

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПОДАГРЕ

О.В. Селицкая, Н.А. Борисенко

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.

Войно-Ясенецкого; ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов.

Резюме. *В настоящее время синдром гиперурикемии наблюдается при диагностике различных заболеваний. А является ли данный синдром главным в верификации диагноза подагры? На основе анализа данных литературы, эпидемиологических исследований и изучения формирования кристаллов моноурата натрия, показана их уникальность и обязательность для подагры, нежели гиперурикемии. Представлен также анализ литературных данных об основных этапах лечения подагры, с учетом того, что это хроническое, системное, тофусное заболевание.*

Ключевые слова: *подагра, гиперурикемия, мочевая кислота, тофусы, литературный обзор.*

Селицкая Ольга Викторовна – преподаватель кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф, скорой помощи с курсом ПО; тел. 8(391) 2201354.

Борисова Нинель Афанасьевна – к.м.н., проф. Кафедры внутренних болезней педиатрического факультета; тел. 8(391)2270715.

На протяжении двух с половиной тысячелетий – со времени описания Гиппократом синдрома острых болей в области большого пальца, который он назвал подагрой (дословно с латыни ”капкан на стопе”) – интерес к этой болезни всегда носил волнообразное течение, как правило, связанный с высказыванием нового взгляда. В XVII веке Антоном Левенгуком было сделано открытие кристаллической природы тофусов. Он блестяще описал клинику

острого подагрического приступа. Окончательное выделение подагры, как самостоятельной болезни принадлежит другому клиницисту – Garro, который отделил хронический подагрический артрит от ревматоидного [43]. В XIX веке были установлены связь подагры с гиперурикемией, а артрита с введенными в сустав кристаллами уратов. В XX веке доказана профилактическая роль колхицина, а также введен в клиническую практику пробенецид и аллопуринол [29]. Но особенно интересны данные по изучению кристаллов, вызывающих подагрический артрит. Показано, что это моноватриевые 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, костях и почках в виде уролитиаза или тубулярной нефропатии. Особенно важны исследования, относящиеся к 1990 г. прошлого века (применение магнитного резонанса и компьютерной томографии), продемонстрировавшие системный микрофокусный характер заболевания, который может быть установлен уже при первом приступе подагры [59]. Исходя из изложенного, подагру можно квалифицировать как системное тофусное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в органах и системах в местах отложения кристаллов моноурата натрия у людей с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и /или генетическими факторами [28].

Подагрой преимущественно страдают мужчины в возрасте 40 лет и старше. Женщины болеют реже. Если раньше пик подагры у женщин приходился на возраст 60 лет и более, то в настоящее время он сместился в сторону омоложения, и в основном наблюдаются у женщин с ранним климаксом и гинекологическими расстройствами. Именно поэтому у отдельных женщин она диагностируется в возрасте 27-29 лет [5]. Нельзя не отметить, что возрастные особенности подагры заключаются в более тяжелом течении процесса у молодых, особенно у женщин, что проявляется частыми длительными обострениями, множественными тофусами и более выраженной гиперурикемией. С возрастом у больных подагрой отмечается расстройство

экскреторной функции почек при менее выраженном суставном синдроме [12]. Для увеличения распространенности подагры к началу XXI века имеются следующие предпосылки: увеличение продолжительности жизни, особенно для развитых стран, значительное повышение уровня жизни и связанное с этим нарушение питания. Кроме того, ускорение ритма жизни и нарастание ее напряженности способствуют росту потребления алкоголя. Американские ревматологи [52,59] обратили внимание на связь между увеличением распространенности подагры в стране и потреблением, так называемой, быстрой пищи (fast food), в первую очередь гамбургеров и пива. Эти причины больше характерны для мужчин. У женщин определенную роль играет нарастающее в последние годы потребление диуретиков, связанное с коррекцией веса. Нельзя не отметить влияние других лекарственных препаратов, назначаемых в связи с сопутствующими заболеваниями, например, противотуберкулезные и цитотоксические препараты, никотиновая кислота, малые дозы аспирина для контроля показателей свертывающей системы крови, витамин В₁₂ и другие.

Современные эпидемиологические данные свидетельствуют об истинном увеличении распространенности болезни за последние три десятилетия в 20 раз. [27,30,40,44]. Проведенные исследования показали, что подагра является наиболее частой причиной воспалительного артрита у мужчин старше 30 лет и занимает второе место по частоте воспалительных артритов в США [57]. В Европе на долю подагры приходится от 1,5 до 5% всех ревматических заболеваний.

Немалую роль в развитии подагры играют наследственные факторы (до 40% больных имеют указания на наличие подагры у родственников). Достижения последних лет позволили обосновать важную роль генетических факторов при подагре. Ген подагры находится на длинном рукаве X-хромосомы. Гиперурикемия наследуется по аутосомно-доминантному типу. По данным современных исследований, до конца не выяснен вопрос о моно - или

полигенном наследовании подагры [48,52]. При семейной подагре выявлен дефект репарации ДНК [37]. Дефектные репарационные механизмы вызываются мутацией в определенных генах. При наследственно обусловленной подагре редко встречается уролитиазная форма нефропатии, чаще диагностируется острый гломерулонефрит с изменениями в канальцах, в строме и сосудах. Особенностью данной формы является то, что она обычно не связана с полом и проявляется в молодом возрасте[37,56].

Несмотря на то, что подагра относится к болезням старым и в тоже время вечно новым, до сих пор правильный диагноз верифицируется лишь через 7-8 лет и позже, чаще всего при возникновении тофусов. Случаи поздней диагностики связаны с быстротечностью возникновения классического острого подагрического артрита и бесследным (в начале) исчезновением всех его признаков, с другой стороны, возможен атипичный дебют заболевания с вовлечением мелких суставов кистей рук, лучезапястных суставов, реже коленных и голеностопных. Кроме того, не способствует ранней диагностике сложившийся стереотип – редкая встречаемость болезни и незнание врачами клинических признаков подагры [29]. Острый подагрический артрит начинается внезапно, через несколько лет от начала бессимптомной гиперурикемии, обычно с моноартрита [38,42]. Клиника такого артрита достаточно яркая – внезапные нарастающие боли, покраснение и припухлость пораженного сустава, обездвиженность. Необходимо отметить, что даже при отсутствии лечения подагрический артрит при первых атаках исчезает в течение нескольких дней или недель. Примерно в 90% случаев 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, лучезапястный или локтевой. Чаще эти локализации характерны для повторных рецидивов или хронической тофусной подагры [1,8,16]. Незнание диагностических критериев

подагры или путаница в них связана с тем, что на практике ранее использовались, как Римские диагностические критерии подагры, так и менее распространенные, предложенные Американской коллегией ревматологов. В результате возникали сложности в достоверности диагноза, к тому же они характеризовали острый воспалительный артрит или его рецидивирующие атаки, нежели подагру в целом.

Таблица 1

Классификационные критерии диагноза подагры

(Wallace и соавт., 1972 г.)

А. Наличие характерных моновоспалительных уратных кристаллов в синовиальной жидкости	
В. Подтвержденный тофус (химическим анализом или поляризационной микроскопией)	
С. Наличие 6 из 12 клинических, лабораторных и рентгенологических признаков:	
1. Максимальное воспаление сустава в 1 день.	7. Одностороннее поражение тарзальных суставов
2. Наличие более чем одной атаки артрита	8. Подозрение на тофусы
3. Моноартрит	9. Гиперурикемия
4. Покраснение суставов	10. Асимметричное воспаление суставов
5. Боль и воспаление плюснефалангового сустава 1 пальца	11. Субкортикальные кисты без эрозий при рентгенологическом исследовании
6. Асимметричное воспаление плюснефалангового сустава	12. Отсутствие микроорганизмов в культуре синовиальной жидкости

Улучшению диагностики подагры должны способствовать, получающие все более широкую распространенность в практике интерниста, классификационные критерии подагры [59], которые в 2000г были рекомендованы ВОЗ для широкого применения (табл.1). Классификационные критерии условно можно разделить на две части – достоверные критерии подагры как болезни и клинико-лабораторно-рентгенологические признаки, способствующих раскрытию подагрического артрита. Итак, критерии помогают не только установить достоверный диагноз подагры как тофусной болезни, но и позволяют распознать острый подагрический артрит. Безусловным достоинством классификационных критериев является то, что внимание акцентируется на наиболее достоверных, по существу абсолютных признаках подагры, каковыми являются обнаруженные кристаллы моноурата натрия в синовиальной жидкости пораженного сустава (критерий А) и /или подтвержденный тофус (критерии В). Что касается признаков, собранных в группе С, то их знание и применение также позволяют рано заподозрить диагноз острого подагрического артрита. Признаки С острого артрита – 1,3,4-6,12 и хронического – 2,6,8, 11 и 12, позволяют дифференцировать подагру от ревматоидного артрита. Необходимо обратить внимание на отсутствие в классификационных критериях такого рентгенологического признака подагры, как симптом "пробойника", в основе которого лежит костный тофус. Но он является поздним признаком даже для хронической подагры, так как ранними признаками хронической подагры считаются внутрикожные тофусы и уролитиаз. Стоит обратить внимание, что обнаружение в полости сустава и /или тофуса характерных кристаллов моноурата натрия, считается более значимым, чем 9-й критерий – гиперурикемия. В этой связи важно подчеркнуть сложившийся парадокс XX века – у всех больных с подагрой определяется гиперурикемия, но подавляющее большинство людей, имеющие ее, 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. Следовательно, гиперурикемия – необходимое, но не столь убедительное (часто встречаемое) предшествующее явление для развития уратной микрокристаллической болезни. Итак, гиперурикемия не является ведущим клиническим синдромом подагры, так как уровень мочевой кислоты в момент приступа может не превышать лабораторную норму. В настоящее время выделяют три стадии естественного прогрессирующего течения подагры: острый подагрический артрит, межприступная подагра (intercritical gout) и хроническая тофусная подагра[42,43,46]. Выделение межприступного течения подагры имеет принципиальное практическое значение, поскольку систематическое лечение в этот период позволяет не только предотвратить дальнейшее прогрессирование болезни, но и способствует обратному развитию уже образовавшихся тофусов. Для этого периода характерно чередование острых локальных приступов воспаления, в каком-либо суставе с бессимптомными внеприступными периодами, в течение которых может наблюдаться лишь стойкая гиперурикемия [50]. Коварство этой болезни заключается еще и в том, что, несмотря на якобы светлые промежутки и кажущуюся благополучность, однажды начавшееся кристаллообразование постоянно продолжает развиваться в организме больного. Свидетельством этого является обнаружение многочисленных кристаллов моноурата натрия в различных органах и тканях, протекающее бессимптомно. Кристаллы моноурата натрия выявляются не только в суставах, пораженных по данным анализа болезни или на момент проведения микроскопического исследования, но и в тех суставах, где никогда ранее воспаление не наблюдалось. Хроническая тофусная подагра – результат недостаточного лечения подагры как во время острых эпизодов, так и особенно в межприступный период. При этой форме наблюдается не только учащение, удлинение приступов и образование тофусов, но и поражение внутренних органов. Тофусная подагра характеризуется полиартикулярным поражением, наличием тофусов в области пораженных суставов, ушных раковин. Рентгенологически выявляются 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 [11,29,55].

В настоящее время подагра известна не только и не столько как моно - или полиартрит рецидивирующего и хронического течения, но и как серьезное системное заболевание [7,22,24,40,41]. В клинической картине подагры наблюдаются поражения многих висцеральных органов, из них наиболее часто поражение почек – подагрическая нефропатия. Подагрическая нефропатия колеблется в широких пределах – от 30% до 75%. Этой проблеме посвящено большое число публикаций [3,4,12, 26,31,48]. Развитие подагры связано с образованием тофусов в канальцах, уратных камней в лоханках почек, что способствует возникновению тубулоинтерстициального нефрита. Довольно часто и рано возникает мочекаменная болезнь [3,12]. Нередко у больных подагрой наблюдается артериальная гипертензия (АГ). Маркером АГ, в сочетании с гиперурикемией, была неблагоприятная наследственность по АГ. По результатам ряда авторов было выявлено, что АГ диагностируется более чем у половины больных подагрой (56,1%) [10,13,35,34,43]. При наблюдении за 547 больными, не страдавшими подагрой, выявлена достоверная зависимость между гиперурикемией и развитием АГ, а её уровень связан с уровнем цифр САД и ДАД [53]. В дальнейших исследованиях был произведен корреляционный анализ между показателями суточного мониторирования АД и уровнем мочевой кислоты в крови. Полученные данные свидетельствуют, о том, что группа больных с уровнем мочевой кислоты выше 300 мкмоль/л представляет собой особую группу, в которой риск развития поражения органов-мишеней усугубляется не только метаболическими расстройствами, но и нарушением суточного профиля АД. Выполненные эпидемиологические исследования подтверждают положительную связь между повышением уровня мочевой кислоты и риском развития коронарных заболеваний [35,51,55,52,54,58]. Независимая связь между уровнем мочевой кислоты и

риском развития сердечно-сосудистой заболеваний наблюдалась, по крайней мере, в 20 эпидемиологических и клинических исследованиях более чем у 100000 больных с АГ [10,9,15,23,51,52]. Исследования авторов установили, что ИБС у больных с подагрой встречается в 2-4 раза чаще, чем в целом в популяции соответствующих возрастных групп. У больных подагрой выявили ИБС и церебральный атеросклероз в 42-45% случаев [10]. При обследовании 1077 больных подагрой, обнаружили, что атеросклероз у мужчин, страдающих подагрой, отмечается в 2 раза чаще, нежели у лиц, не имеющих подагру в анамнезе. Существует мнение, что эти заболевания у больных подагрой развиваются не вследствие воздействия уратов на сосудистую стенку, а в результате сопутствующих подагре нарушений липидного обмена [57]. Во многих исследованиях обнаружено, что уровень мочевой кислоты связан с гипертриглицеридемией. Так она была обнаружена в 50-70% случаев, а гипертриглицеридемия в сочетании с гиперурикемией – в 82% [14,17,19,21,36,51,52]. Результаты завершенных исследований свидетельствуют о том, что гиперурикемия является предиктором развития сердечно-сосудистых событий и смерти у больных АГ, застойной сердечной недостаточности, а также может рассматриваться как независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений [9,14,17,24,25,51,53]. Проведенные исследования указывают на необходимость более раннего выявления висцеропатий, предупреждающих развитие коронарных и мозговых катастроф. Следовательно, необходимо раннее и детальное обследование сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем у таких больных, а также и проведение лечения с учетом имеющихся изменений.

Правильное питание при подагре – это основа лечения. В диете рекомендуется ограничение пищи, богатой пуринами (печень, почки, мозги, крепкие мясные бульоны, мясо, употребление бобовых, шпината, салата). Необходимо также исключить из рациона шоколад, кофе, какао. Категорически запрещаются алкогольные напитки, поскольку алкоголь увеличивает образование мочевой кислоты в организме и блокирует ее экскрецию почками.

Показано использование щелочных минеральных вод, способствующих лучшему растворению и выведению солей уратов [18,33]. Противоподагрическая терапия должна складываться из двух направлений – купирование острого подагрического артрита и систематического лечения нарушений пуринового обмена. По сути должна осуществляться вторичная профилактика обострений, учитывая интермиттирующий характер болезни, при котором каждое обострение подагры значительно утяжеляет ее течение. Купирование острого приступа подагры проводится с помощью противовоспалительных средств: колхицин, НПВС, при тяжелой форме атаки назначают глюкокортикостероиды [1,8,20]. Однократный курс применения глюкокортикостероидов при хроническом подагрическом артрите эффективен лишь в 41% случаев [8]. Кроме того требуется повторное введение глюкокортикостероидов, лечение таких больных рекомендовано только в условиях стационара [8]. У особо тяжелых больных иногда возникает необходимость поиска препаратов с выраженной противовоспалительной активностью, и в единичных случаях возможно применения биологических агентов. В частности, кристаллы моноурата натрия фагоцитируются моноцитами и нейтрофилами, что приводит к мощному воспалительному ответу со стороны синовиальной оболочки суставов с выработкой цитокина фактора некроза опухоли α - (ФНО- α). В связи с этим назначение ингибиторов ФНО- α больным с хронической тофусной подагрой, резистентных к терапии НПВП и глюкокортикостероидов, вполне обоснованно. Применение инфликсимаба и анкинру при хронической подагре ограничено единичными описаниями случаев [49,54]. Базисная терапия подагры представляет собой длительное применение средств, нормализующих содержание мочевой кислоты в крови, так как после их отмены могут опять возобновиться приступы подагры. При назначении антиподагрических средств необходимо учитывать тип нарушения пуринового обмена (метаболический, почечный, смешанный). Если тип не установлен, следует применять урикоингибиторы, но не урикозурические средства. Препаратом выбора является аллопуринол [47,45].

Он участвует в превращении гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту, способствует ее выделению из организма. Препарат назначается как для лечения подагры, так и для предупреждения нефролитиаза [3,40]. В межприступный период для уменьшения частоты атак у некоторых больных, не имеющих выраженной почечной патологии, возможно устранение гиперурикемии средствами урикозурического действия. Последние ингибируют реабсорбцию мочевой кислоты в канальцах и способствуют увеличению выделения уратов с мочой. К урикозурическим препаратам относятся: антуран, бенимид, бензобромон (уриковак, нормурат, дезурик). В связи с этим, назначение препаратов рекомендуют сочетать с обильным питьём. Следует также отметить, что при развитии почечной недостаточности, снижении клиренса креатинина по пробе Реберга ниже 30 мл в минуту, использование урикозуретиков бесполезно и неоправданно. Возможно комбинированное применение урикодепрессивных и урикозурических средств, которые носят название смешанных препаратов (алломарон и др.) [1, 2, 8, 29]. При этом уже на второй неделе лечения алломароном баланс мочевой кислоты приближается к норме, что обеспечивает профилактику повторных атак подагрического полиартрита. Больным хроническим подагрическим артритом показаны физиотерапия, курортное лечение, которые влияют не только на дистрофические изменения в синовиальной оболочке суставов, но и на нарушенные обменные процессы в организме. Физиотерапевтические и курортные методы лечения больным подагрой проводятся, как правило, в стадии ремиссии или неполной ремиссии [28]. Исключение составляет УФ – облучение: его назначают в эритемной дозе на область пораженного сустава и начинают в максимально ранние сроки, что позволяет иногда оборвать начинающийся приступ. Применение калий-литий электрофореза может уменьшить боли, а также способствует увеличению подвижности суставов при хроническом подагрическом артрите. Процедуры ультразвука и ультрафонофореза гидрокортизона на пораженные суставы оказывают болеутоляющее и противовоспалительное действие [29,36]. Больным подагрой

показано питьевое лечение слабоминерализованными минеральными водами (Аршан, Учумская, Боржом и др.), способствующими увеличению объема мочи, растворению кристаллов мочеислых солей, выделению мочевой кислоты почками [18]. На курортах в терапии хронического артрита на стадии ремиссии с успехом применяются грязевые аппликации. Под влиянием грязелечения уменьшается чувство скованности и боли в суставах, увеличивается подвижность в них. Бальнеологические процедуры – радоновые, йодобромные, хлоридные, натриевые, сероводородные и другие ванны увеличивают кровоснабжение в тканях пораженных суставов, улучшают микроциркуляцию и трофику периартикулярных и суставных тканей и способствуют выведению мочеислых солей из тканевых депо. Под действием радоновых, йодобромных и хлоридных натриевых ванн значительно улучшается функция почек, повышается клиренс мочевой кислоты, увеличивается диурез, что приводит к повышению экскреции уратов из организма, в том числе и у больных мочекаменной болезнью[8,13,29].

Комплексное лечение и реабилитация больных хроническим подагрическим артритом вне обострения должны включать лечебную гимнастику, которая способствует сохранению двигательной активности. С целью профилактики необходимо избегать чрезмерных нагрузок и охлаждения, стремиться к снижению массы тела и соблюдению диеты. Прогноз подагры относительно благоприятный, особенно при своевременном распознавании заболевания и рациональной его терапии.

Таким образом, независимым признаком для диагностики подагры является выявление кристаллов моноурата натрия в наиболее доступных для исследования средах синовиальной жидкости или тофусе. Изучение феномена формирования кристаллов моноурата натрия показало их уникальность и облигатность для подагры. Их обнаружение подтверждает абсолютную достоверность диагноза. Следует учесть и принять как аксиому, что диагноз

подагры означает необходимость пожизненного лечения, так как это системное хроническое заболевание.

Литература

- 1.Бадочкин В.В. Диагностика и лечение подагрического артрита // Леч.врач. – 2004. – №7. – С. 16-19.
- 2.Балкаров И.М. Алломарон в лечении гиперурикемии // Клинич. фармакол. и терапия. – 1993. –Т3, №1. – С.35.
- 3.Балкаров И.М. Терапевтические аспекты уратной нефропатии //Практик. врач. – 1996. – №2. – С.14-17.
- 4.Балкаров И.М. Подагрический криз // Клинич. медицина. – 2000.– №3. – С.11-14.
- 5.Барскова В.Г. О тяжести течения женской подагры //Тер.архив. – 2005.– №5. – С.58-62.
- 6.Барскова В.Г. Применение нимесила при подагрическом артрите //Тер.архив.– 2003. – №5. – С.60-64.
- 7.Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонов Е.Л. и др. Синдром инсулинорезистентности у больных подагрой и его влияние на формирование клинических особенностей болезни // Тер. архив.– 2004. – №5. – С.51-56.
- 8.Барскова В.Г.Диагностика и лечение подагрического артрита //Леч. врач. – 2007. – №2. – С.88-90.
- 9.Благосклонная Я.В. Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // Рус. мед. журн. –2001. – Т.9, №2. – С.67-71.
- 10.Бугаева Н.В., Балкаров И.М. Артериальная гипертония и нарушения пуринового обмена // Тер. архив.– 1996. –№1. – С.36-39.

11. Горячкина Л.Н., Гулиева, А.В. Ягода Оценка эффективности плазморефа при тофусной подагре // Науч.-практич. ревматология. – 2002. – №4. – С.83.

12. Гулиева Г.И., Ягода А.В. Подагра в возрастном и половом аспекте // Науч.-практич. ревматология. – 2002. – №4. – С.51.

13. Донсков А.С., Г.В. Голубь и др. Уратная диагностическая анкета для выявления метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией, поступающих на санаторно-курортное лечение: сб. II Сиб, науч.-практ. конф. по фармакотерапии. – Красноярск, 1997. – С.19-24.

14. Дороднева Е.Ф., Пугачева Т.А., Медведева И.В. Метаболический синдром // Тер. архив. – 2002. – №10. – С.7-12.

15. Дроздов В.Н. Обмен мочевой кислоты у больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом: дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 1999. – 144с.

16. Зборовский А.Б., Стажаров М.Ю., В.М. Мартемьянов В.М. Ферменты пуринового метаболизма в диагностике и дифференциальной диагностике остеоартроза и подагрического артрита // Тер. архив. – 2000. – №4. – С.21-24.

17. Кабалава Ж.Д., Котовская Ю. В., Толкачева В.В. и др. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений? // Рус. мед. журн. – 2002. – Т.10, №10. – С. 43-49.

18. Карпухин И.В., Кияткин В.А. Современные технологии восстановительной медицины (диагностика, оздоровление, реабилитация): тр. III междунар. конф. – Сочи, 2000. – С.217-218.

19. Князева Т.А., Т.И. Никифорова, Т.В. Апханова Пути терапевтического воздействия на метаболический сердечно-сосудистый синдром // Вопр. курортологии. – 2005. – №3. – С.21-23.

20. Кудаева Ф.М., Елисеев М.С., Барскова В.Г. и др. Сравнение времени наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов

различных форм нимесулида и диклофенака при подагрическом артрите // Тер. архив. – 2007. – №5. – С.35-40.

21.Лапкина Н.А. Маркеры активации эндотелия сосудов при подагре // Тер. архив. – 2005. – №5. – С.62-65.

22.Логинова Т.К., А.А.Баранов, В.Г.Барскова и др. Висцеральные проявления ранней стадии подагры: гемодинамические, биохимические, биофизические характеристики // Научн.-практ. ревматология. – 2002. – №4. – С.104.

23.Логинова Т.К., А.В. Поскребышева, В.Т. Хоменко Порочный круг – гиперурикемия, подагра и сердечно-сосудистые заболевания // Врач. – 2004. – №4. – С. 10-11.

24.Моисеев В.С. Подагра – заболевание с полиорганной патологией // Клиническая эффективность алломарона: мат. симп. – М, 1993. – С.2-4.

25.Моисеев В.С., Ж. Д. Кобалава Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний) // Клин. фармакол. и терапия. – 2002. – Т.11, №3. – С.16-18.

26.Мухин Н.А. Тубулоинтерстициальный нефрит // Нефрология. – 2002. – Т 6, №3.– С. 23-27.

27.Насонова В.А. Международная декада, посвященная костно-суставным нарушениям // Рус. мед. журн. – 2000. – №8 (9).– С.369-371.

28.Насонова В.А. Особенности восстановительного лечения больных ревматологического профиля // Вопр. курортологии.– 2003. – №3. – С.32-34.

29.Насонова В.А. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных // Научн.-практ. ревматология. – 2004. – №1. – С.5-8.

30.Насонова В.А., Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф. Ревматические болезни в России в начале XXI века // Научн.- практ. ревматология. – 2003. – №1. – С.6-10.

31.Ненашева Т.М. Клиника и диагностика подагрической нефропатии: сб. /Современные проблемы медицинской науки.— Саратов: изд. Саратовского мед. ун-та, 1994. — С.107-109.

32.Никоненко Ю.И., Синяченко О.В., Дядык А.И. Антитело к дезоксирибонуклеиновой кислоте при подагре // Ревматология. — 1989. — №2. — С. 30-33.

33.Попова Ю. С. Подагра: этиология, клиника, лечебное питание //Врач. — 1997. — №7. — С.10-12.

34.Ребров А.П., Магдеева Н.А. Артериальная гипертензия у больных подагрой: возможности лечения // Леч. врач. — 2008. — №4. — С. 85-86.

35.Ровда Ю.И. Параметры мочекишечного метаболизма у здоровых детей и больных артериальной гипертензией //Педиатрия. — 1990. — №8. — С.74-78.

36.Федорова Н.Е., Григорьева В.Д. Подагра: современные представления. Лечение на разных этапах развития заболевания // Клин. медицина. — 2002. — №5. — С.9-13.

37.Филиппова В.Г., Чехова В.В., Львова Г.Н. и др. Анализ семейных случаев подагры при использовании тестов на репарацию повреждений ДНК //Тер. архив. — 1989. — №6. — С.54-58.

38.Филоненко С.П., Якушин С.С., Ермакова Т.В. и др. Подагра: проблемы улучшения ранней диагностики //Научн.—практ. ревматология. — 2002. — №4. — С. 131.

39.Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах Российской Федерации //Научн—практ. ревматология. — 2006. — №2. — С.4-9.

40.Хабилов Д.Р., Ерофеева С.А., Мифтахова Э.Э. Висцеральные проявления подагры //Актуальные вопросы внутренних болезней: 90 лет Шамановской больницы. — СПб. — Казань, 2000. — С.219-222.

- 41.Чеброва Н.А., Иванова М.М., Ненашева Т.М. и др. Внесуставные поражения подагры др. //Современные методы диагностики и лечения ревматических заболеваний: матер конф. – СПб, 1993. – С. 65-66.
- 42.Шостак Н.А., Логинова Т. К., Хоменко В.В. и др. Подагра – острый подагрический артрит и возможности его лечения // Рус. мед. журнал. – 2003. – Т. 10, №23. – С. 1258-1261.
- 43.Шукурова С.М. Подагра. – М, 1997. – 71 с.
- 44.Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М. Проблема ревматических заболеваний в России // Рус. мед. журнал. – 2004. – Т. 12, №20. – С. 1121-1122.
- 45.Якунина И.А., Барскова В.Г., Насонова В.А. Эффективность аллопуринола у больной с тофусной подагрой и хронической почечной недостаточностью // Тер. архив. – 2006. – №6. – С.88-91.
- 46.Якунина И.А., Макаров М.А, Северинова М.А. Выявление кристаллов уратов в коленных суставах методом лаважа у больных с подагрой в межприступный период //Ревматология. – 2002. – №2. – С.52.
- 47.Butler R. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension // Hypertension. – 2000. – Vol. 35. – P.746-751.
- 48.Cameron J.S., Moro F., Simmonds H.A. What is pathogenesis of familial gouty nephropathy? //Exp. Medicine and biology. – 1991. – Vol.309. – P.185-189.
- 49.Fiebn C., Zeier M., Grenacher L. et al. Successful treatment of resistant infliximab (remicade®) // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63 (Suppl.1).– Abstr.0448.
- 50.Franse L. V., Pathor M, Di Bari M, et al.: Serum uric acid diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) //J . Hypertens. – 2000. – Vol. 18. – P. 1149-1154.
- 51.Goya Wannamethee S.: Serum uric Acid Is Not an Independent Risk for Coronary Heart Disease // Current Hypertension Reports. – 2001. – Vol. 3.– P.190-196.

52.Hakoda M, Hiral Y et.al. Selection against blood cells deficient in hypoxanthine phosphoribosyltransferase in Lesch-Nyhan heterozygotes occurs at level of multipotent stem cells // Hum. Genet. – 1995.– Vol.96, №6. – P.674-680.

53.Jochanson R. Much ado nothing, or much to do about something? The continuing controversy over of uric acid in cardiovascular disease // Hypertension. – 2000. – Vol.35. – P.10.

54.Mc. Ganagle D, Tain AL, Sankaranarayanan S. et. al. Management of treatment resistant inflammation of acute on chronic tophaceous gout with anakinra //Ann. Rheum Dis. – 2007. –Vol. 66, № 1683. – P.4.

55.Miranda Carus. J. Garcia puig //Medicina Clinica. – 1993. –Vol.101, №5.– P.183-188.

56.Puig I.G. Michan A.D. et al. Femali gout Clinical spectrum and uric acid metabolism //Arh. Int. Med. –1991. – Vol.151, №4.– P.726-732.

57.Verdecchia P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension: the PIUMA study //Hypertension. – 2000. –№36. – P. 1072-1078.

58.Wallace S.L., Singer J. Z. Therapy in gout //Rheum. Dis. Clin.N. Am. – 1988. –Vol.14.– P.441-457.

59.Zhang W, Doberty M, Pascuale E et al. EULAR evidence based recommendation for the diagnosis and management of gout //Ann. Rheum. Dis. – 2005. – №64, (Suppl.III). – P.501.

