

- al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation* 2007; 116: 480–8.
69. Atsmon A., De Vries A., Lazebnik J. et al. Dissolution of renal uric acid stones by oral alkalization and large fluid intake in a patient suffering from gout. *Am J Med* 1959; 27: 167–71.
70. Heise G.W., Muller G.W. [Contributions on the formation and dissolution of urinary calculi] [German]. *Urologe* 1966; 5: 171–7.
71. Wyngaarden J.B., Kelley W.N. Gout and hyperuricaemia. New York: Grune & Stratton, 1973.
72. Pak C.Y., Sakhaee K., Fuller C. Successful management of uric acid nephrolithiasis with potassium citrate. *Kidney Int* 1986; 30: 422–8.
73. Stein H.B., Hasan A., Fox I.H. Ascorbic acid-induced uricosuria: a consequence of megavitamin therapy. *Ann Intern Med* 1976; 84: 385–8.
74. Sutton J.L., Basu T.K., Dikerson J.W. Effect of large doses of ascorbic acid in man on some nitrogenous components of urine. *Hum Nutr Appl Nur* 1983; 37: 136–40.
75. Huang H.Y., Appel L.J., Choi M.J. et al. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1843–7.
76. Gibson T., Kilbourn K., Horner I. et al. Mechanism and treatment of hypertriglyceridaemia in gout. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: –5.
77. Kullich W., Ulreich A., Klein G. Changes in uric acid and blood lipids in patients with asymptomatic hyperuricemia treated with diet therapy in a rehabilitation procedure [German]. *Rehabilitation Stuttg* 1989; 28: 134–7.
78. Dessein P.H., Shipton E.A., Stanwix A.E. et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 539–43.
79. Blau L.W. Cherry diet control for gout and arthritis. *Tex Rep Biol Med* 1950; 8: 309–11.
80. Jacob R.A., Spinozzi G.M., Simon V.A. et al. Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women. *J Nutrition* 2005; 133: 1826–9.
81. Ильина А.Е., Барскова В.Г. Применение урисана при подагре. *Совр ревматол* 2008; 1: 81–3.
82. White B. Ginger: An Overview. *Am Fam Physician* 2007; 75: 1689–91.
83. DerMarderosian A., Beutler J.A. The Review of Natural Products. St. Louis, Mo.: Wolters Kluwer, 2006.
84. Frondoza C.G., Sohrabi A., Polotsky A. et al. An in vitro screening assay for inhibitors of proinflammatory mediators in herbal extracts using human synovial cell cultures. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2004; 40: 95–101.
85. Hoffman T. Ginger: an ancient remedy and modern miracle drug. *Hawaii Med J* 2007; 66(12): 326–7.
86. Bliddal H., Rosetzky A., Schlichting P. et al. A randomized, placebo-controlled, crossover study of ginger extracts and ibuprofen in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2000; 8: 9–12.
87. Srivastava K.C., Mustafa T. Ginger (*Zingiber officinale*) in rheumatism and musculoskeletal disorders. *Med Hypotheses* 1992; 39: 342–8.
88. Hatcher H., Planalp R., Cho J. et al. Curcumin: From ancient medicine to current clinical trials. *Cell Mol Life Sci* 2008 Mar 7 (in print).
89. Biswas S.K., McClure D., Jimenez L.A. et al. Curcumin induces glutathione biosynthesis and inhibits NF-kappaB activation and interleukin-8 release in alveolar epithelial cells: mechanism of free radical scavenging activity. *Antioxid Redox Signal*. 2005; 7(1–2): 32–41.
90. Yadav P.N., Liu Z., Rafi M.M. A diaryl-heptanoid from lesser galangal (*Alpinia officinarum*) inhibits proinflammatory mediators via inhibition of mitogen-activated protein kinase, p44/42, and transcription factor nuclear factor-kappa B. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305(3): 925–31.
91. Do Monte F.H., dos Santos J.G. Jr. Russi M. et al. Antinociceptive and anti-inflammatory properties of the hydroalcoholic extract of stems from *Equisetum arvense* L. in mice. *Pharmacol Res* 2004; 49(3): 239–43.
92. Sriplang K., Adisakwattana S., Rungsipat A. et al. Effects of *Orthosiphon stamineus* aqueous extract on plasma glucose concentration and lipid profile in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2007; 109(3): –4.
93. Yam M.F., Basir R., Asmawi M.Z. et al. Antioxidant and hepatoprotective effects of *Orthosiphon stamineus* Benth. Standardized extract. *Am J Chin Med*. 2007; 35(1): 115–26.

## Комплексная терапия хронической тофусной подагры

М.С. Елисеев, В.Г. Барскова

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

*Представлены данные о возможности применения Актовегина у больных хронической тофусной подагрой с наличием хронических язвенных дефектов кожи на месте вскрывшихся тофусов.*

### MULTIMODALITY THERAPY FOR CHRONIC TOPHACEOUS GOUT

M.S. Eliseyev, V.G. Barskova

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The paper shows whether Actovegin may be used in patients with chronic tophaceous gout and chronic skin ulcerative defects at the site of opened tophi.*

Одним из патогномоничных клинических проявлений подагры является образование депозитов моноурата натрия (МУН) с формированием подкожных тофусных образований [1]. И хотя подкожные тофусы входят в число основных диагностических признаков подагры [2], их относят к поздним проявлениям заболевания. Как и многим другим ревматическим заболеваниям, подагре свойственно многообразие клинических форм и течения. Кроме того, подагра часто сочетается с различными обменными нарушениями, что требует

индивидуального подхода к выбору тактики лечения. Однако из-за приступообразного течения артрита, характерного для начала болезни, легкости, с которой чаще всего купируются первые его атаки, их малой продолжительности, доступности уратснижающих препаратов подагру принято считать относительно «благополучным» в отношении течения и прогноза заболевания. К сожалению, это не совсем так: развитие хронической тофусной подагры — не редкость, напротив, это одна из наиболее часто встречающихся форм заболевания.

Результаты наблюдений, проведенных еще в 30-е годы прошлого столетия, показали, что подкожные тофусы формируются в среднем через 11—12 лет после первой атаки подагрического артрита [3]. Хотя эти данные получены задолго до внедрения в клиническую практику уратснижающих препаратов, проблема формирования хронической тофусной формы подагры не потеряла своей актуальности. Собственные данные, полученные недавно, в эпоху широкого применения уратснижающих средств, основанные на анализе более чем 300 больных подагрой, еще менее оптимистичны: при средней продолжительности заболевания 5,7 [3,1; 10,6] года подкожные тофусы выявлялись у 34% больных; в течение первых 5 лет после дебюта заболевания они формировались уже у каждого 6-го больного, а через 10 лет — более чем у половины пациентов. Намного (более чем в 1,5 раза) чаще выявляются подкожные тофусы у пожилых больных [4]. По некоторым данным, подкожные тофусы выявляются у 90% больных с хроническим подагрическим артритом [5].

Поскольку, помимо длительности заболевания, определяющим фактором в формировании тофусов и тяжелого течения подагры является выраженность гиперурикемии [6], большое значение имеют своевременная диагностика и назначение уратснижающих препаратов, применение которых приводит к постепенному рассасыванию тканевых отложений кристаллов МУН [7]. Так, по данным В.А. Насоновой, в большинстве случаев диагноз подагры ставят в среднем не ранее чем через 7—8 лет после первого приступа артрита и адекватная уратснижающая терапия этим больным не проводится [1].

В отдельных случаях при развитии кристаллиндуцированного воспалительного процесса или в результате дистрофических изменений кожных покровов на фоне локальной ишемии в области тофусов происходят прорыв наружу их содержимого и формирование раневого дефекта. А при значительном размере вскрывшегося тофуса могут возникать длительно не заживающие хронические язвы, причем одно из наиболее тяжелых осложнений подагры — их инфицирование [8]. Нельзя забывать о связанной с наличием тофусов функциональной недостаточности и болевом синдроме. Более того, крупные незаживающие язвенные дефекты сопряжены с косметическими, социальными и бытовыми проблемами и, по мнению больных, именно их лечение часто становится первоочередной задачей.

Наличие тофусов является прямым абсолютным показанием для назначения системной уратснижающей терапии, и длительный прием аллопуринола и урикозурических средств приводит к стойкой нормоурикемии и постепенному рассасыванию тканевых отложений уратов [7], но часто этот процесс затягивается.

Еще один метод терапии подкожных тофусов — хирургическое лечение, направленное на коррекцию функциональной недостаточности и косметических дефектов благодаря механическому удалению депозитов МУН [9]. Однако использование хирургических методов не всегда эффективно из-за развития локальной гипоксии и нарушения трофики, связанных с выраженной индукцией кристаллами уратов окружающих тканей. Так, по данным В.П. Павлова и соавт., и после оперативного лечения часто развиваются осложнения в виде плохо заживающих свищевых ходов, а также некротических изменений в области наложенных швов [10]. Кроме того, давно известно, что само по себе хирургическое вмешательство может способствовать развитию выраженного обострения подагрического артрита [11], особенно при отсутствии должной медикаментозной коррекции урикемии [12]. Назначение таким больным глюкокортикоидов (ГК), обусловленное недостаточной эффективностью или наличием противопоказаний для применения нестероидных противовоспалитель-

ных препаратов (НПВП) [13], также, к сожалению, не способствует заживлению раневых поверхностей [14].

В связи с этим едва ли не единственной возможностью способствовать полному и скорейшему заживлению раневых поверхностей, на наш взгляд, является применение лекарственных средств, влияющих на репаративные процессы. 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 характере повреждения тканей, а отличительной его чертой следует признать многофакторность фармакологического действия, включающего влияние на процессы внутриклеточного метаболизма, восстановление кровообращения в ишемизированных тканях, стимуляцию ангиогенеза, инсулиноподобный эффект. Последний, наиболее клинически значимый для заживления ран эффект, обусловлен улучшением транспорта глюкозы и утилизации ее в ишемизированных тканях [15] и связан с активностью входящих в состав препарата олигосахаридов [16]. Перспективным считается и применение Актовегина для профилактики гнойно-септических осложнений после хирургических вмешательств [17]. Еще одной причиной, послужившей основанием для использования Актовегина при лечении образующихся в области вскрывшихся тофусов ран у больных хронической подагрой, был большой опыт практического использования препарата при лечении ишемических язв различного генеза [18—21].

Наша первая попытка применения Актовегина у 6 больных подагрой с незаживающими вскрывшимися тофусами продемонстрировала довольно оптимистические результаты. После 3-недельного курса лечения Актовегином у 2 из 6 пациентов наблюдалось полное заживление имеющихся единичных хронических язв, у остальных 4 число сохранившихся язвенных дефектов сократилось, а оставшиеся язвы значительно уменьшились [22]. Дальнейшие исследования подтвердили предварительные результаты.

Недавно опубликованные нами данные о применении Актовегина при терапии хронических язвенных дефектов кожи на месте вскрывшихся тофусов у 20 больных хронической подагрой также продемонстрировали превосходные результаты [23]. В исследование были включены больные с длительно не заживающими кожными язвами в области вскрывшихся тофусов в возрасте от 43 до 80 лет, длительность заболевания у них составила от 5 до 27 лет. Помимо аллопуринола, ГК и НПВП, терапия включала комбинацию ежедневных внутривенных инъекций 20% Актовегина в течение 10—14 дней и местного применения 2% Актовегина в виде геля на протяжении 3 нед. Другое местное лечение не проводили.

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 сохраняющихся 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. Число язвенных дефектов на месте вскрывшихся тофусов у отдельных больных достигало 8—10, некоторые из образовавшихся кожных дефектов представляли собой длительно не заживающие язвы, достигающие нескольких сантиметров в диаметре. Таким образом, эффект Актовегина был оценен исключительно у наиболее тяжелых больных. Уратснижающие препараты во время исследования не назначали, а если больные на момент осмотра уже принимали аллопуринол (не менее чем в течение полугода), доза препарата оставалась неизменной в течение всего исследования.





## 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)

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

К концу курса терапии Актовегином отмечалось статистически достоверное снижение количества язвенных дефектов и уменьшение размеров оставшихся язв (было зафиксировано полное заживление большинства раневых поверхностей). Положительная динамика наблюдалась уже к концу 1-й недели терапии. Так, у 8 из 20 больных отмечалось полное заживление всех имеющихся в местах вскрывшихся тофусов язвенных дефектов кожи, причем у 2 из них уже в течение 1-й недели. Отчетливая положительная динамика была достигнута и в отношении хронических обширных длительно не заживающих язв: из 75 имеющихся на момент начала терапии Актовегином язвенных дефектов у всех 20 больных, 46, т. е. почти 2/3 (61%) язв, полностью зажили. И если у больных на момент госпитализации было в среднем 4 [2; 5] хронических язвенных дефекта, то после проведения терапии Актовегином этот показатель уменьшился до 2 [0; 3] ( $p=0,013$ ). Через 2 нед лечения из 98 имевшихся на момент госпитализации кожных дефектов оставалось всего

69, а к концу курса лечения Актовегином — только 37 ( $p<0,0001$ ). Отмечалась явная тенденция к заживлению оставшихся раневых поверхностей, причем у всех без исключения больных. Так, диаметр хронических язв к концу курса терапии Актовегином уменьшился в среднем на 63% — с 1,9 [1,2; 2,5] до 0,7 [0,3; 0,9] см. Важно, что ни у одного больного септических осложнений в области язвенных дефектов кожи за время наблюдения не выявлено.

Оценка эффективности терапии Актовегином, основанная на анализе объективных клинических данных, показала, таким образом, несомненное клиническое улучшение в виде достоверного уменьшения числа и размеров раневых поверхностей в области вскрывшихся тофусов даже в случае формирования хронических язвенных дефектов кожи. Полученный нами опыт позволяет сделать вывод о возможности применения различных форм Актовегина с целью заживления язвенных дефектов кожи у больных с хронической тофусной подагрой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Науч.-практич ревматол 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. Hench P.S. The diagnosis of gout and gouty arthritis. *J Lab Clin Med* 1936; 220: 48—55.
4. Барскова В.Г., Кудяева Ф.М., Якунина И.А. и др. Клинические особенности подагры у пожилых. Клиническая геронтология 2006; 2: 11—4.
5. Пихлак Э.Г. Подагра. М.: Медицина, 1970.
6. 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.
7. Gutman A.B. Gout, in Beeson P.B., McDermott W. (eds): *Textbook of Medicine* (ed 12). Philadelphia, Saunders 1967; 1238.
8. 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(10): 1301—11.
9. Stroub R.L., Smith J.W., Carpenter K.G. et al. The surgery of gout in the upper extremity. *J Bone Joint Surg [Am]* 1961; 43: 731—51.
10. Павлов В.П., Асин Б.А., Макаров С.А. и др. Хирургическое лечение хронической подагры. Науч.-практич ревматол 2000; 3: 54—6.
11. Linton R.R., Talbott J.H. Surgical treatment of tophaceous gout. *Ann Surg* 1943; 117: 161—82.
12. Larmon W.A. Surgical management of tophaceous gout. *Clin Orthop* 1970; 71: 56—69.
13. Федорова А.А., Барскова В.Г., Якунина И.А. и др. Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных с затяжным и хроническим подагрическим артритом. Часть I: предикторы эффективности терапии. Науч.-практич ревматол 2008; 3: 62—7.
14. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев Ю.В. Глюкокортикоиды в ревматологии. М.: Медицина, 1998.
15. Серегин Г.И., Ленкова Н.А., Рывтинский С.С. и др. Актовегин в комплексной терапии больных с обширными раневыми повреждениями. Актовегин. Новые аспекты клинического применения. Сборник научно-практических статей. М.: 2002; 187—92.
16. 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.
17. Николаенко Э.М., Фигурова Л.М., Волков Н.И. и др. Актовегин. Новые аспекты применения в клинической практике. Сборник научных статей. М.: 1995; 32—41.
18. Kuszto 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 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 Актовегин. Проблемы излечимости в гастроэнтерологии. Решенные и нерешенные клинические загадки: Тр. 25-й конференции. Смоленск: 1997; 392—7.
22. Елисеев М.С., Барскова В.Г. Применение Актовегина у больных с изъязвившимися подагрическими тофусами. Науч.-практич ревматол 2005; 5: 35—9.
23. Елисеев М.С., Хренников Я.Б. Комплексная терапия хронического подагрического артрита. Современная ревматология 2007; 1: 59—63.