

Подагра: от этиологии и патогенеза к диагностике и рациональной фармакотерапии

Л.Э. Атаханова¹, В.В. Цурко², И.М. Булеева³, И.Н. Бойко², С.П. Железнов⁴, Т.Б. Иванова⁵

¹ТАШИУВ, ²ММА им. И.М. Сеченова, ³ГКБ № 7, ⁴НИИ физико-химической медицины МЗ РФ, ⁵МГМСУ

Упоминание о подагре встречается со времен Гипократа. Первое клиническое описание острого подагрического артрита принадлежит английскому врачу Сиденхаму, а заслуга клинициста Гарро состоит в том, что он отделил хронический подагрический артрит от ревматоидного и тем самым заложил основу их дифференциального диагноза. Несмотря на многовековую историю изучения подагры, пик интереса к этому заболеванию наблюдается в последние 10 лет.

Слово «подагра» означает «нога в капкане», и действительно, приступ острого подагрического артрита считается одним из самых болезненных. Больные так описывают его: ногу «как будто грызет собака». Это хорошо видно и на древних изображениях людей, по-видимому, страдающих подагрой, — в ногу вцепляется огромный краб или какое-то другое чудовище.

В МКБ-10 подагра отнесена к подклассу микрокристаллических артритов и включает в себя идиопатический (M10.0), свинцовый (M10.1), лекарственный (M10.2) варианты и подагру, обусловленную нарушением функции почек (M10.3).

Многие исследователи считают, что главной причиной, лежащей в основе развития подагры, является повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови [1].

Патогенез заболевания. В развитии заболевания выделяют 3 основные фазы:

- гиперурикемию и накопление уратов в организме;
- отложение уратов в тканях;
- острое подагрическое воспаление.

Собственно бессимптомная гиперурикемия выявляется примерно у 2–5% мужчин в США, а также у 17% населения Франции, у 7% Испании, у 19,3% России [2, 3]. Низкий уровень урикемии у женщин репродуктивного возраста объясняется влиянием эстрогенов на канальцевую экскрецию уратов. Только с началом менопаузы уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у женщин приближается к таковому у мужчин соответствующего возраста.

Отложение игольчатых кристаллов уратов натрия происходит главным образом в бессосудистых тканях, в первую очередь в хряще и относительно слабо васкуляризованных сухожилиях и связках, дистальных периферических суставах и местах, подвергающихся наибольшему охлаждению (ушная раковина) и тре-

нию (область локтевых суставов и седалищные бугры). Кристаллы в случае продолжительной тяжелой болезни могут откладываться и в крупных суставах, а также в паренхиме внутренних органов, например в почках. Описаны случаи отложения кристаллов в костной ткани позвонков с симптомом сдавления спинного мозга и развитием соответствующей неврологической симптоматики [4]. При кислых значениях pH мочи мочевая кислота легко выпадает в осадок, образуя мелкие пластинчатые кристаллы, способные объединяться в мелкие конкременты и камни. Это может приводить к обструкции мочевыводящих путей. Стойкая гиперурикемия практически в 90% случаев обусловлена пониженной почечной экскрецией уратов, особенно у больных, длительно принимающих мочегонные средства, а также у страдающих почечными заболеваниями, приводящими к снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Повышенный синтез пуринов, как правило, вызывает гиперурикемию; иногда он бывает первичной аномалией, а иногда — следствием ускоренного обновления нуклеопротеинов при таких гематологических заболеваниях, как лимфома, лейкозы или гемолитическая анемия, а также при других болезнях, например при псориазе, связанных с ускоренной пролиферацией и гибелью клеток. В некоторых случаях накопление уратов обусловлено дефицитом фермента гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (ГГФТ) или повышенной активностью фермента фосфорибозилпирофосфат-синтетазы. Дефицит ГГФТ приводит к образованию камней в почках, нефропатии и выраженной ранней подагре, а его полное отсутствие — к неврологическим аномалиям (хореоатетоз, спастичность, замедление умственного развития и навязчивое стремление к самоповреждениям) — синдром Леша — Нихена. Заметно влияют на уровень мочевой кислоты пурины пищевого происхождения (пиво, мясо, икра, бобовые, кофе, какао, шоколад, крепкий чай). Этиловый спирт вызывает распад нуклеотидов в печени и повышенное образование молочной кислоты, которая, как и другие органические кислоты, блокирует секрцию уратов в почечных канальцах. С этим же связано усугубление гиперурикемии при всех видах ацидоза. Лекарственные средства, в частности никотиновая кислота, тиазидные и петлевые диуретики, этамбу-

Л е к ц и я

тол, низкие дозы салицилатов, также могут приводить к повышению содержания мочевой кислоты [5].

Главным механизмом острого подагрического артрита служит реакция «сторожевой полисистемы» плазмы и полиморфно-ядерных лейкоцитов, в первую очередь нейтрофилов, на полианионные кристаллы уратов, которые запускают альтернативный и классический пути активации комплемента, фактор Хагемана, а через них — всю контактную систему полипептидных медиаторов, включая кинины, свертывание, фибринолиз. Взаимодействие кристаллов уратов, особенно покрытых IgG и IgM, с полиморфно-ядерными лейкоцитами и другими фагоцитами приводит к высвобождению и активации ряда воспалительных медиаторов, в первую очередь нейтрофильного лейкотриена B₄. Нейтрофилы, фагоцитируя острые игольчатые кристаллы, погибают, что способствует высвобождению активных кислородных радикалов, а также особого рода кристаллозависимого хемотаксического фактора и огромного количества лизосомальных гидролаз. Макрофаги, фагоцитируя ураты и клеточные обломки, выделяют цитокины ИЛ-1, 6, 8, кахексин, а также простагландины. Это усиливает воспаление и приводит к выделению синовиоцитами коллагеназ, поддерживающих альтерацию. Самоограничение и обратное развитие симптомов артрита зависят от выработки противовоспалительных механизмов главным образом макрофагального и синовиоцитарного происхождения [6].

R.C. Landis и соавт. [7] предположили, что защиту суставов при гиперурикемии обеспечивают резидентные синовиальные макрофаги путем невоспалительного удаления нерастворимых кристаллов. Однако любые триггерные факторы подагрического приступа: травма, в том числе и длительная микротравма, инфекция или хирургическое вмешательство — способны сдвинуть чашу весов в пользу воспаления, привлекая «свежую волну» моноцитов и нейтрофилов из кровотока в пораженный сустав. Спонтанное прекращение острого приступа может быть связано с окончательной дифференцировкой моноцитов в макрофаги.

Клиническая картина. В развитии подагры прослеживаются 4 стадии:

- острый подагрический артрит;
- межприступная, или «интервальная», подагра;
- хронический подагрический артрит;
- хроническая тофусная подагра.

По характеру поражения суставов во временном аспекте выделяют:

- острый артрит — это воспаление суставов продолжительностью не более 3 нед;
- затяжной — от 3 до 12 нед;
- хронический — более 12 нед.

Клиническим проявлением дебюта заболевания является острый артрит периферических суставов, вызванный отложением в суставах и окружающих

тканях, во внутренних органах кристаллов моноурата натрия вследствие перенасыщения жидкостей организма мочевой кислотой.

Классический **типичный острый приступ подагры** в 50–80% случаев возникает внезапно среди полного здоровья через несколько лет бессимптомной гиперурикемии. Он начинается, как правило, ночью или рано утром и проявляется быстрым резчайшим нарастанием боли в одном пораженном суставе. Для первого приступа подагры у мужчин характерен моноартрит и преимущественное поражение суставов стопы: большого пальца, плюснефаланговых, предплюсневых и др. Менее типично воспаление локтевых, лучезапястных суставов и очень редко поражаются плечевые, грудино-ключичные и тазобедренные суставы. В пожилом возрасте приступы подагры протекают менее остро, нередко наблюдается начало заболевания по типу олиго- или даже полиартрита. У женщин часто отмечаются олиго- или полиартриты, примерно у 1/3 больных с вовлечением суставов кисти. Сустав быстро припухает, кожа над ним краснеет, напряжена, затем становится синевато-багровой, горячей на ощупь, температура тела повышается до 38–39°C. Функция пораженных суставов резко нарушается. Как правило, из-за сильной боли пациенты обездвижены. Во время приступа практически всегда отмечаются увеличение СОЭ, повышение уровня сиаловых кислот в крови, фибрина, серомукоида, резко возрастает уровень С-реактивного белка.

Первый приступ подагры обычно длится от 3 до 10 дней, затем боль исчезает, кожа становится обычного цвета, отек проходит и функция сустава, как правило, полностью восстанавливается.

Обострение подагры может быть спровоцировано обильным приемом жирной пищи и алкоголя, переохлаждением, травмой, хирургическими вмешательствами и обострением сопутствующих заболеваний, например локальным воспалением при остеоартрозе. Острый приступ подагры также может возникнуть при воздействии высокой температуры и связанной с этим гиповолемии, например, после посещения бани, сауны, поездки в жаркие страны. У части больных, особенно пожилого возраста, возможны продромальные явления: слабость, повышенная утомляемость, субфебрилитет, головная и суставная или костная боли. Повторные приступы возникают иногда через месяцы, нередко даже через несколько лет. Период без клинических проявлений воспаления суставов называют межприступным. Однако светлые промежутки между острым приступом артрита и следующим приступом укорачиваются, артрит приобретает затяжной характер. Острый приступ артрита может дебютировать и протекать по типу псевдофлегмонозной формы, что проявляется моноартритом любой локализации с резко выраженным воспалением в области сустава и в окружающих тканях; отмечаются выражен-

Л е к ц и я

ные покраснение и отек, высокая температура тела, озноб, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, т. е. клиническая картина этой формы сходна с таковой флегмоны или острого инфекционного артрита.

Характерной особенностью подагрического артрита является спонтанное, без лечения полное обратное развитие симптомов за несколько часов или чаще за несколько дней. Подагра практически всегда прогрессирует. Если вовремя не поставлен диагноз и не проводится соответствующее лечение, атаки учащаются и болезнь приобретает затяжное течение.

При межприступной, или «интервальной», подагре наблюдаются периоды относительно удовлетворительного состояния, иногда с незначительными артралгиями. Но каждое обострение заболевания становится все более тяжелым, в процесс вовлекаются все новые суставы, отмечается выраженная картина периартикулярного поражения. На этой стадии, как правило, всегда появляется сопутствующая патология: артериальная гипертензия, атеросклеротическое поражение сосудов, инсулинорезистентность, повышенный уровень триглицеридов, первые симптомы почечных осложнений гиперурикемии [8, 9].

Хронический подагрический полиартрит развивается у больных после нескольких атак острого подагрического артрита, характеризующегося затяжными приступами и вовлечением в воспаление других суставов, так называемых суставов второй линии поражения, и развитием тофусов. Прогрессируют тугоподвижность и деформация суставов, вплоть до контрактур, развивается атрофия мышц, но анкилозы встречаются крайне редко. Больные с трудом передвигаются, нередко полностью утрачивают трудоспособность. На фоне хронического подагрического артрита продолжают обострения суставного синдрома. Наиболее тяжелой его разновидностью является подагрический статус, характеризующийся непрерывным обострением артрита, обусловленного массивной инфильтрацией уратами окружающих тканей с формированием хронической воспалительной реакции. Как правило, при длительности заболевания 5 лет и более и при высоком неконтролируемом уровне гиперурикемии возникают тофусы — подагрические узлы, содержащие ураты, окруженные соединительной тканью. Они чаще всего локализуются на ушных раковинах, локтях, в бурсах локтевых суставов, на стопах, пальцах кистей, разгибательной поверхности предплечий, бедер, голей, на лбу, в области хрящевой перегородки носа. Часто наблюдаются истончение кожи над тофусом и образование свищей, из которых спонтанно выделяется содержимое в виде пастообразной белой массы.

Классификационные**диагностические критерии подагры**

S.L. Wallace и соавт., одобренные ВОЗ (2000 г.)

А. Наличие характерных кристаллов моноурата натрия в суставной жидкости.

В. Наличие тофусов, содержащих кристаллические ураты, подтвержденные химически или поляризационной микроскопией.

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

- 1) максимальное воспаление сустава уже в первые сутки;
- 2) более чем 1 острая атака артрита в анамнезе;
- 3) моноартикулярный характер артрита;
- 4) гиперемия кожи над пораженным суставом;
- 5) воспаление и боль, локализованные в I плюснефаланговом суставе;
- 6) асимметричное воспаление плюснефалангового сустава;
- 7) одностороннее поражение тарзальных суставов;
- 8) узелковые образования, подозрительные на тофусы;
- 9) гиперурикемия;
- 10) асимметричное воспаление суставов;
- 11) обнаружение на рентгенограммах субкортикальных кист без эрозий;
- 12) отсутствие микроорганизмов в культуре суставной жидкости.

Самым надежным методом диагностики считается обнаружение кристаллов уратов с помощью поляризационной микроскопии. Кристаллы игольчатой формы располагаются вне- или внутриклеточно и обладают отрицательным двойным лучепреломлением (окрашиваются в желтый цвет при расположении параллельно оси красного луча). Внеклеточная локализация кристаллов, как правило, наблюдается в синовиальной жидкости, взятой в межприступный период. При исследовании синовиальной жидкости обнаруживаются признаки воспаления (цитоз 20–100 тыс. лейкоцитов в 1 мм³ с преобладанием нейтрофилов). Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови в период острого артрита снижается и может быть в пределах нормы. Поскольку при бактериальном артрите в синовиальной жидкости также могут обнаруживаться кристаллы уратов, при малейшем подозрении на септический артрит необходимо провести посев синовиальной жидкости на флору. Комбинация из 6 признаков и более подтверждает диагноз. Наиболее достоверны такие признаки, как острый или (реже) подострый артрит, обнаружение кристаллических уратов в синовиальной жидкости и наличие доказанных тофусов. В последнее время верхние границы нормы содержания мочевой кислоты пересматриваются, так как ранее использовали ручной метод, а сегодня — автоматизированные методы. Таким образом, нормальные значения после перерасчета повышаются на 0,4–1,0 мг/дл или 24–60 мкмоль/л и составляют 0,15–0,48 мкмоль/л для мужчин и 0,132–0,42 мкмоль/л для женщин [10]. При клиническом анализе крови определяются повышение СОЭ, уме-

ренный нейтрофильный лейкоцитоз, не исключен реактивный тромбоцитоз.

**Клинические рекомендации
по противовоспалительному лечению острого
и хронического подагрического артрита**

Приступая к лечению больного подагрой, нужно представлять, что купирование острого приступа и лечение хронической подагры требуют разных подходов и разных по механизму действия лекарственных препаратов [3, 5, 9].

Общие рекомендации, которые врач дает больному, сводятся к детальной информации о характере клинических проявлений острого подагрического артрита, об опасности неконтролируемой гиперурикемии и ее последствиях, о необходимости устранения факторов риска при первых проявлениях заболевания, которые чаще всего приводят к рецидивам острого артрита и его хронизации. Обязательны отказ от приема алкоголя и снижение массы тела. Диета должна быть малокалорийная и низкоуглеводная с включением полиненасыщенных жирных кислот, что приводит к уменьшению уровня мочевой кислоты. Больного информируют о побочных явлениях лекарственной терапии.

Быстрое и безопасное купирование острого подагрического артрита в дебюте заболевания и предупреждение его рецидивов — главная задача лечения. Большое значение придается также предотвращению хронизации болезни, сопровождающейся образованием тофусов, поражением почек и деструкцией суставов, и профилактике и лечению сопутствующих заболеваний и осложнений лекарственной терапии [11, 12].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) для купирования острого приступа подагрического артрита чаще всего используют в полной терапевтической дозе. Они удобны в применении, достаточно безопасны и эффективны, но у больных с острым подагрическим артритом действуют в среднем только через 12–24 ч. НПВП назначают в высоких дозах, при получении эффекта через несколько суток дозу снижают, вплоть до полной отмены препарата. Можно использовать, например, **индометацин**: в первые 2 сут по 50 мг внутрь каждые 6 ч, затем в течение 3 сут — по 50 мг каждые 8 ч, а затем еще 2–3 сут по 25 мг каждые 8 ч. Эффективны **диклофенак натрия**, селективные НПВП (**нимесулид**) в дозах 200–400 мг/сут. Препараты длительного действия не используют.

Нимесулид имеет более чем 50-летнюю историю применения. С конца прошлого века в ряде стран он занимает ведущие позиции среди всех НПВП. По химическому составу нимесулид представляет собой 4-нитро-2-феноксиметан-сульфонаниламид, характеризуется нейтральным рН. Препарат назначают в таблетированной и гранулированной форме в дозе 100–200 мг в зависимости от выраженности суставного синдрома. Независимо от приема пищи он бы-

стро подвергается абсорбции и на 99% связывается с альбумином. Нимесулид также производится в виде свечей. Уже через 30 мин после приема первой дозы препарата в сыворотке крови и синовиальной жидкости достигается 25–80% его максимальной концентрации, что обуславливает анальгезию [13, 14]. Препарат относится к преимущественно селективным ЦОГ-2, что объясняет его низкую гастротоксичность. Выводится в неизменном виде с мочой и калом. В связи с этим снижение клиренса креатинина до 30–80 мл/мин не требует коррекции дозы. Следует отметить следующие два важных свойства Нимесулида: способность ингибировать ФНО- α , синтез ИЛ-6 и урокиназы, а также воздействовать на глюкокортикоидные рецепторы. В синовиальной жидкости у больных артритом нимесулид ингибирует коллагеназу, разрушающую хрящевую ткань, и тем самым защищает ее [15].

На базе ГKB № 7 мы изучали эффективность и безопасность нимесулида (**найз**), представляющего собой НПВП класса сульфонанилидов. Являясь селективным конкурентным ингибитором ЦОГ-2, препарат оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Не менее важно и то, что он обратимо ингибирует образование простагландина E_2 как в очаге воспаления, так и в восходящих путях ноцицептивной системы, включая пути проведения болевых импульсов спинного мозга. Уменьшение концентрации простагландина E_2 ведет к снижению степени активации простаноидных рецепторов EP-типа, что выражается в усилении анальгетического и противовоспалительного эффекта. Найз активно ингибирует высвобождение ФНО- α , обуславливающего каскадное образование цитокинов, в то же время он ингибирует синтез металлопротеиназ, в большей степени эластазы и коллагеназы, и тем самым предотвращает разрушение протеогликанов и коллагена хрящевой ткани.

Мы применяли найз по 100 мг 2 раза в день в течение 14 дней у 28 больных (средний возраст — 58,2 года) с подагрой (по S.L. Wallace) и хроническим подагрическим артритом (средняя длительность заболевания — 7,9 года) с поражением от 3 до 7 суставов. 17 больных продолжали применять аллопуринол (7 — регулярно, 10 — с перерывами). Основными показаниями для отбора в исследование были длительный артрит нескольких суставов и неэффективность ранее проводившейся терапии НПВП. 10-дневный курс лечения найзом оказался эффективным — уже к 3-м суткам более чем у половины больных отмечали положительную динамику в отношении боли и воспаления. Боль в покое, оцененная по ВАШ, к 10-му дню снизилась с 6,58 до 4,2 см, тогда как боль при движении — с 7,38 до 2,83 см. Наиболее значимым для оценки суставного синдрома было то, что на фоне приема найза снизился суставной индекс с 5,1 до

Л е к ц и я

1,2 балла. К 7-му дню терапии болевой синдром значительно уменьшился более чем у 70% больных.

Колхицин лучше всего действует при раннем назначении, т.е. в первые 12–24 ч; эффект развивается через 6–12 ч. Рекомендации по лечению колхицином сводятся к следующему:

- препарат принимают внутрь по 0,5 мг каждый час или по 1 мг каждые 2 ч до появления побочных эффектов (тошнота, рвота, понос) или достижения дозы 6 мг/сут (при нарушении функции печени и почек и у пожилых максимальная суточная доза — 1,2 мг).

- при внутривенном ведении колхицин действует быстрее и дает меньше желудочно-кишечных осложнений, но при этом отмечается большая токсичность, в частности угнетение кроветворения. Препарат разводят в 10–20 мл 0,9% NaCl и вводят за 3–5 мин. Колхицин ни в коем случае не должен попасть под кожу: это может вызвать некроз. Начальная доза — 2 мг, при необходимости через 6 ч вводят еще 1–2 мг; максимальная суточная доза — 4 мг. Дозу уменьшают у больных, длительно принимающих колхицин внутрь, у пожилых и при значительном нарушении функции печени и почек. В последующие 7 сут колхицин нельзя ни вводить внутривенно, ни принимать внутрь (возможен летальный исход!) [16]. Чтобы негативный эффект колхицина не превысил его лечебное действие, не рекомендуется назначать колхицин пациенту, которого врач видит впервые и у которого не исследована функция почек (в частности, клиренс креатинина), тем более если это пожилой пациент.

Кортикостероиды применяют при противопоказаниях к колхицину и НПВП. Быстрый эффект дает внутрисуставное введение. Применяют **метилпреднизолон** и **триамцинолон**. В крупные суставы (коленный, голеностопный, плечевой) вводят 20–40 мг, в средние (лучезапястный, локтевой) — 10–20 мг, в мелкие суставы кистей и стоп — 5–15 мг препарата. Чтобы ускорить обезболивание, в одном шприце с кортикостероидами вводят 1 мл 1% лидокаина. Кортикостероиды внутрь (преднизолон 40–60 мг/сут) назначают до прекращения приступа, а затем быстро отменяют. Относительная противовоспалительная активность кортикостероидов: кортизон 0,8 г, гидрокортизон 1 г, преднизолон 4 мг, метилпреднизолон 5 мг, дексаметазон 25 мг. Однако следует помнить, что назначение кортикостероидов неизбежно ведет к переходу заболевания в хроническую форму, поэтому показания для их назначения весьма относительны.

Частые (до 4 и более в год) рецидивы приступов острого подагрического артрита, хронические формы подагры и нефролитиаз с высоким уровнем мочевой кислоты — абсолютные показания к проведению терапии, снижающей уровень мочевой кислоты, в частности к назначению ингибиторов гипоксантиноксидазы.

Гипоурикемические средства показаны при частых приступах артрита, поражении почек, значи-

тельным повышении концентрации мочевой кислоты в крови и моче. За 5–7 дней до начала гипоурикемической терапии назначают колхицин (0,5 мг внутрь 2 раза в сутки) для профилактики обострения артрита. Если при нормальном уровне мочевой кислоты приступы не возникают в течение 6–8 нед, колхицин отменяют.

Аллопуринол ингибирует ксантиноксидазу, снижая выработку мочевой кислоты. Нельзя начинать терапию аллопуринолом во время острой атаки артрита, необходимо сначала купировать суставной синдром. Если же приступ артрита развился на фоне приема аллопуринола, что возможно в первые полгода лечения или при неадекватном подборе дозы и сохраняющейся гиперурикемии, то отменять его не следует. Для профилактики острых приступов и тяжелых побочных реакций рекомендуется титрование дозы: начинают терапию с дозы 50 мг, далее под контролем уровня мочевой кислоты каждые 2 нед увеличивают дозу на 50 мг до достижения нормоурикемии. Отражением правильного подбора дозы является скорость снижения уровня гиперурикемии — не более 10% от исходных цифр в течение первого месяца: «чем медленнее, тем лучше». Для профилактики острого приступа артрита в начале терапии аллопуринолом возможно применение небольших доз НПВП в виде коротких курсов. Поддерживающая доза аллопуринола может составлять не более 100 мг/сут, максимум 200 мг/сут. Для больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) рекомендуется поддерживающая доза 50 мг/сут. Дозу уменьшают и при нарушении функции печени. Необходимо помнить, что при отмене аллопуринола уровень мочевой кислоты нарастает в течение 3–4 дней.

Побочное действие чаще всего (до 5% случаев) характеризовалось аллергическими реакциями — от легкой сыпи до синдрома Стивенса—Джонсона с лихорадкой, эозинофилией, поражением печени и почек. Риск развития побочных эффектов выше при ХПН и приеме диуретиков. В тяжелых случаях применяют кортикостероиды. Аллопуринол усиливает действие непрямых антикоагулянтов, меркаптопурина и азатиоприна, при одновременном применении их дозы снижают на 60–75%.

Урикозурические средства усиливают выведение мочевой кислоты почками. Перед началом лечения определяют СКФ и экскрецию мочевой кислоты. При СКФ <50 мл/мин урикозурические средства неэффективны. При экскреции мочевой кислоты свыше 800 мг/сут они противопоказаны из-за риска образования камней. Для профилактики камнеобразования рекомендуют обильное питье и ощелачивание мочи. При обострении артрита дозу не меняют.

Пробенецид. Начальная доза — 250 мг внутрь 2 раза в сутки, затем дозу повышают на 500 мг/сут каждую

Л е к ц и я

неделю, пока не нормализуется уровень мочевой кислоты в крови или пока ее суточная экскреция не превысит 800 мг/сут. Максимальная доза — 3000 мг/сут. В большинстве случаев достаточно 1000–1500 мг/сут в 2–3 приема. Салицилаты и пробенецид ослабляют действие друг друга, поэтому одновременно их не назначают. Пробенецид уменьшает выведение пенициллина, индометацина и производных сульфонилмочевина. Побочное действие минимально.

Сульфинпиразон. Действует аналогично пробенециду, кроме того, он обладает антиагрегантными свойствами. Начальная доза — 50 мг внутрь 2–3 раза в сутки, в дальнейшем ее повышают на 100 мг/сут ежедневно до нормализации уровня мочевой кислоты в крови. Максимальная доза — 800 мг/сут. В большинстве случаев достаточно 300–400 мг/сут в 3–4 приема. Пробенецид и сульфинпиразон противопоказаны при мочекаменной болезни, почечной недостаточности, гастрите, язве желудка, гепатите, лейкопении.

В случаях непереносимости антиподагрических препаратов и угрозы развития подагрической нефропатии назначают экстракорпоральный плазмообмен, гемосорбцию.

Дополнительный прием жидкости (не менее 2–2,5 л в день) полезен всем больным подагрой, особенно при склонности к камнеобразованию в почках. Для уменьшения камнеобразования показаны **диакарб** по 250 мг/сут, который увеличивает рН мочи, и особенно **цитрат натрия** по 6–8 мг/сут дробно, ощелачивающий мочу и способствующий растворению уратных и оксалатных камней. При подагре необходимо дополнительное введение витаминов группы С и В [17].

В межприступный период назначают диатермию, грязевые и парафиновые аппликации. Санаторно-ку-

рортное лечение можно проводить на курортах с сероводородными ваннами (Горячий Ключ, Пятигорск, Минеральные Воды, Сочи — Мацеста, Хоста), с радоновыми источниками (Пятигорск, Хмельник). Грязевые аппликации рекомендуют проводить в Анапе, Пятигорске, Саках, Светлогорске, Старой Руссе. Целесообразно использовать минеральные источники в Ессентуках, Горячем Ключе, Железноводске, Нальчике, Старой Руссе, Трускавце, Феодосии на протяжении 3–7 лет.

Прогноз при подагре в большинстве случаев благоприятен, особенно при своевременном распознавании и рациональной терапии. Наиболее прогностически неблагоприятными факторами считаются: раннее развитие заболевания (до 30 лет), стойкая гиперурикемия, превышающая 0,6 ммоль/л, стойкая гиперурикозурия, превышающая 1100 мг/сут, наличие мочекаменной болезни в сочетании с инфекцией мочевыводящих путей, прогрессирующая нефропатия, особенно в сочетании с сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

Таким образом, подагра характеризуется непостоянными этиопатогенетическими механизмами развития и течения. Заболевание возникает при отложении кристаллов моноурата натрия на фоне гиперурикемии, в последующем развивается острый суставной синдром по типу рецидивирующего с переходом в большинстве случаев в хронический. НПВП в лечении как острого, так и хронического подагрического артрита являются препаратами первой линии. Наши исследования показали, что найз является эффективным и безопасным препаратом в лечении суставного синдрома при хроническом подагрическом артрите.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Bird L. Gouty inflammation crystal clear. *Nature reviews immunology* 2006; 9(6): 627–8.
2. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота — маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений? *РМЖ* 2002; 10:431–6.
3. *Терапевтический справочник Вашингтонского университета*. Под ред. Ч. Кэри, Х. Ли, К. Велтхе. М.: Практика, 2000; 608–3.
4. St. George E. et al. Spinal cord compression: an unusual neurological complication of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 6:711–2.
5. Дидковский Н.А. и др. Подагра: современный взгляд на этиопатогенез и новые перспективы в лечении. *Клин геронтол* 2005; 4: 26–9.
6. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2001; 120–6.
7. Landis R.C., Yagnik D.R. et al. Safe disposal of inflammatory monosodium urate monohydrate crystals by differentiated macrophages. *Arthritis and Rheum* 2002; 11: 3026–33.
8. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Научно-практическая ревматол* 2004; 1: 5–7.
9. Насонова В.А., Барскова В.Г. Подагра. В руководстве для врачей: Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Под ред. В.А. Насоновой и Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2007; 188–200.
10. Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А. Применение нимесила при подагрическом артрите. *Тер арх* 2003; 5:60–4.
11. Бунчук Н.В. Фармакотерапия подагры. *РМЖ* 2000; 9:392–5.
12. Железнов С.П. и др. Подагра: современное представление об этиопатогенезе, диагностические критерии, варианты начала заболевания и лечение (лекция).
13. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонова В.А. Нимесулид: механизмы действия и применение при подагре. *Справоч. поликлинического врача* 2006; 8: 11–5.
14. Bianchi M. et al. Plasma and synovial fluid concentration of nimesulide and its main metabolite after a single or repeated oral administration in patients with knee osteoarthritis. *J Internat Med Res* 2006; 34(4): 348–54.
15. Rainsford K.D. Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res. Opin* 2006; 22(6): 1161–70.
16. Барскова В.Г., Якунина И.А. Противовоспалительная терапия острого и хронического подагрического артрита. *Consilium Medicum* 2005; 2(7):103–6.