



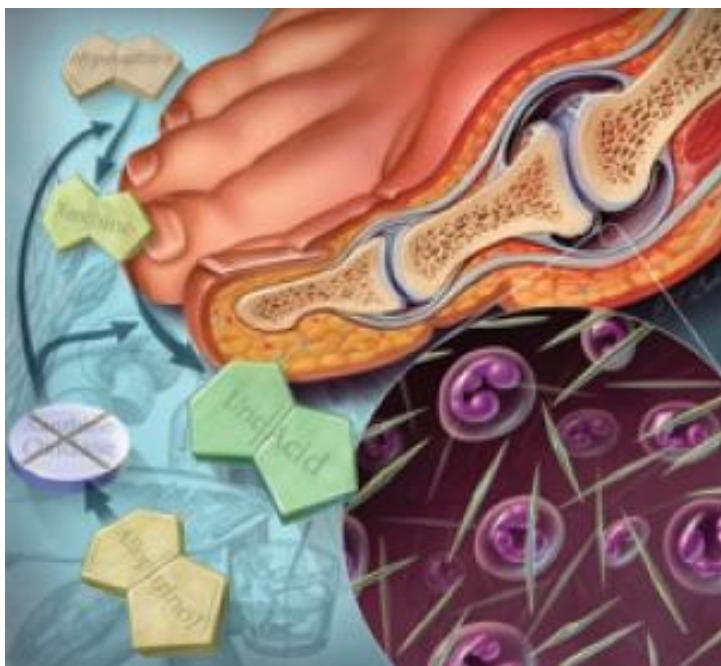
ПОДАГРА

проф., д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии
им. акад. А.И. Нестерова
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Шостак Надежда Александровна

Москва, 2016

Подагра

системное тофусное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в месте отложения **кристаллов моноурата натрия (МУН)** у людей с гиперурикемией, обусловленной *внешнесекреторными и/или генетическими факторами*



Распространенность

- США – 3,9%
- Франция – 0,9%
- Великобритания – 1,4-2,5%
- Германия – 1,4%
- Новая Зеландия – 3,2%

Эпидемиология

- ✓ Самое распространенное воспалительное заболевание суставов у мужчин – до 2% взрослых мужчин страдают подагрой
- ✓ Соотношение мужчин и женщин составляет 7:1. Пик заболеваемости отмечают в 40-50 лет у мужчин, 60 лет и старше – у женщин

Этиология и патогенез

А. Основные причины гиперурикемии

- I. Повышенное образование уратов
- II. Замедление выведения МК почками
- III. Уменьшение разрушения МК уриколитическими ферментами (*факт уриколиза долго отрицался даже классиками, ему отводилась скромная роль; дальнейшие исследования опровергли это мнение*)

Этиология и патогенез

- Б. 1.** нарушение регуляции биосинтеза пуринов → гиперурикемия → подагрический артрит → висцеральные изменения
- **2.** гиперурикемия/гиперурикозурия → уратная нефропатия (острая мочекислая нефропатия, тубулоинтерстициальный нефрит, уратный нефролитиаз, иммунокомплексный гломерулонефрит) → гиперурикемия подагрический артрит → висцеральные изменения
- Гиперурикемия и подагра - компоненты метаболического синдрома (ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь)

КЛАССИФИКАЦИЯ **ПОДАГРЫ**

- ПЕРВИЧНАЯ (ИДИОПАТИЧЕСКАЯ) ПОДАГРА – генетически детерминирована (дефект ферментов)
- ВТОРИЧНАЯ ПОДАГРА

Первичная подагра – болезнь гурманов



Основные проявления метаболического синдрома

- Абдоминально-висцеральное ожирение
- Дислипидемия
- Артериальная гипертензия
- Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия
- Сахарный диабет
- Ранний атеросклероз/ИБС

Факторы риска ИБС

- Избыточный вес
- Дислипидемия
- Артериальная гипертензия
- Сахарный диабет 2 типа
- Курение



ПОДАГРА

ВАКХ



Рубенс с ребенком



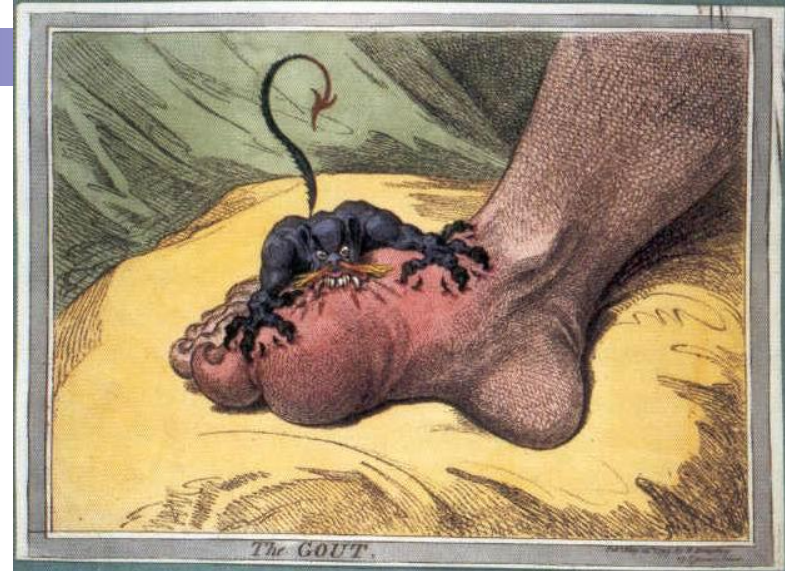
Основные причины вторичной подагры

- I. **Заболевания крови** (полицитемия, лейкозы, парапротеинемии, лимфопролиферативные заболевания)
- II. **Ятрогенные факторы** (диуретики, туберкулостатические препараты, цитостатики, салицилаты в небольших дозах, ГКС при длительном приеме (стероидная подагра), лучевая терапия, вит. В₁₂)
- III. **Псориаз**
- IV. **ХПН**
- V. **Свинцовая подагра**

В клинической картине подагры выделяют 4 стадии

- 1) Острый подагрический артрит
- 2) Межприступная («интервальная») подагра
- 3) Хронический рецидивирующий артрит
- 4) Хроническая тофусная подагра

Клиника классической подагрической атаки



- суставная атака может начаться внезапно, чаще ночью или рано утром
- высокая интенсивность боли (в «Трактате о подагре» Sydenham, сам страдавший этим заболеванием, так описывал свои ощущения во время острого приступа: **«Боль как будто то скручивает, то разрывает связки, то кусает и грызет кости, как собака...»**). Болевой синдром настолько выражен, что невыносимо прикосновение простыни к пораженному суставу (симптом «простыни»)
- быстрое нарастание местных симптомов воспаления, достигающее максимума через несколько часов. Отек области сустава и гиперемия кожи над ним могут быть столь выраженными, что напоминают флегмону
- полное спонтанное обратное развитие симптомов через 3-7-10 дней

Провоцирующие факторы развития приступа подагры:

- Алкоголь
- Обильная пища, содержащая пуриновые основания
- Продолжительное голодание
- Физическая нагрузка
- Травма
- Хирургические вмешательства (~на 3-й день)
- Кровотечение
- Острые инфекции
- Лучевая терапия



Артрит I плюснефалангового сустава

Острый подагрический артрит I плюснефалангового сустава правой стопы



*Первый день
«суставной атаки»*



*Стихающее
обострение
артрита*

Частота поражения различных суставов при подагре (Т. Gibson, 2004 г.)

Локализация	Частота поражения (%)
Моноартрит	
1) 1-й плюснефаланговый	76
2) Голеностопный	50
3) Коленный	32
4) Межфаланговый	25
5) Локтевой	10
6) Лучезапястный	10
7) Другой	4
8) Бурсит	3
9) Полиартрит	11

Хроническая подагра

- Спустя 6-7 лет после дебюта и характеризуется:
- ✓ хроническим артритом
- ✓ внесуставными проявлениями: тофусами, уратной нефропатией

ТОФУСЫ – безболезненные узелковые образования, размерами от булавочной головки до грецкого ореха. Ядро тофуса – большое скопление кристаллов уратов, окруженное гранулематозной тканью.

Подагрические тофусы



Подагрический тофус

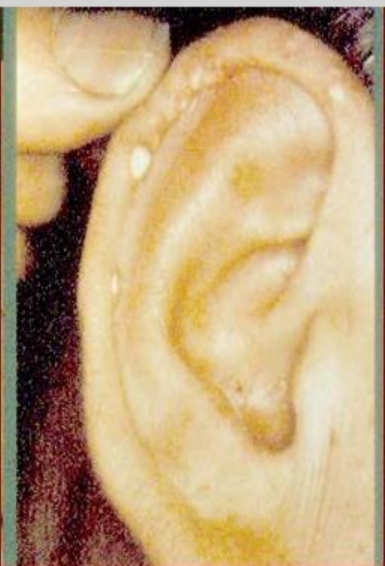


Подагрические отложения в локтевом суставе.



Хроническая тофусная подагра







*Кожа над тофусами может
изъязвляться с выделением
содержимого белого цвета,
пастообразной консистенции*

Тяжелая хроническая тофусная подагра

- Наличие > 4 суставных тофусов
- *или*
- Наличие > 1 осложненного тофуса:
 - 📌 дренирование тофуса
 - 📌 высокий риск инфицирования
 - 📌 быстрое увеличение тофуса в размере
 - 📌 деструктивные изменения соединительной ткани



Тяжелая подагра

Severe tophaceous gout. Characterization of low socioeconomic level patients from México.

J. Vázquez-Mellado, J. Cruz, S. Guzmán, J. Casasola-Vargas, L. Lino, R. Burgos-Vargas.



**≥ 5 видимых
тофусов и/или
внутрикожных
тофусов
в 34% случаев**

- ранний возраст начала заболевания
- большая продолжительность болезни
- меньшая частота ожирения
- высокая частота обнаружения внутрикожных тофусов
- большая частота госпитализаций
- нарушение функции почек

Тяжелая тофусная подагра



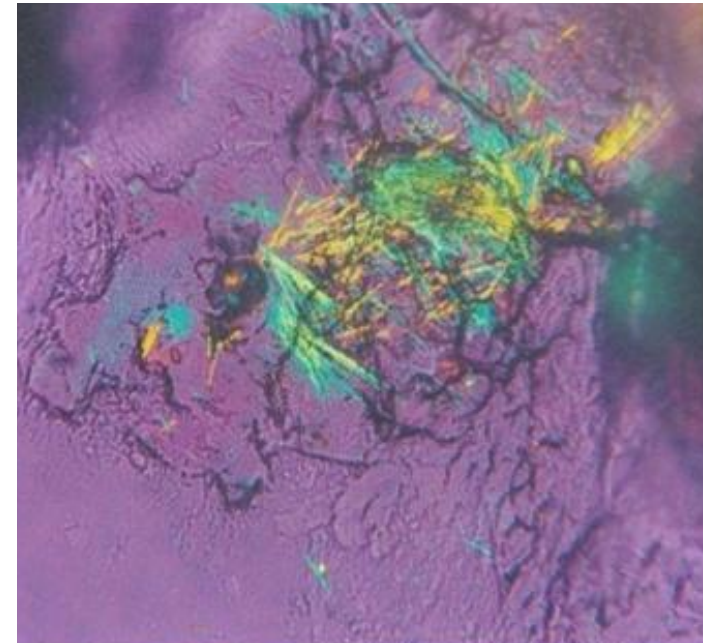
Классификационные критерии диагноза подагры (Wallace et al., 1997 г.)

- A. Наличие характерных моонатриевых уратных кристаллов в синовиальной жидкости
- B. Наличие подтвержденных тофусов (химическим анализом или поляризационной микроскопией)
- C. Наличие клинических, лабораторных и рентгенологических признаков:
- максимальное воспаление сустава в 1 день болезни
 - наличие более одной атаки острого артрита в анамнезе
 - моноартрит
 - гиперемия кожи над пораженным суставом
 - боль и припухание плюснефалангового сустава (ПФС) первого пальца
 - одностороннее воспаление ПФС
 - одностороннее поражение суставов стопы
 - асимметричный отек суставов
 - подозрение на тофусы
 - гиперурикемия
 - субкортикальные кисты без эрозий при рентгенологическом исследовании
 - отсутствие микроорганизмов в культуре синовиальной жидкости

Диагностическое правило: комбинация из 6 (шести) и более признаков является наиболее специфичной и чувствительной и встречается у 95,5% больных подагрой.

Лабораторная диагностика

1. Определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (N - не более 360 мкмоль/л) – после стихания атаки
2. Анализ синовиальной жидкости
(поляризационная микроскопия):
- *нейтрофилы с включением игольчатых кристаллов урата натрия*
3. Поляризационная микроскопия содержимого тофусов



УЗИ в диагностике подагры

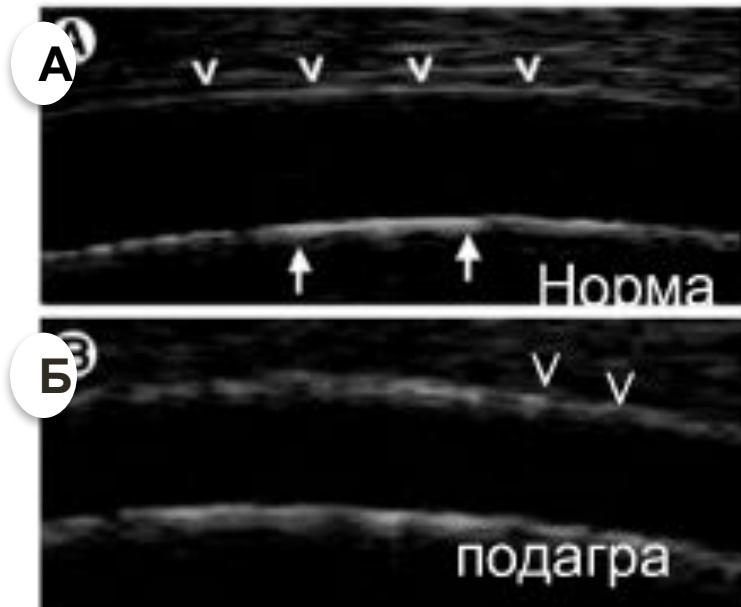
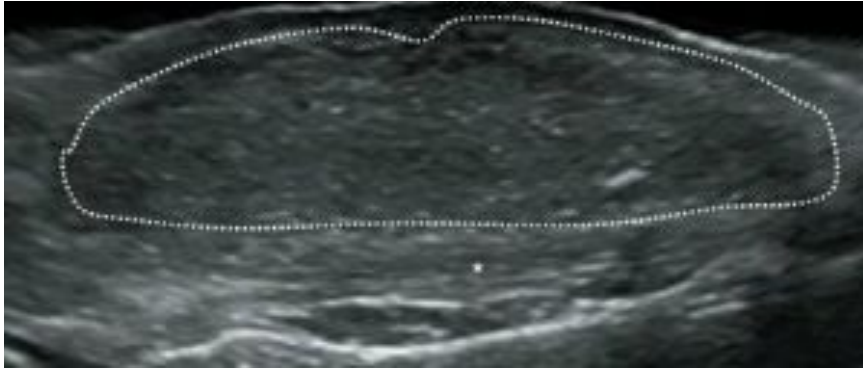


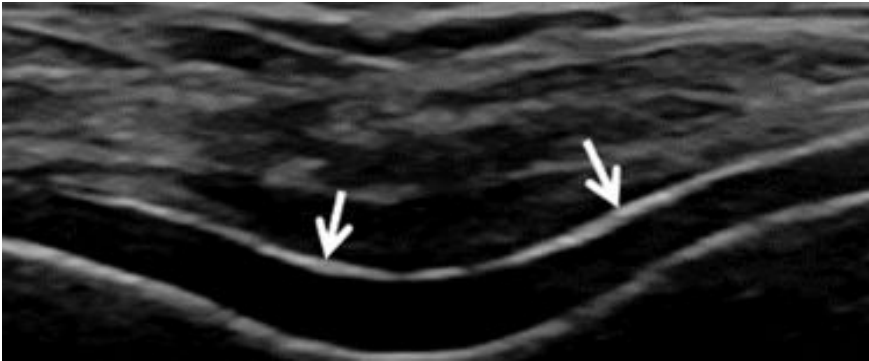
Рис. А: галочками показана поверхность хряща. Стрелками показана граница между субхондральной костью и хрящом

Рис. Б: галочками показано утолщение поверхности хряща, которое обусловлено отложением кристаллов МУН

УЗИ в диагностике подагры (2)



*Больной Т., 49 лет
УЗИ тофуса в области левого
коленного сустава*



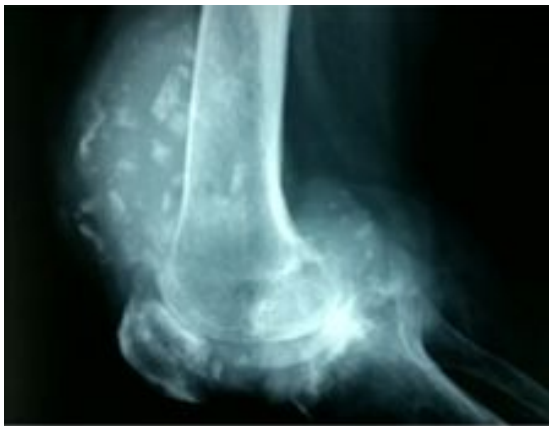
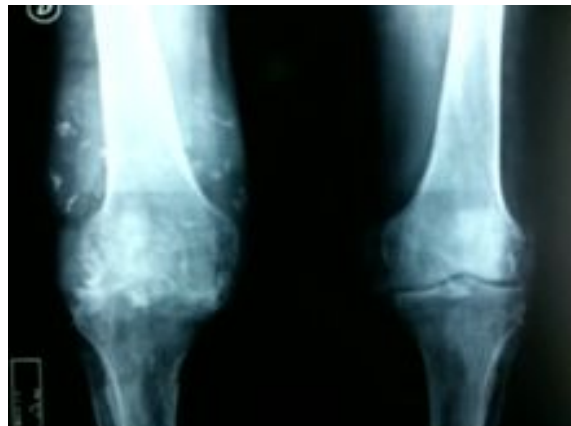
*Больной Т., 49 лет
УЗИ левого коленного сустава –
«двойной контур»*

Рентгенологические изменения при подагре

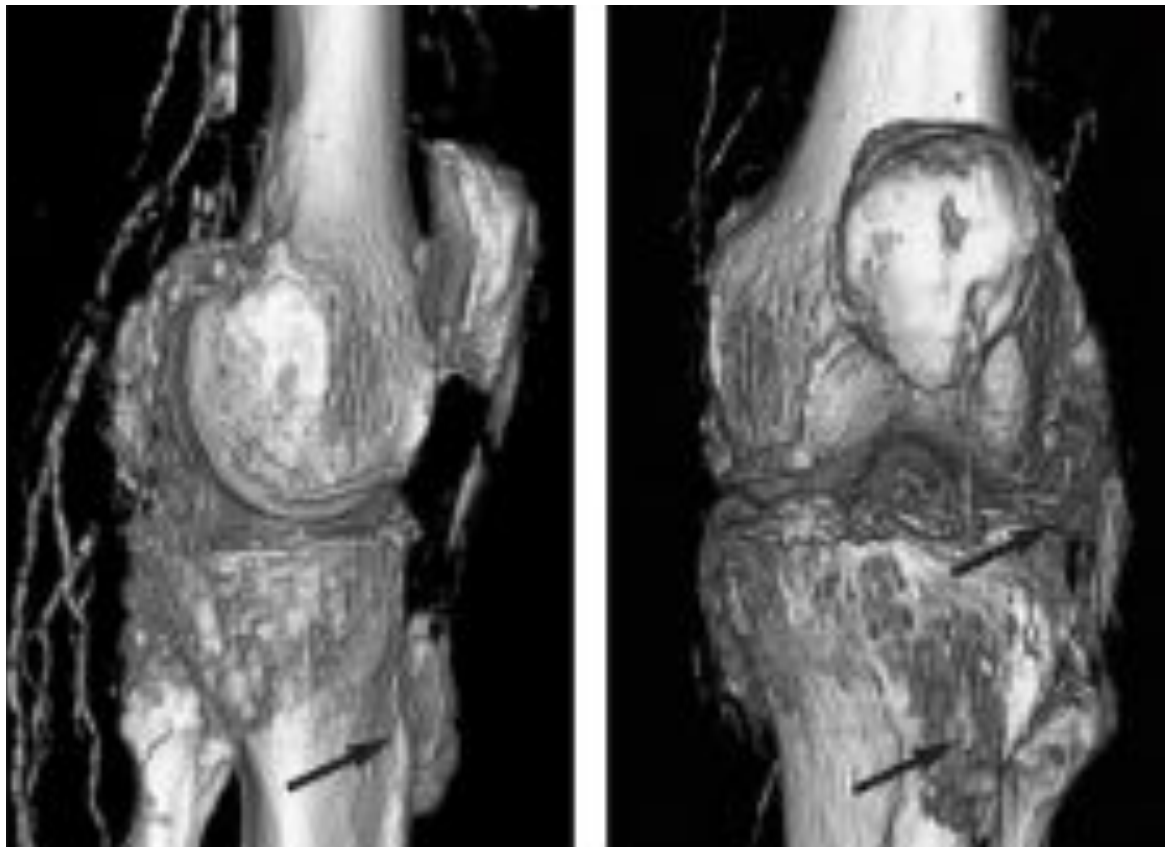
- круглые “штампованные” дефекты эпифизов костей, окруженные склеротической каймой
- кистовидные дефекты, которые могут разрушать кортикальный слой кости – симптом “пробойников”
- в мягких тканях могут обнаруживаться тофусы (участки повышенной плотности)



Рентгенологические изменения при хронической тофусной подагре



КТ коленных суставов



Множественные тофусы в области мягких тканей
(*стрелки*)



Бурсит локтевых суставов

Классификационные критерии

подагры (ACR/EULAR, 2015)

Баллы

Шаг 1. Критерий «входа»

По крайней мере, 1 эпизод припухания, боли (болезненности) в периферическом суставе или синовиальной сумке

Шаг 2. Достоверный критерий (если применимо, то диагноз подагры устанавливается без применения ниже представленных критериев)

Определение кристаллов МУН в пораженном суставе или синовиальной сумке (т.е., в синовиальной жидкости) или в тофусе

Шаг 3. Критерии (использовать, если достоверные критерий не выявлен)

**Клинические
Локализация атаки**

Голеностопный или средний отдел стопы (как вариант моно- или олигоартикулярного поражения без вовлечения I ПлФС)

1

Вовлечение I ПлФС (как вариант моно- или олигоартикулярного поражения)

2

Характеристика атаки

- Эритема в области пораженного сустава
- Не выносит прикосновения или давления на пораженный сустав
- Выраженное ограничение объема движений в суставе

1 признак

1

2 признака

2

3 признака

3

Временные характеристики атаки

Наличие ≥ 2 характеристик (независимо от проводимой противовоспалительной терапии)

- Максимальная боль <24 ч.
- Обратное развитие симптомов ≤ 14 дней
- Отсутствие симптомов между атаками

Один типичный эпизод

1

Рецидивирующие типичные эпизоды

2

Классификационные критерии

подагры (ACR/EULAR, 2015) (2)

Баллы

Клинические (продолжение)

Подозрение на тофусы

- Подкожные узелки, расположенные в типичных местах (в области суставов, на ушных раковинах, в области локтевого сустава, пальцев стоп, в сухожилиях)

Присутствуют

4

Лабораторные

- Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. (в идеале мочевая кислота должна быть определена до лечения или через > 4 недели от начала атаки (т.е., в межприступный периода); если возможно, повторное определение уровня мочевой кислоты

<4 мг/дл (<0,24 ммоль/л)

- 4

6 - <8 мг/дл (0,36 – <0,48 ммоль/л)

2

8 - <10 мг/дл (0,48 – <0,60 ммоль/л)

3

≥ 10 мг/дл (≥ 0,60 ммоль/л)

4

- Анализ синовиальной жидкости пораженного сустава

МУН не выявлены

- 2

Визуализация

- Выявление депозитов МУН при УЗИ (двойной контур) или при КТ

Присутствуют

4

- Выявление при рентгенографии кистей и/или стоп, по крайней, 1 эрозии (симптом «пробойника»)

Присутствуют

4

Сумма баллов > 8 позволяет поставить достоверный диагноз подагры

Стратегия ведения больного с острой подагрической атакой

- ✓ **Обильное питье** (соки из свежих ягод, фруктов, отвар из плодов шиповника, молоко)
 - средства, сдвигающие рН мочи в щелочную сторону: например, БЛЕМАРЕН (содержит лимонную кислоту), применяют **при всех клинических вариантах болезни**
Растворимость МК в щелочной моче улучшается, а кристаллизация уратов в присутствии цитрата уменьшается
- ✓ **Временный отказ от мяса, рыбы, некоторых овощей (горох, бобы, шпинат, цветная капуста)**
- ✓ **Отказ от диуретиков**
- ✓ **Категорически запрещен алкоголь**
- ✓ **Соблюдение постельного режима**
- ✓ **Купирование острого приступа**

Медикаментозное лечение

Купирование острого приступа подагры:

- ◆ НПВП (диклофенак, вольтарен, фламакс, артрозилен)
- ◆ Колхицин (по 0,5 мг 3-4 раза в сутки – при неэффективности НПВП)
- ◆ Аспирация синовиальной жидкости и введение ГКС
 - внутрисуставное введение при поражении одного или 2-х суставов
 - невозможность назначить НПВП или колхицин
- ◆ ГКС: системное назначение при полиартикулярном поражении суставов (в/м, перорально)

Лечение межприступной подагры и хронического подагрического артрита

А. ДИЕТА

1. разрешается:

- Нежирное мясо (курица, телятина, индейка), длительно проверенное (удаление пуринов)
- Все виды рыбы (без кожи)
- Грибы
- Продукты растительного происхождения (в том числе спаржа, цветная капуста)
- Обезжиренные молоко, сыры до 20% жирности, творог, для салатов – йогуртовые заправки.
- Растительное масло
- Хлеб из муки грубого помола
- Цитрусовые соки, кисели, клюквенный морс, зеленый чай, кофе, 1 бокал сухого вина в день

2. ИСКЛЮЧИТЬ:

- Морепродукты! (содержат большое количество пуринов), копченую рыбу, икру, печень, сосиски, колбасы, майонез, соленые соусы, плавленые сыры, булки, пирожки, пиво, крепкие алкогольные напитки, кока-колу, десерты

Лечение межприступной подагры и хронического подагрического артрита

- Назначение антигиперурикемического средства – аллопуринола и других.

Аллопуринол (милурит, пуринол)

- Таблетки по 100 мг, 300 мг
- Урикоостатическое средство – ингибитор синтеза мочевой кислоты.
- Терапевтическая цель – растворение кристаллов моноурата натрия и предотвращение нового кристаллообразования.
- НО! Это возможно только при достижении поддержания уровня мочевой кислоты крови ниже точки насыщения тканей, т.е. < 360 мкмоль/л или 6 мг/дл

Урикозурические средства –

альтернатива аллопуринолу, НО при сохраненной функции почек

- **I. Бензбромарон** (дезурик, нормурат) 50-100 мг 1 раз в день.
 - Достоверно снижает уровень мочевой кислоты, НО гепатотоксичен и противопоказан при уролитиазе.
- **II. Блемарен**: (лимонная кислота + цитрат натрия+ калия гидрокарбонат).
 - Способствует растворению и выведению солей мочевой кислоты. Применяется при всех вариантах подагры.

Новые методы лечения подагры

1. Фебуксостат (Adenouric, Urolic)

- ❖ непуриновый ингибитор ксантиноксидазы
- ❖ 40 мг → 80 мг (эквивалент 300 мг аллопуринола) → 120 мг
- ❖ Применяется при хронической подагре, аллергии на аллопуринол, показан при легкой и умеренной ХБП.
- ❖ контроль печеночных ферментов

Пеглотиказа (pegloticase)

(в РФ пока нет)

- пегилированная (соединенная с полиэтиленгликолем) модифицированная рекомбинантная уриказа (конвертирует мочевую кислоту в растворимый аллантаин)
- одобрена FDA в 2010 г. для лечения подагры, резистентной к другим антигиперурикемическим препаратам

Моноклональные антитела к ИЛ-1β

- ❑ КАНАКИНУМАБ - полностью человеческое моноклональное антитело IgG1 к ИЛ-1β – нейтрализует его рецепторы, а также продукцию медиаторов воспаления (ИЛ-6, ЦОГ-2 и др.)
- ❑ Торговое название «ИЛАРИС», назначается 150 мг п/к при первых симптомах обострения подагрического артрита. Повторное введение не ранее, чем через 14 дней.

Примеры формулировки диагноза

- Подагра, хроническое течение, острый подагрический артрит I плюснефалангового сустава правой стопы. ФК II.
- Подагра межприступная («интервальная»). Уратная нефропатия. ХБП стадия С2, А1.
- Хроническая тофусная подагра. ФК II. Уратная нефропатия: уратный нефролитиаз. ХБП стадия С3а, А2.
- Лимфопролиферативное заболевание (лимфома, ...). Вторичная подагра хронического течения. ФК I. Тубулоинтерстициальный нефрит. ХБП С1, А1.

Для острого подагрического артрита нехарактерно:

1. Развитие максимального воспаления в течение первых суток болезни
2. Поражение 3-4 суставов
3. Асимметричность поражения суставов стоп
4. Стерильность синовиальной жидкости
5. Обратное развитие симптомов в течение 7-10 дней

Для острого подагрического артрита нехарактерно:

1. Развитие максимального воспаления в течение первых суток болезни
2. Поражение 3-4 суставов
3. Асимметричность поражения суставов стоп
4. Стерильность синовиальной жидкости
5. Обратное развитие симптомов в течение 7-10 дней

Резюме

- **Подагра** –заболевание, связанное с осаждением кристаллов мононатрия урата в тканях, обычно внутри и вокруг суставов, что приводит к рецидивирующим острым и хроническим артритам.
- Острый артрит проявляется как моноартрит, чаще I плюснефалангового сустава, с острой болью, покраснением и припухлостью. Сустав становится горячим на ощупь и напоминает инфекционный (гнойный) процесс. Диагностика требует идентификации кристаллов в синовиальной жидкости, а в межприступный период - уровня мочевой кислоты в крови.
- При острых приступах назначаются НПВП, колхицин, а для профилактики обострений – аллопуринол или урикозурические средства.