

# Комплексная терапия хронического подагрического артрита

М.С. Елисеев, Я.Б. Хренников  
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Подагра относится к группе микрокристаллических артритов, одним из патогномоничных клинических проявлений ее является образование депозитов моноурата натрия (МУН) с формированием тофусных образований [1]. Хотя подкожные тофусы входят в число 12 основных клинических критериев подагры [2], они возникают уже на поздней стадии заболевания. Учитывая, что, помимо длительности заболевания, определяющим фактором в формировании тофусов является выраженность гиперурикемии [3], большое значение имеют своевременная диагностика и назначение уратснижающих препаратов, способствующих постепенному рассасыванию тканевых отложений кристаллов МУН [4]. Тем не менее значительная часть больных подагрой не получают адекватной помощи, что влечет за собой формирование тофусных форм заболевания. Так, по данным В.А. Насоновой [1], в большинстве случаев диагноз подагры ставят не ранее чем через 7–8 лет после первого приступа артрита. В среднем же появления тофусов следует ожидать через 6–11 лет после первой атаки подагрического артрита [5, 6], через 6 лет после дебюта заболевания подкожные тофусы выявляются уже у 40% больных [6], причем в ряде случаев они возникают после одного или нескольких приступов подагрического артрита [5, 6].

Часто при развитии кристаллиндуцированного воспалительного процесса или в результате дистрофических изменений кожных покровов на фоне локальной ишемии в области тофусов происходят прорыв их содержимого и формирование раневого дефекта. При значительном размере вскрывшегося тофуса могут возникать длительно незаживающие хронические язвы, причем одним из наиболее тяжелых осложнений считается их инфицирование.

Основным методом лечения хронической тофусной подагры является применение аллопуринола и урикозурических препаратов, что способствует постепенному рассасыванию тканевых отложений уратов [4]. Однако этот процесс очень медленный, кроме того, иногда назначение уратснижающих препаратов невозможно из-за наличия у них множества противопоказаний и побочных эффектов. Не всегда эффективно и хирургическое лечение в силу развития локальной гипоксии и нарушения трофики, связанных с выраженной индукцией кристаллами МУН окружа-

ющих тканей. В таких случаях большое значение может иметь применение лекарственных средств, ускоряющих процессы репарации и заживление раневых поверхностей. Одним из наиболее широко используемых с этой целью препаратов является **актовегин**, высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом ультрафильтрации из крови телят. Эффект препарата максимально выражен именно при гипоксическом повреждении тканей, а отличительной его чертой следует признать многофакторность фармакологического действия: влияние на процессы внутриклеточного метаболизма, восстановление кровообращения в ишемизированных тканях, стимуляция ангиогенеза, инсулиноподобное действие. Последний, наиболее клинически значимый для заживления ран эффект, обусловленный улучшением транспорта глюкозы и утилизации ее в ишемизированных тканях [7], связан с активностью входящих в состав препарата олигосахаридов [8]. Перспективным считается и применение актовегина при профилактике гнойно-септических осложнений после хирургических вмешательств [9].

Целью данной работы явилась оценка клинической эффективности актовегина в терапии хронической тофусной подагры у больных с длительно незаживающими язвенными дефектами на месте вскрывшихся подкожных тофусов.

**Материал и методы.** С 2004 по 2006 г. было обследовано 20 больных хронической тофусной подагрой (критерии S.L. Wallace и соавт., 1977) [2] с незаживающими ранами в области вскрывшихся тофусов. Лечение проводилось в стационаре ГУ Института ревматологии РАМН. Медиана и интерквартильный размах возраста больных составил 58,5 [52,8; 66,3] года (от 43 до 80 лет), длительность подагры — 11,5 [7,8; 16,3] года (от 5 до 27 лет). Среди включенных в исследование больных было 19 мужчин и 1 женщина. Единичные (не более 3) подкожные тофусы размером до 1 см обнаружены у 4 больных. У остальных пациентов имелись множественные тофусные образования, при этом размеры некоторых из них достигали величины крупного грецкого ореха (5–7 см). Абсолютным условием включения больных в исследование было наличие у них язвенных дефектов кожи в местах вскрывшихся тофусов, возникших не менее чем за полгода до обращения в клинику и сохранившихся на момент осмотра.

В этом случае язвенные дефекты считались хроническими. Больных с язвенными дефектами в области тофусов, возникшими менее чем за полгода до обращения в клинику, в исследование не включали.

Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови определяли до и после проведения курса терапии актовегином уриказо-пероксидазным методом на анализаторе фирмы «Вауег». Состояние нормоурикемии констатировали при сывороточном значении мочевой кислоты < 416 мкмоль/л.

Для лечения хронических язвенных дефектов кожи использовали комбинацию ежедневных внутривенных инфузий 250 мл 20% актовегина в течение 10–14 дней и местного применения 20% актовегина в виде геля на протяжении 3 нед. Другое местное лечение не проводилось.

Уратснижающие препараты во время исследования не назначали. Если больные на момент осмотра уже принимали аллопуринол (не менее чем 6 мес), доза препарата оставалась неизменной в течение всего исследования.

Учитывая недостаточную эффективность или наличие противопоказаний к применению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), 12 больным провели курс внутривенных инъекций глюкокортикоидов. Суммарная доза метилпреднизолона, вводимого внутривенно на 200 мл раствора NaCl 0,9%, колебалась от 250 до 1500 мг, в 4 случаях дополнительно вводили дипроспан 1,0 мл внутрисуставно или внутримышечно (1–3 инъекции). Остальные 8 больных получали внутрисуставные или внутримышечные инъекции дипроспана 1,0 мл (1–3 инъекции).

Клиническую эффективность лечения оценивали при поступлении больных в стационар и после завершения курса терапии актовегином. Диаметр язвенных дефектов измеряли при помощи миллиметровой линейки в наиболее широкой части язвы.

Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]. Статистическую обработку данных проводили на компьютере с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Для сравнения 2 зависимых групп по одному признаку использовали непараметрический критерий Вилкоксона (W-тест). Качественные показатели в группах оценивали путем анализа таблиц сопряженности методом  $\chi^2$  с использованием точного двустороннего критерия Фишера.

**Результаты исследования.** Клиническая характеристика больных на момент госпитализации свидетельствовала о тяжелом течении подагры. Медиана и интерквартильный размах сывороточного уровня мочевой кислоты составили 450,2 [416,4; 484,5] мкмоль/л. У 5 больных сывороточный уровень мочевой кислоты соответствовал нормоурикемии, все они на момент включения в исследование получали аллопуринол. Только 7 из 20 больных регулярно принимали аллопу-

ринол, и лишь 5 – более 1 года. Доза аллопуринола колебалась от 100 до 300 мг/сут.

Все больные вынуждены были принимать либо НПВП (15 из них принимали диклофенак в дозе 50–150 мг/сут, 2 – индометацин по 100 мг/сут, 1 – кетопрофен по 200 мг/сут), либо другие противовоспалительные препараты. Так, 1 больной получал колхицин по 1 мг/сут и 1 – метипред по 8 мг/сут.

Суставной статус характеризовался наличием пораженного суставного синдрома. Число припухших на момент осмотра суставов только у 1 больного равнялось 2, еще у 1 – 3, у остальных больных выявлялся полиартрит. В среднем же число припухших на момент осмотра суставов достигало 8 (от 4 до 16) [6; 10]. Общее количество пораженных за время болезни суставов составило 15 [9; 20]. Число выявляемых при осмотре подкожных тофусов колебалось от 3 до 30 [10; 17] (в среднем – 14).

Число язвенных дефектов на месте вскрывшихся тофусов у больных также было различным (от 1–2 до 8–10). Некоторые из образовавшихся кожных дефектов представляли собой длительно незаживающие язвы, достигающие нескольких сантиметров в диаметре.

Сравнительная клиническая характеристика больных до и после лечения представлена в таблице, из которой следует, что в результате лечения значительно сократилось число припухших суставов ( $p=0,003$ ). К концу курса терапии актовегином отмечалось и статистически достоверное уменьшение количества язвенных дефектов кожи и размеров оставшихся язв (отмечалось полное заживление большинства раневых поверхностей). У 8 из 20 больных к концу исследования констатировано полное заживление всех имевшихся язвенных дефектов кожи, причем у 2 из них уже в течение 1-й недели лечения. Явную положительную динамику претерпели и хронические обширные длительно незаживающие язвы: из 75 язвенных дефектов 46 (т.е. почти 2/3, или 61%) зажили полностью. Так, если на момент госпитализации у 20 больных в сумме было 98 дефектов кожи, то через 2 нед терапии – уже 69, а к концу курса лечения актовегином – только 37 ( $p<0,0001$ ). Причем отмечалась явная тенденция к заживлению оставшихся раневых поверхностей, что подтверждает достоверное уменьшение их диаметра (см. таблицу).

Ни у одного больного септических осложнений в области язвенных дефектов кожи за время наблюдения не выявлено.

**Обсуждение.** Как и многим другим ревматическим заболеваниям, подагре свойственны многообразие клинических форм и широкая вариабельность течения. Однако из-за приступообразного течения артрита, характерного для начала болезни, легкости, с которой чаще всего купируются эти первые приступы, доступности уратснижающих препаратов подаг-



## Схемы применения в составе комплексной терапии различных заболеваний

- **ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ (ДИСЦИРКУЛЯТОРНАЯ, ПОСТТРАВМАТИЧЕСКАЯ, ПОСЛЕДСТВИЯ ИНСУЛЬТА)**  
200-800 мг в сутки (5-20 мл) внутривенно 10-14 дней, далее по 1-2 таблетке (200 мг) 3 раза в день в течении 4 недель
- **НАРУШЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО (АРТЕРИАЛЬНОГО И ВЕНОЗНОГО) КРОВООБРАЩЕНИЯ И ИХ ПОСЛЕДСТВИЯ (АРТЕРИАЛЬНАЯ АНГИОПАТИЯ, ЯЗВЫ ГОЛЕНИ)**  
400-1000 мг в сутки (10-25 мл) внутривенно 10-14 дней, затем по 1 таблетке (200 мг) 3 раза в сутки в течении 1-2 месяцев. При наличии язвенного процесса дополнительно применять наружные формы
- **ТРОФИЧЕСКИЕ И ДРУГИЕ ПЛОХО ЗАЖИВАЮЩИЕ ЯЗВЫ, ОЖОГИ**  
10 мл внутривенно или 5 мл внутримышечно ежедневно (дополнительно к местному лечению препаратом Актовегин в лекарственных формах для местного применения)

## Ф а р м а к о т е р а п и я

ру принято считать относительно «благополучной» в отношении течения и прогноза болезнью. К сожалению, это не совсем так. Развитие хронической тофусной подагры – не редкость, это одна из наиболее часто встречающихся форм заболевания [6]. Так, имеющиеся в настоящее время данные позволяют рассма-

ем противопоказаний к назначению НПВП, несмотря на доказанную эффективность [15] (о чем свидетельствуют и результаты нашего исследования: было достигнуто быстрое снижение числа припухших суставов), к сожалению, не способствует заживлению раневых поверхностей [16].

*Характеристика больных подагрой (n=20) до и после лечения актовегином, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]*

Показатель	До лечения	После лечения	p
Общее число язв	5 [3; 7]	2 [0; 3]	0,006
Число хронических язв	4 [2; 5]	2 [0; 3]	0,013
Диаметр хронических язв, см	1,9 [1,2; 2,5]	0,7 [0,3; 0,9]	0,004
Уровень мочевой кислоты, мкмоль/л	450,2 [416,4; 484,5]	435,7 [402,0; 469,3]	н.д.*
Число припухших на момент осмотра суставов	8 [6; 10]	3 [1; 5]	0,003

\* различия недостоверны.

тривать подагру как хроническое системное заболевание, в основе которого лежит микрокристаллическое воспаление. Пересматриваются подходы к диагностике, оценке тяжести течения, лечению подагры, выбор которого должен быть строго индивидуален, при этом важно учитывать наличие коморбидных заболеваний. И именно инфицирование тофусов, по мнению экспертов, – одно из наиболее опасных осложнений подагры [10]. Нельзя забывать и о связанных с наличием тофусов функциональной недостаточности и болевом синдроме. Часто именно косметические, социальные и бытовые проблемы, обусловленные наличием крупных незаживающих язвенных дефектов, воспринимаются больным как основные и требующие незамедлительного решения.

Один из ведущих методов терапии подкожных тофусов – хирургический. Он направлен на коррекцию функциональной недостаточности, косметических дефектов благодаря механическому удалению депозитов МУН [11]. Однако, несмотря на безусловно хорошие клинические результаты, после операции нередко развиваются осложнения. Это могут быть обострения артрита [12, 13] или осложнения, связанные с трофическими нарушениями, в виде формирования плохо заживающих свищевых ходов, некротических изменений в области наложенных швов [14].

Применение глюкокортикостероидов, обусловленное недостаточной эффективностью или наличи-

**Заключение.** Итак, использование в комбинированной терапии хронической подагры, осложненной вскрывшимися тофусами, актовегина, улучшающего процессы тканевого метаболизма и обладающего выраженными репаративными свойствами, представляется полностью оправданным. Ранее мы сообщали о нескольких случаях успешного применения актовегина при подагре [17], что послужило основой для данного исследования. Кроме того, огромный опыт практического использования актовегина при лечении ишемических язв различного генеза [18–22] позволил нам при подборе комплексной терапии хронической подагры с наличием язв кожных покровов в области вскрывшихся тофусов остановить свой выбор именно на этом препарате.

Оценка эффективности терапии актовегином, основанная на анализе объективных клинических данных, показала несомненное клиническое улучшение в виде достоверного уменьшения числа и размеров имеющихся раневых поверхностей в области вскрывшихся тофусов, в том числе у больных с хроническими язвенными дефектами кожи.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что использование различных форм актовегина может с успехом применяться с целью заживления язвенных дефектов кожи при хронической тофусной подагре.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология 2004, 1: 5–7.  
2. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al.

Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout. *Arthr Rheum*, 1977; 20: 895–900.  
3. Gutman A.B. The past four decades of progress in the knowledge of gout, with an assessment of the present status. *Arthr Rheum* 1973; 16: 431–45.

4. Gutman A.B. Gout, in Beeson PB, McDermott W (eds): *Textbook of Medicine* (ed 12). Philadelphia: Saunders, 1967, 1238 p.  
5. Hench P.S. The diagnosis of gout and gouty arthritis. *J Lab Clin Med* 1936; 220: 48–55.  
6. Барскова В.Г. Метаболический синдром и

- кардиоваскулярные нарушения при подагре. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006; 291 с.
7. Серегин Г.И., Ленькова Н.А., Рытвинский С.С. и др. Актонегин в комплексной терапии больных с обширными раневыми повреждениями. Актонегин. Новые аспекты клинического применения. Сборник научно-практических статей. М., 2002; 187–92.
  8. Obermaier-Kusser B., Muhlbacher C., Mushack J. et al. Further evidence for a two-step model of glucose-transport regulation. Inositol phosphate-oligosaccharides regulate glucose-carrier activity. *Biochem J* 1989; 3: 699–705.
  9. Николаенко Э.М., Фигурова Л.М., Волков Н.И. и др. Актонегин. Новые аспекты применения в клинической практике. Сборник научных статей. М., 1995; 32–41.
  10. Zhang W., Doherty M., Pascual-Gmez E. et al. EULAR evidence based recommendation for the diagnosis and management of gout. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(suppl III): 501.
  11. Stroub R.L., Smith J.W., Carpenter K.G., Dietz G.H. The surgery of gout in the upper extremity. *J Bone Joint Surg [Am]* 1961; (43): 731–51.
  12. Linton R.R., Talbott J.H. Surgical treatment of tophaceous gout. *Ann Surg* 1943; 117: 161–82.
  13. Larmon W.A. Surgical management of tophaceous gout. *Clin Orthop* 1970; 71: 56–69.
  14. Павлов В.П., Асин Б.А., Макаров С.А. и др. Хирургическое лечение хронической подагры. Научно-практическая ревматология, 2000; 3: 54–6.
  15. Groff G.D., Franck W.A., Raddatz D.A. Systemic steroid therapy for acute gout: a clinical trial and review of the literature. *Semin Arthr Rheum* 1990; 19(6): 329–36.
  16. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев Ю.В. Глюкокортикоиды в ревматологии. М.: Медицина, 1998.
  17. Елисеев М.С., Барскова В.Г. Применение актовегина у больных с изъязвившимися подагрическими тофусами. Научно-практическая ревматология 2005; 5: 35–9.
  18. Kuztos D., Bereczky M., Ablonczy D. et al. A controlled trial comparing two drugs used to treat peripheral vascular disorders with trophic lesions. *VASA* 1972; 1: 212.
  19. Monnard P. Konservative Behandlung von Lochgeschwüren und diabetischer Gangran mit einem eiweißfreien Kalbsblutextrakt. *Praxis, Schweiz. Rundschau f Med* 1974; 63: 909.
  20. Tsang M.W., Wong W.K., Hung C.S. et al. Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers. *Diabetic Care* 2003; 26(6): 1856–61.
  21. Новицкий В.А., Смолянинов А.Б., Гаврюшин О.А. и др. Коррекция расстройств при лечении больных с длительно рубцующимися гастродуоденальными язвами препаратом Актонегин. Проблемы излечимости в гастроэнтерологии. Решенные и нерешенные клинические загадки: Труды 25-й конференции. Смоленск, 1997; 392–7.
  22. McLauchlan G.J., Handoll H.H. Interventions for treating acute and chronic Achilles tendinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2, CD000232 [MEDLINE].

## Применение цитратных смесей у больных подагрой и нефролитиазом

Ф.М. Кудяева, М.С. Елисеев, В.Г. Барскова

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Поражение почек при подагре наряду с артритом является одним из основных клинических проявлений болезни, поскольку именно функциональное состояние почек, главного органа выведения мочевой кислоты, определяет тяжесть течения и в итоге прогноз заболевания [1]. Развитию гиперурикемии при подагре способствует множество факторов, приводящих либо к гиперпродукции, либо к снижению экскреции мочевой кислоты, чаще же наблюдается сочетание указанных состояний [2].

Нефролитиаз у больных первичной подагрой встречается в 1000 раз чаще, чем в популяции [3]. Уролитиаз при подагре выявляется в 20% случаев, что также в сотни раз чаще, чем у больных без подагры, и зачастую (в 40% случаев) предшествует суставным проявлениям подагры.

Частота нефролитиаза, выявляемого при УЗИ, у пациентов, находившихся на стационарном лечении в нашем институте, была достаточно высокой (68,7%).

Кроме того, больные подагрой и нефролитиазом были старше, имели большее количество пораженных суставов, длительность последнего обострения,

частоту артрита, число тофусов и собственно индекс тяжести подагры, нежели пациенты без нефролитиаза. Частота выявления симптома «пробойника» у больных подагрой с нефролитиазом была выше, чем у таковых без нефролитиаза [4].

Хотя в состав почечных камней могут входить не только ураты, ядро камня всегда уратное. В связи с этим нефролитиаз у больных подагрой следует рассматривать как тофусную форму заболевания.

Уровень экскреции мочевой кислоты — важный, но не единственный фактор, влияющий на риск камнеобразования. Существенную роль играет и величина рН мочи. Так, при изменении рН с 5,0 до 8,0 резко возрастает растворимость мочевой кислоты и соответственно ее экскреция с 8 до 1520 мг/день, что ведет к супернасыщению мочи мочевой кислотой [5].

Таким образом, применение у больных подагрой цитратных препаратов, способствующих защелачиванию мочи и рассасыванию камней, может иметь важное значение, особенно в начале лечения аллопуринолом.

В настоящее время единственным доступным в России препаратом, оказывающим нефролитолити-