

ПОДАГРА
ПОДАГРИТЧЕСКИЙ АРТРИТ

БОЛЕЗНЬ АРИСТОКРАТОВ?

КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

ПРОФЕССОР Л.Н.ЕЛИСЕЕВА

ПОДАГРА – «ОШИБКА ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ»

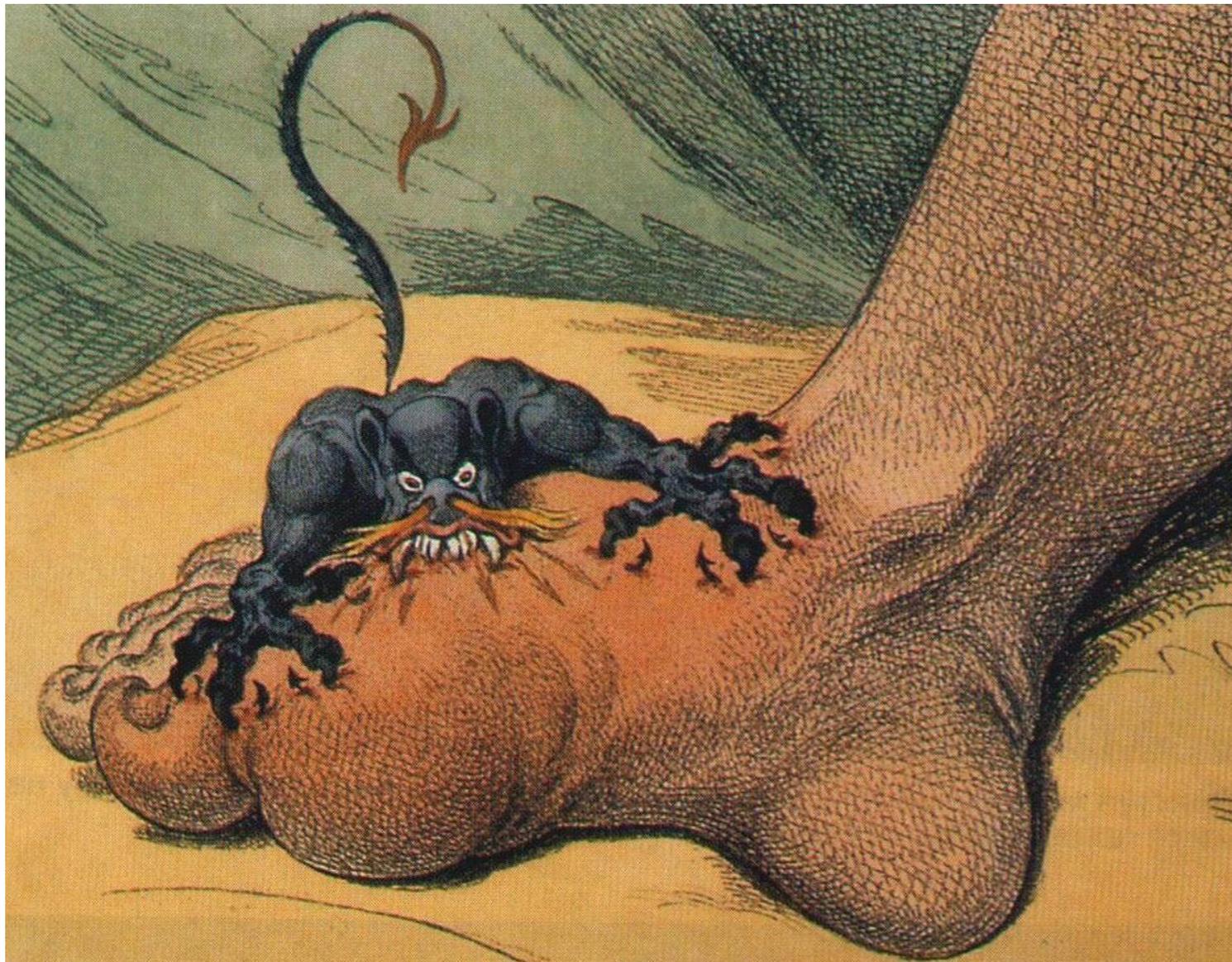
- ПОВЫШЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ВЫПАДЕНИЕ ЕЕ МИКРОКРИСТАЛЛОВ В ТКАНИ СУСТАВОВ, ПОЧЕК, СТЕНОК СОСУДОВ, СЕРДЦА, ЖЕЛУДКА, ГЛАЗ....**
- ПЕРВИЧНАЯ (НАСЛЕДСТВЕННАЯ)** связана с генетическими дефектами в определенных ферментах: избыточное образование (метаболическая форма), нарушение выведения почками (почечная форма), сочетание (смешанная форма), наследственный метаболический синдром (ожирение, СД, гиперлипидемия, гипертензия)
- ВТОРИЧНАЯ ПОДАГРА** (распад клеток крови, поражение почек, хр. интоксикация свинцом, пороки сердца, ЛС)

Известна с древних времен

XVIIв классически описал Т.Сиденгамм

В Европе и США 0,01-0,3% всех заболеваний

1,5-3% ревматических заболеваний



**ДЖЕЙМС
ГИЛРЕЙ
(XVIII век)**

ПОДАГРА (podos – нога, agra – захват) = нога в капкане

- мужчины/женщины = 9:1
- пик заболеваемости:
у мужчин 35–50 лет, у женщин — 55–70 лет
- МК - конечный продукт расщепления пуринов, выделяется почками.
- У здоровых за 24 ч выделяется с мочой **400–600** мг МК.
- Клиренс МК - объем крови, способный очиститься в почках от МК за 1 мин. – норма - 9 мл/мин.
- **Источник МК в организме - пуриновые соединения, поступают с пищей или образуются в организме в процессе обмена нуклеотидов.**
- В плазме крови МК - в виде свободного **урата натрия.**

ФАКТОРЫ РИСКА ПОДАГРЫ

- **ПОВЫШЕННОЕ УПОТРЕБЛЕНИЕ ПРОДУКТОВ БОГАТЫХ ПУРИНАМИ (МЯСО, МОЗГИ, ПЕЧЕНЬ, ЯЗЫК, ПОЧКИ, РЫБА, ГРИБЫ, БОБОВЫЕ, АРАХИС, ШПИНАТ, ШОКОЛАД), ЖИРЫ, УГЛЕВОДЫ, АЛКОГОЛЬ, ЧАЙ, КОФЕ,**
- **МАЛАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ.**

and the TISIC.

the COLIC,

PUNCH cures the GOUT,



«ПИТЬ – ЗДОРОВЬЮ ВРЕДИТЬ»

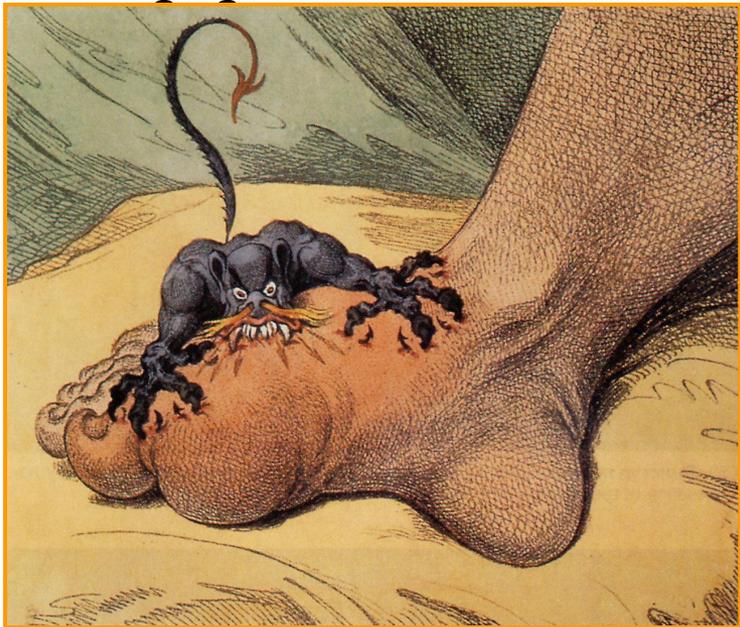
- *Massachusetts General Hospital* употребление пива, увеличивает в 2 раза риск развития подагры.
- У женщин чаще после менопаузы.
- Из алкогольных напитков – пиво самое опасное для развития подагры.
- 12 летнее исследование 47 150 мужчин, не страдавших подагрой. За время наблюдения у 730 мужчин (2%) развилась подагра.
- Чем выше суточное потребление алкоголя, тем больше вероятность развития подагры.
- Ежедневное употребление пива ↑ риск подагры на 50%.
- У любителей крепкого алкоголя с каждой последующей порцией риск увеличивается на 15%. Для тех, кто пил вино, в количестве 2 бокала в день риск не повышался.
- В пиве очень высокое содержание пуринов.
- Модификация пищевых пристрастий – способ уменьшения риска подагры.

• *The Associated Press, April, 16, 2004.*



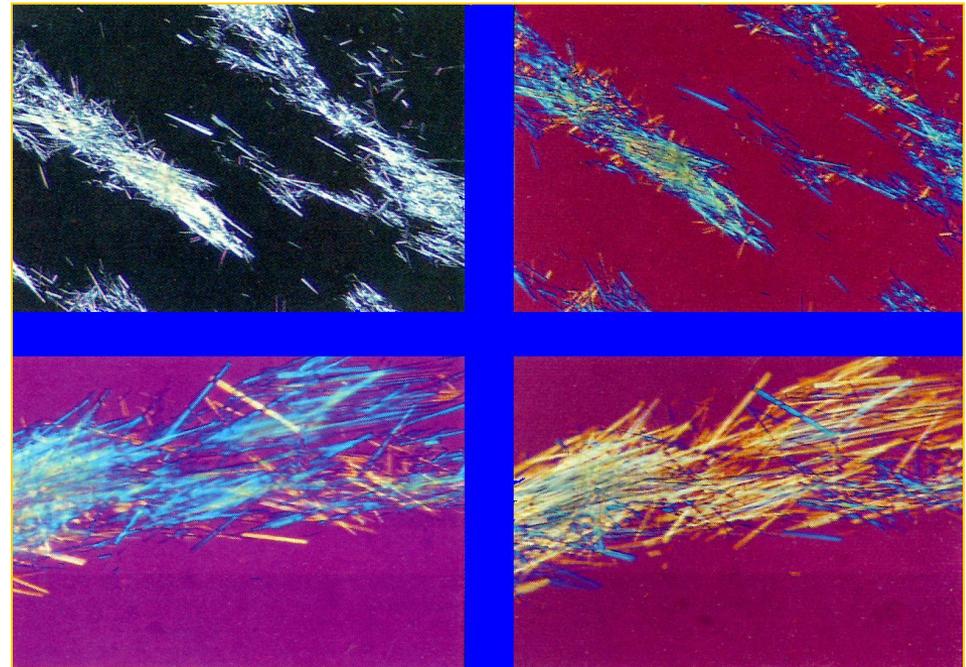
КЛАССИЧЕСКАЯ КЛИНИКА

- Острый артрит, за несколько часов, чаще ночью, боль, багровый цвет, горячая, $t- 38-40^{\circ}$
- В крови: лейкоцитоз, \uparrow СОЭ
- (флегмона, рожа)
- 6-7 дней



Дополнительные методы обследования

- Рентгенография 1 плюснефалангового сустава и кистей
- Содержание мочевой кислоты
(0,36 - 0,42 ммоль/л)
- Поляризационная микроскопия



Подагра



Причины повышенного биосинтеза пуринов

- **Наследственные факторы:**
 - снижение активности гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы;
 - высокая активность фосфорибозилтрансферазы;
 - дефицит глюкозо-6-фосфата.
- **Нозологические формы и клинические синдромы:**
 - усиление обмена нуклеотидов (истинная полицитемия и вторичные эритроцитозы, острые и хронические лейкозы, лимфомы, гемолитическая анемия, гемоглобинопатии, пернициозная анемия и др.);
 - опухоли;
 - псориаз и псориатический артрит;
 - системная красная волчанка, системная склеродермия;
 - гиперпаратиреоз;
 - ожирение;
 - болезнь Гоше;
 - инфекционный мононуклеоз;
 - гипоксия тканей.
- **Лекарства, диета и хронические интоксикации:**
 - этанол;
 - диета с большим содержанием пуринов;
 - фруктоза;
 - никотиновая кислота;
 - цитотоксические препараты;
 - варфарин;
 - этиламин-1,3,4-тиадиазол.

Классификационные критерии подагрического артрита

(Wallace с соавт., 1977г, рекомендованы ВОЗ в 2000 г)

- А. Наличие характерных кристаллов моноурата натрия в суставной жидкости (абсолютный критерий)**
- Б. Наличие тофусов, содержание кристаллов моноурата натрия в которых подтверждено химически или поляризационной микроскопией (абсолютный критерий)**
- В. Наличие 6 из 12 ниже перечисленных признаков:**
 - 1. Более одной атаки острого артрита в анамнезе**
 - 2. Воспаление сустава достигает максимума в 1-й день болезни**
 - 3. Моноартрит**
 - 4. Гиперемия кожи над пораженным суставом**
 - 5. Припухание и боль в первом плюснефаланговом суставе**
 - 6. Одностороннее поражение первого плюснефалангового сустава**
 - 7. Одностороннее поражение суставов стопы**
 - 8. Подозрение на тофусы**
 - 9. Гиперурикемия**
 - 10. Асимметричный отек суставов**
 - 11. Субкортикальные кисты без эрозий (рентгенография)**
 - 12. Отрицательные результаты при посеве синовиальной жидкости**



Классификация подагры

1) По течению:

- **Рецидивирующее** течение характеризуется наличием межприступных периодов между артритами за истекший год (включает острый или затяжной артрит)
- **Хроническое течение** характеризуется отсутствием межприступного периода (обязательно включает хронический артрит)

2) По периоду болезни:

- Артрит (острый, затяжной или хронический)
- Межприступный период (период без клинических проявлений воспаления суставов)

3) Разделение на варианты подагрического артрита

по характеру поражения суставов

- **острый** – воспаление суставов продолжительностью не более 3 недель
- **затяжной** – воспаление суставов продолжительностью от 3 до 12 недель
- **хронический** – воспаление суставов продолжающиеся более 12 недель.

4) Формы по наличию тофусов

- **безтофусная форма** (нет подкожных, внутрикостных и тофусов других локализаций)
- **тофусная форма** (наличие подкожных, и/или внутрикостных, и/или подтвержденных тофусов других локализаций)

Варианты течения подагры

- **Легкое:** приступы артрита 1–2 раза в год (не более 2 суставов без деструкции, нет поражения почек и тофусов (или единичные не больше 1 см в диаметре)).
- **Средней тяжести:** 3–5 приступов в год, поражение 2–4 суставов, умеренно выраженная костно-суставная деструкция, множественные мелкие тофусы, поражение почек ограничено почечно-каменной болезнью.
- **Тяжелое:** частота приступов более 5 в год, множественное поражение суставов, множественные тофусы крупных размеров, выраженная нефропатия.

• **Количество пораженных суставов.**

• **Какие суставы поражены в большей степени?**

• **Симметричность артрита.**

• **В какое время суток артрит больше всего беспокоит больного?**

• **Вовлечение позвоночника.**

• **Наличие сакроилеита.**

• **Обычно моноартикулярное поражение.**

• **1 плюснефаланговый.**

• **Поражение суставов несимметрично.**

• **Обычно ночью. Течение болезни - волнообразное.**

• **Редко.**

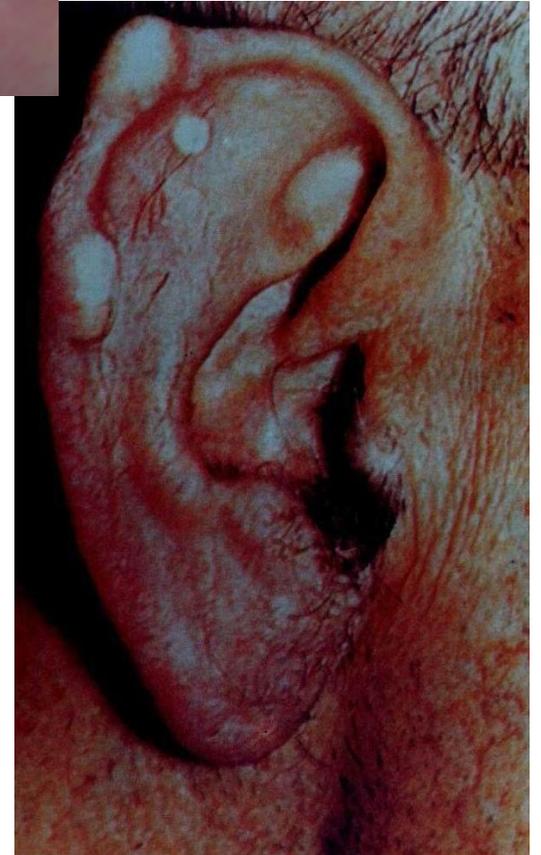
• **Отсутствует.**

ТОФУСЫ

- Через 4-8 лет (суставы, сухожилия, ушные раковины, апоневроз черепных мышц)
- Безболезненные, средней плотности п/к бугристые образования
- Отложения микрокристаллов мочевой кислоты
- Могут вскрываться, выделяя белую крошковидную массу
- Подагрическая почка (протеинурия, микрогематурия, почечная колика)

**Топусы – самый достоверный
диагностический признак
подагры.**







ТОФУСЫ



варианты уратного кристаллического поражения внутренних органов

- **уратные депозиты в**
- **носовых хрящах,**
- **роговице глаза,**
- **мышцах, поднимающих веки,**
- **в языке, надгортаннике,**
- **голосовых связках,**
- **трахеальных хрящах,**
- **в кавернозных телах и крайней плоти полового члена**
- **«подагрическое сердце» АГ, коронаросклероза, кристаллизация уратов в миокарде, АК, МК, а-в блокада (ураты в проводящей системе сердца).**

↑ уровня МК на 0,086 ммоль/л увеличивает риск ССЗ на 22%.

УРАТНЫЙ КРИЗ

эпизод кристаллизации мочевой кислоты, связанный с накоплением в организме избыточного уровня уратов с развитием воспаления суставов (классическая суставная подагра) и/или уратной нефропатии

В 5 летнем наблюдении:

гиперурикемия $\geq 9,0$ мг/дл уратные суставные кризы у 22%
7,0 до 8,9 мг/дл. у 3%

избыток мочевой кислоты > рост ее концентрации
в биологических жидкостях > + факторы
растворения ↔ кристаллизации уратов = развитие
уратного криза

- ↓ t тканей приводит к выпадению кристаллов
- В некоторых белках плазмы не кристаллизуются даже при больших концентрациях;
- сдвиг рН от 7,4 в кислую сторону резко ↑ выпадение кристаллов.
- Буферные системы, поддерживают рН вн. среды, но в почках, (кислая среда экскреция H⁺) вероятно внутриканальцевая кристаллизация уратов
- мясная диета - способствует закислению мочи (дополнительные условия для внутриканальцевой кристаллизации уратов)

варианты поражения почек при рецидивирующих УК

- острая уратная нефропатию (острая мочекислая нефропатия - ОМН);
- уратный нефролитиаз (длительное выпадение кристаллов в почечных протоках)
- хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит (кристаллизация уратов в почечном интерстиции)

Методы исследования скорости клубочковой фильтрации:

1. Проба Реберга - Тареева - по клиренсу эндогенного креатинина за сутки (норма 80-120 мл/мин):

$СКФ = \text{минутный диурез (мл/мин)} \times \text{креатинин в моче (мкмоль/л)} \times 1000 / \text{креатинин сыворотки крови (мкмоль/л)}$

2. Расчетный метод по формуле Кокрофта - Голта: для мужчин (норма 100-150 мл/мин)

$КК = \{1, 23 \times [(140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)}]\} / \text{креатинин крови (мкмоль/л)}$

для женщин (норма 85-130 мл/мин)

$КК = \{1, 05 \times [(140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)}]\} / \text{креатинин крови (мкмоль/л)}$

Диффдиагностика

- Урикозурия > 800 мг/сут МК без 3-дневной низкопуриновой диеты - перепроизводство мочевой кислоты
- \Downarrow урикозурии до 400 - 600 мг/сут на фоне 3-х дневной низкопуриновой диеты - избыточное поступление пуринов с пищей
- сохранение гиперурикозурии - признак эндогенной гиперпродукции МК.

Острое уратное кристаллическое повреждение почек при синдроме лизиса опухоли, при лимфомиелопролиферативных процессах без профилактики аллопуринолом (ОПН).

ДИЕТА ПРИ ПОДАГРЕ

СТОЛ №6: (нормальная МТ) исключает прием продуктов, содержащих большое количество пуринов, ограничивает прием соли и жира. Рекомендует обильное, преимущественно щелочное питье.

При избыточной МТ - ограничить углеводы и жиры.

ИСКЛЮЧИТЬ ИЗ РАЦИОНА

- Печень, почки, мозги и другие субпродукты, ветчины, сосиски, колбасы, мясные консервы, холодец, гусь и утка
- Копченая рыба, балык, икра рыб
- Сдобные булки, пирожки, хлеб высшего сорта
- Цельное и сгущенное молоко, жирные сыры (30% жирности и выше), плавленые сыры, жирные кисломолочные продукты
- Супы на первых бульонах
- Сливочное масло, сало, маргарины
- Картофельные чипсы
- Соленые соусы, сметанные соусы, майонез
- Сливочное мороженое, пудинги, масляные кремы, пирожное, торты, печенье, изготовленное на насыщенных жирах, шоколад
- Шоколадные напитки, кофе со сливками, какао, кока-кола и др. шипучие сладкие напитки

МОЖНО СЕБЕ ПОЗВОЛИТЬ

- Индейка, курица, телятина, дичь, кролик, молодая баранина. Мясо нежирное, следует отдавать предпочтение длительно проваренному мясу**
- Все виды рыбы, в том числе жирная рыба (треска, пикша, камбала, сельдь, макрель, сардина, тунец, лосось), желательно отварная, но необходимо снять кожу**
 - Хлеб из муки грубого помола, завтрак из зерновых хлопьев, каши, макаронные изделия из твердых сортов пшеницы, рис**
 - Снятое (обезжиренное) или 0,5% жирности молоко сыры с низким (20%) содержанием жира, обезжиренный творог, пахта.**
 - Овощные супы**
 - йогуртовые заправки**
 - Растительное (оливковое, подсолнечное) масло**

1-2 дня в неделю должны быть разгрузочными

НАПИТКИ

- **Щелочное питье, кисели, клюквенный и брусничный морсы, отвар шиповника, зеленый чай (1,5- 2,0 л жидкости в сутки). !!! АГ, ХСН, нарушения ф-ции почек, аденомой простаты - уменьшить !!.**
- **Алкоголь - ↑ уровень МК в крови (эпизодически/хр.)**
- **Прием алкоголя ↑ частоту подагрического артрита.**
- **Пиво - содержит много пуринов.**
- **Крепкие напитки (водка, виски, джин и т.д.), крепленые вина - ↓ выведение мочевой кислоты (могут содержать свинец в низких концентрациях = блокирует выведение почками мочевой кислоты.**
- **Сухое вино (белое и красное) - в умеренных количествах - наименьший подъем мочевой кислоты.**

Основные задачи терапии подагрического артрита:

- купирование острых приступов болезни;**
- снижение содержания уратов в организме;**
- лечение хронического полиартрита;**
- воздействие на внесуставную патологию.**

Лечение подагрического артрита.

- **Диета** - возможно снизить урикозурию на 200-400 мг/сут).
- **Аллопуринол**(0,3-0,4г/сут) - при гиперурикозурии более 900 мг/сут, урикемии 0,6 ммоль/л и наличии тофусов.
- **Колхицин**(0,5мг/сут) - при урикемии менее 0,6 ммоль/л, если нет гиперурикозурии и тофусов.
Предотвращение рецидивов - 74%, клиническое улучшение - 24%.
- **Коррекция КЩС.** Цитратные соли(магурлит, уралит) -6 -18 г/сут до рН6-7. Бикарбонат натрия - 2 г/сут. Диакарб - 125-250 мг\сут 3-5 дней.

физическая нагрузка увеличивает
выведение мочевой кислоты.

ТИП НАГРУЗКИ:

- Динамическая (велотренажер, тредмил, дозированная ходьба, плавание, лыжные прогулки).

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ И ЧАСТОТА

- 30-40 мин 4-5 раз в неделю,
- 45-60 мин до 3-х раз в неделю

При остром подагрическом артрите

- **1. Попытка "пережить" атаку** артрита без лечения, или насколько можно дольше оттягивать прием препаратов
- В начале болезни приступы склонны к самостоятельному излечению (атаки 3-10 дней), в дальнейшем длительность атаки увеличивается и без терапии приступы купируются крайне медленно
- Подагрический артрит - самый болезненный (повышение АД, нарушение сна).
- **2. Попытка отсрочить** прием препаратов: развивается воспаление сустава полностью, деструкция костных структур, утолщение мягких тканей, снижение эффективности препаратов, принимаемых в самом начале артрита, значительно выше.
- Отсроченное назначение препаратов – снижает их эффективность.

- **3. Попытка лечиться местными средствами** (мази, прикладывание капустных листов и т.д.)
- Воспаление при подагре развивается в глубоких структурах сустава, вплоть до костных структур. Локальная терапия оказывает местный эффект (не влияет на глубокие процессы), при вскрывшихся тофусах -риск вторичных инфекций.
- **4. Прием анальгетиков** без противовоспалительного действия малоэффективен (ПА – выраженное воспаление в тканях).
- **4. Начинать прием аллопуринола в приступ: НЕЛЬЗЯ**
- Хроническая тофусная подагра (депозиты кристаллов мочевой кислоты)

Использование аллопуринола для предупреждения уратного кристаллического повреждения **пересаженной почки опасно** вследствие сочетания его действия на костномозговое кроветворение с действием цитостатиков.

развитию уратных кризов способствуют частое потребление алкоголя, пищи, богатой пуринами, избыток в рационе животного белка, общее или местное переохлаждение, обезвоживание (жаркий климат, посещение сауны, ограничение потребления жидкости), негативные и положительные эмоции, чрезмерно активная мышечная работа, травматизация (и хирургические операции).

- На протяжении последних 25 лет не было создано ни одного принципиально нового антиподагрического препарата.

у 40% больных обнаружение почечных камней предшествует первому суставному приступу

- **Колхицин** начинает действовать: между 12 и 48 ч (НПВП – между 24 и 48 ч) эффективен у 2/3 больных острой подагрой (плацебо – у 1/3 больных); при раннем начале (первые 24 ч). У более 80% больных перед полным устранением артрита возникали тошнота, рвота, диарея или боли в животе (М. J. Ahbern и соавт.).
- Стандартное применение колхицина при остром приступе подагры: 0,5 мг препарата каждый час до наступления эффекта, развития побочных проявлений или достижения макс. дозы (не более 6 мг на протяжении 12 ч; у больных с почечной недостаточностью и пожилого возраста доза должна быть меньше).

- Колхицин в/в (впервые в 1954 г): возможны тяжелые осложнения (угнетение кроветворения до смертельных исходов).
- Показания в/в колхицин - тяжелый артрит после хирургических вмешательств.
- придерживаться правил (S. Wallace и J. Singer): однократная доза не выше 2 мг, суммарная – 4 мг (сначала вводят 1 мг колхицина в 20 мл изотонического раствора NaCl за ~ 10 мин);
- если накануне пациент получал колхицин внутрь – в/в введение противопоказано (до 7 дней);
- при заболеваниях почек или печени доза колхицина уменьшить (в 2 раза при клиренсе креатинина ниже 50 мл/мин; если ниже 10 мл/мин, колхицин не применяют);
- у пациентов пожилого возраста перед в/в введением колхицина исследовать клиренс креатинина (или уменьшить колхицин в 2 раза);
- устранить попадание колхицина вне вены.
- Начало действия в/в колхицина ч/з 6–12 ч.

ГКС в/в, внутрь, в/с в приступный период

Аллопуринол.

- Доза индивидуальна от 100 до 800 мг в сутки.
- начинать терапию с небольшой дозы (100–300 мг в день), не допуская резкого снижения урикемии (оптимально 0,6–0,8 мг% в течение 1 мес терапии)
- Это уменьшает риск развития приступов подагры после назначения противовоспалительных препаратов (Н. Yamanaка и соавт.).
- максимальный эффект достигается не позже 14 дней.
- Побочные явления у 5–20% пациентов
- отмена аллопуринола требуется почти у 1/2.
- Наиболее частые: аллергические кожные сыпи (макулопапулезного арактера), диспепсические явления, диарея и головная боль.
- Серьезные осложнения редки, учащаются при почечной недостаточности и приеме тиазидные диуретики.
- Наиболее опасен симптомокомплекс: дерматит + поражение печени + почек + лейкоцитоз + эозинофилия (или угнетения кроветворения) - отражением гиперчувствительности к аллопуринолу.

Дополнительная терапия

- Препараты системной энзимотерапии (*вобэнзим, флогэнзим*)
- Индукторы интерферона (*циклоферон*)
- Местная терапия (*дипроспан, финалгель, фастум-гель*)
- Физиотерапия
- Лечебная физкультура, массаж

Системная энзимотерапия



- **ВОБЭНЗИМ:**
5-7 драже 3 раза в сутки
за 40 мин до еды,
запивать 150 мл воды
- **ФЛОГЭНЗИМ:**
2-3 таблетки в сутки за
40 мин до еды,
запивать 150 мл воды