

- 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., Sakhae 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. Desein 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 synovocyte 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 diarylheptanoid 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. Елисейев, В.Г. Барскова

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Представлены данные о возможности применения Актювегина 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 патогномичных 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 возникнуть 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 индурацией 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 противовоспалительных

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 полугодия), 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)

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

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.

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. 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.V. 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.V. Gout, in Beeson P.V., 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. 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 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 гастроуденальными 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.