристаллов. Показано, что поддержание сывороточного уровня МК ниже 370 мкмоль/л способ-

ствовало значительному уменьшению тофусов, при уровне ниже 360 мкмоль/л в течение года продемонстрирована деплеция кристаллов в коленных суставах. Исходя из этих данных, в настоящее время рекомендуемым целевым уровнем МК является показатель ≤ 360 мкмоль/л.

9. Аллопуринол — адекватная длительная антигиперурикемическая терапия; она должна начинаться с низких доз (100 мг) и повышаться по 100 мг каждые 2–4 нед при необходимости. Дозы должны особенно тщательно подбираться у больных с хронической почечной недостаточностью. При токсичности аллопуринола возможно использование других ингибиторов ксантиноксидазы или урикозуриков. Десенсибилизация может проводиться только в случае легких аллергических реакций (сыпь).

Аллопуринол в настоящее время является практически единственным препаратом во многих странах, который доказано снижает МК в дозозависимой манере и соответствует целям антигиперурикемической терапии, указанным в предыдущей рекомендации. Препарат несомненно безопасен, однако в случае появления аллергических реакций назначение его затруднено. Из практики многих экспертов, попытки провести десенсибилизацию в большинстве случаев не эффективны, а иногда и опасны, так как аллергия на аллопуринол генетически детерминирована.

10. Урикозурические агенты (пробенецид, сульфипиразон) могут применяться как альтернатива аллопуринолу у пациентов с нормальной функцией почек, но относительно противопоказаны больным с уrolитиазом. Бензбромарон может применяться у некоторых больных с мягкой и умеренной почечной недостаточностью, но в связи с гепатотоксичностью требуется контроль почек.

Было показано, что пробенецид и сульфипиразон эффективны, но уступают аллопуринолу. Бензбромарон превосходит аллопуринол по способности снижать уровень МК, однако применение его приостановлено во многих европейских странах из-за гепатотоксичности. К тому же его назначение не рекомендуется больным с уrolитиазом.

11. Профилактика суставных атак в течение первого месяца антигиперурикемической терапии может достигаться колхицином (0,5–1,0 г в день) и/или НПВП (с гастропротекцией при показаниях).

Хорошо известен факт, когда при резком колебании уровня МК, особенно в первый месяц подбора терапии, возникает острая атака артрита. И хотя теоретически медленное титрование дозы аллопуринола может в ряде случаев предупредить такие обострения, тем не менее, при хронической тофусной подагре это не всегда возможно. Исследования подтвердили эффективность предложенной методики. К сожалению, возрастает и риск побочных эффектов обоих препаратов, в связи с чем необходимо каждый раз оценивать возможный риск длительного использования профилактической противовоспалительной терапии.

12. Если подагра ассоциируется с диуретиками, необходимо прекратить их прием при возможной клинической ситуации (при отсутствии жизненных показаний, например сердечная недостаточность, и т. д.). Лозартан и фенофибрат имеют умеренный урикозурический эффект, что позволяет их применять у больных подагрой при наличии гипертензии или дислипидемии.

Диуретики, широко назначаемые для лечения артериальной гипертензии, повышают риск ГУ и подагры. В связи с этим необходимо проводить коррекцию антигипертензивной терапии у таких больных. Наиболее сложная клиническая ситуация отмечается лишь у больных с сердечной недостаточностью, что требует индивидуального подбора дозы. Проведенные исследования показали, что лозартан и фенофибрат обладают антигиперурикемическим действием безотносительно к их способности снижать уровень артериального давления и сывороточных липидов, что делает их применение привлекательным у больных подагрой.

Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что данные рекомендации носят общий характер, и подбор терапии у больных подагрой остается индивидуальным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhang W., Doherty M., Pascual E. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical

studies including therapeutics (ESCSIT). Ann Rheum Dis 2006;65:1301–11.
2. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part

II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). Ann Rheum Dis 2006;65:1312–24.