

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПОДАГРИ

Проф. О. М. КОРЖ, доц. С. В. КРАСНОКУТСЬКИЙ

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Розглянуто критерії діагностики й сучасні підходи до терапії подагри. Поінформованість лікарів про сучасні принципи ведення пацієнтів, хворих на подагру, дасть змогу поліпшити ранню діагностику захворювання і забезпечити своєчасне й оптимальне лікування. Знання факторів ризику порушень пуринового обміну, що лежать в основі подагри, і шляхів їх корекції, навчання пацієнтів здорового способу життя створить основу для проведення ефективних профілактичних програм.

Ключові слова: подагра, діагностика, лікування.

На подагру хворіють із давніх часів, свідомства про відкладення сечової кислоти в суглобах знайдені вже у єгипетських мумій. Опис хвороби залишив давньогрецький лікар Гіппократ в четвертому столітті до нової ери. Останніми десятиліттями число пацієнтів із подагрою неухильно зростає, а діагностика цього стародавнього захворювання далеко не завжди є своєчасною [1, 2].

Для більшості пацієнтів із подагрою лікарями першого контакту є лікарі загальної практики — сімейної медицини. Однак результати проведених досліджень свідчать про недостатню обізнаність лікарів первинної ланки про критерії діагностики і сучасні підходи до терапії подагри. Так, до теперішнього часу традиційно більшість сімейних лікарів розглядають подагру перш за все як «суглобове» захворювання [3].

Визначення і термінологія

Подагру слід розглядати як системне тофусне захворювання, що характеризується відкладенням кристалів моноурату натрію в різних тканинах і розвивається у зв'язку з цим запаленням в осіб із гіперурикемією, обумовленою зовнішньосередовими та/або генетичними факторами.

Гіперурикемія. Раніше гіперурикемією вважали рівень сечової кислоти > 420 мкмоль/л, це точка супернасичення сироватки уратами, при якому починають утворюватися кристали сечової кислоти. Сьогодні згідно з рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги з діагностики подагри пропонується вважати гіперурикемією рівень сечової кислоти > 360 мкмоль/л (6 мг/дл). Ця позиція ґрунтується на результатах ряду досліджень, що показали 4-кратне збільшення ризику розвитку подагри у чоловіків і 17-кратне у жінок, якщо рівень сечової кислоти > 360 мкмоль/л.

Тофуси — мікро- і макродепозиції кристалів моноурата натрію (МУН) в органах і тканинах.

Порушення пуринового обміну (гіперурикемія) і подагра не тотожні. Так, гіперурикемія досить поширена в популяції і в більшості має безсимптомний характер (безсимптомна гіперурикемія), лише у частини хворих розвивається подагра [4, 5].

Етіопатогенез. Фактори ризику

В основі розвитку подагри лежить *уратний дисметаболізм*, що призводить до збільшення рівня

сечової кислоти в сироватці крові — гіперурикемії та відкладення солей сечової кислоти (уратів) в органах і тканинах.

Обов'язковим і найважливішим фактором ризику подагри є гіперурикемія. Концентрація сечової кислоти в сироватці залежить від статі й віку, а у дорослих — від зросту, ваги, артеріального тиску, функції нирок та вживання спиртних напоїв. У більшості дітей вона становить 180–240 мкмоль/л (3–4 мг%). Верхня межа нормальної концентрації сечової кислоти в сироватці жінок дітородного віку і дорослих чоловіків становить відповідно 360 і 416 мкмоль/л (6 і 7 мг%). У постменопаузі концентрація сечової кислоти в сироватці у жінок збільшується і наближається до концентрації, характерної для чоловіків [6].

Подагра має *високий ступінь коморбідності*. За даними різних авторів, у кожного хворого на подагру в середньому діагностується до 5 різних супутніх захворювань, насамперед тих, що стосуються метаболічних порушень (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, абдомінально-вісцеральне ожиріння, дисліпідемія). У пацієнтів із подагрою і метаболічним синдромом формується підвищена «жорсткість» артерій, що сприяє розвитку і прогресуванню атеросклерозу (важкі форми стенокардії, інфаркти, порушення ритму).

Прогноз хворих на подагру з метаболічним синдромом (інсулінорезистентністю) менш сприятливий: високий ризик розвитку серцево-судинних катастроф, а також погіршення перебігу власне подагри (високий ступінь гіперурикемії і схильність до хронізації суглобового синдрому) [7].

Для розвитку подагри, крім гіперурикемії, важливими є чинники і процеси, що ведуть до утворення та відкладення уратних кристалів у тканинах із подальшим розвитком запалення. До таких факторів відносять недостатню васкуляризацію тканин (сухожилля, хрящі, зв'язки), високу концентрацію уратів, локальну температуру (переохолодження периферичних суглобів сприяє утворенню мікротофусів), рН (при кислих значеннях рН урати кристалізуються, в лужному середовищі розчинність сечової кислоти підвищується) [8].

Діагностика подагри

На думку експертів Європейської антиревматичної ліги, «золотим стандартом» діагностики

подагри є виявлення кристалів МУН в синовіальній рідині або у вмісті тофуса, що відображає патогенетичну суть хвороби.

Сьогодні стверджується, що тільки метод поляризаційної мікроскопії забезпечує абсолютну достовірність діагнозу подагри. У зв'язку з чим рутинне виявлення кристалів МУН рекомендують в синовіальній рідині, отриманій із запаленого суглоба у хворих без точного діагнозу. Поляризаційна мікроскопія повинна бути одним з обов'язкових діагностичних інструментів, особливо у випадках ранньої подагри за відсутності тофусів і ознак ураження внутрішніх органів [9].

Ретельний аналіз даних анамнезу

Спадковий анамнез. *Генеалогічне дерево.* Виявлення у родичів суглобової подагри, уратної нефропатії, метаболічного синдрому, артеріальної гіпертензії, захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету, ожиріння, бронхіальної астми, мігрені.

Перенесені та супутні захворювання: метаболічний синдром, артеріальна гіпертензія, ожиріння, цукровий діабет, гіперліпідемія, хронічна ниркова недостатність, гематологічні, ендокринні захворювання.

Особливості способу життя пацієнта:

вживання алкоголю;

характер харчування та питного режиму, сімейні та релігійні традиції (переїдання, пости, вживання продуктів, багатих на пурини, м'ясоїдство, голодування, мале споживання рідини);

вплив екзогенних факторів (свинець);

лікарський анамнез: тіазидні та петльові діуретики, ацетилсаліцилова кислота в малих дозах, протипухлинна терапія.

У разі виявлення підвищеного вмісту сечової кислоти в крові (> 360 ммоль/л або 6 мг/дл) за відсутності клінічних ознак відкладення кристалів (тобто без артриту, тофусів, нефропатії або уратних каменів) діагностується *безсимптомна гіперурикемія*.

Типові для подагричного артриту клінічні ознаки

- Гострий початок, частіше в нічний час або ранні ранкові години.
- Моноартрит.
- Швидкість наростання ознак запалення (біль, припухлість, гіперемія шкіри в області суглоба).
- Тривалість від 1 до 10 діб.
- Оборотно-гострозапального ураження суглобів і відсутність симптомів між нападами до розвитку хронічного артриту.
- «Улюблена» локалізація уражених суглобів: І плюснефаланговий (перша атака у 90% пацієнтів), суглоби плесна, гомілковостопні, колінні; на більш пізніх стадіях — ліктьові, дрібні суглоби кистей.
- Провокуючі артрит фактори: переїдання, алкоголь, загострення супутніх захворювань, травма, переохолодження, хірургічні втручання, лікарські засоби.

Зазначені ознаки є високочутливими, але не специфічними і можуть спостерігатися і при інших артритах.

У міру розвитку захворювання напади артриту стають частішими, інтенсивність і тривалість суглобових атак зростає, залучаються нові суглоби. У разі хронічного перебігу ураження суглобів набуває поліартикулярного характеру [10].

Рентгенологічне дослідження суглобів

Формування внутрішньокісткових тофусів (симптом «пробійника») часто відбувається одночасно з появою підшкірних тофусів, у зв'язку з чим рентгенологічне дослідження використовуються для визначення скоріше тяжкості тофусового ураження. Насправді при гострому подагричному артриті рентгенологічні зміни не завжди інформативні для постановки діагнозу подагри. Проте у ряді ситуацій виконання рентгенограм цілком виправдане для проведення диференційного діагнозу з травмами тощо.

Виявлення позасуглобових проявів, перш за все ознак ураження нирок. З-поміж подагричних висцеропатій найчастіше зустрічаються ураження нирок. При порушенні пуринового обміну нирки є органами-мішенями. Прогностично ураження нирок при подагрі є дуже несприятливим, тому велике значення має своєчасна діагностика подагричної нефропатії. Для сімейного лікаря важливі знання клінічних варіантів уратної нефропатії та їх клініко-лабораторних ознак.

Лікування

Немедикаментозна терапія спрямована на зниження рівня урикемії та усунення факторів ризику. Показання: подагра незалежно від стадії; сечокам'яна хвороба (якщо камені — урати); безсимптомна гіперурикемія вище 600 мкмоль/л;

Основні положення

1. Лікування ожиріння (за наявності): низькокалорійна дієта з різким обмеженням вуглеводів, підвищення фізичної активності, виявлення можливих факторів і хвороб, що сприяють ожирінню (гіпотиреоз, депресія, цукровий діабет 2-го типу).

2. Нормалізація рівня урикемії: малопуринова дієта, вживання великої кількості рідини, фітотерапія.

3. Усунення факторів ризику подагри: зменшення прийому алкоголю, особливо пива. Надмірне вживання алкоголю призводить до підвищення вмісту молочної кислоти, яка зменшує виведення уратів нирками. Крім того, алкоголь сприяє утворенню уратів, збільшуючи інтенсивність розпаду АТФ. І, нарешті, в пиві міститься досить велика кількість гуанозину — пуринової сполуки.

4. Режимні заходи: уникати переохолодження суглобів, дотримуватися режиму дня, достатній сон.

5. Включення препаратів, що сприяють гіперурикемії (найчастіше це діуретики) і ожирінню (гіпоглікемічні препарати, механізм дії яких — стимуляція утворення інсуліну, заміна їх

метформіном). При безсимптомній гіперурикемії цей пункт не є обов'язковим.

Дієта — малокалорійна і низьковуглеводна. При ожирінні обов'язковою умовою є різке обмеження вуглеводів, цукор — виключити. Саме надлишок вуглеводів у крові формує основний фактор ожиріння — інсулінорезистентність.

Лікування подагри залежно від стадії

Безсимптомна гіперурикемія. Зараз немає даних, які доводять необхідність проведення медикаментозної терапії для підтримки у таких пацієнтів нормоурикемії, основним методом терапії в цьому випадку є лікування супутніх захворювань, корекція харчового раціону і способу життя. Винятки — профілактика гострої сечокиислої нефропатії у хворих зі злоскісними новоутвореннями при призначенні цитостатиків і високий ступінь гіперурикемії (концентрація сечової кислоти в сироватці крові > 12 мг/дл або 720 мкмоль/л). 50% хворих, що мають такий високий рівень сечової кислоти в крові, страждають на уратний нефролітіаз, а ймовірність розвитку в них подагри більша в 2 рази [11].

Лікування гострого подагричного артриту.

Мета лікування: швидке і безпечне усунення гострого запалення.

Загальні заходи, спрямовані на пом'якшення проявів суглобового синдрому: повний спокій, піднесене положення кінцівки. Вживання достатньої кількості рідини (2–3 л на день) — лужних розчинів, суворе дотримання малопуринової дієти. Перші напади подагричного артриту, як правило, швидко минають без лікування. Якщо до розвитку гострого артриту хворий приймав аллопуринол, дозу препарату слід зменшити вдвічі, але не скасовувати повністю.

Для лікування гострого нападу подагри з хорошим ефектом застосовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) та колхіцин. За наявності протипоказань до цих препаратів або у випадках, коли напад подагри стійкий до їх дії, для придушення запальної реакції використовують кортикостероїди. Препарати, що знижують вміст сечової кислоти в крові (аллопуринол, пробенецид), слід призначати тільки після вщухання гострої подагричної атаки, проте якщо до розвитку нападу хворий приймав ці препарати, режим прийому не змінюють [12, 13].

Раніше стандартний метод застосування колхіцину полягав у прийомі 0,5 мг препарату щогодини, лікування проводили до настання ефекту або розвитку побічних реакцій (блювання, діарея, лейкопенія, тромбоцитопенія, рідше агранулоцитоз) або досягнення максимальної дози (не більше 6 мг за 12 год). Частота побічних ефектів доходила до 100%. Із появою НПЗЗ необхідність у настільки агресивній терапії колхіцином відпала [14].

Дієвість застосування глюкокортикостероїдів (ГКС) при гострому нападі відома давно. ГКС призначають за неможливості застосування НПЗП або колхіцину через їх непереносимість, за наявності ниркової недостатності. ГКС застосовують різними

способами: найпопулярніше внутрішньосуглобове введення їх, однак частота застосування парентерально також неухильно збільшується. Ефект від їх введення буває швидким і стійким навіть у разі застосування одиничних внутрішньом'язових доз (7 мг бетаметазону) або внутрішньовенного введення 125 мг метилпреднізолону [15].

Лікування в період між загостреннями. *Цілі терапії:* попередження рецидивів; запобігання переходу хвороби в хронічну стадію; досягнення нормального рівня урикемії (< 360 мкмоль/л, або 6 мг/дл).

Головний напрям лікування та вторинної профілактики — раціональне харчування і здоровий спосіб життя. У разі неефективності нефармакологічного лікування (стійка гіперурикемія, часті гострі артрити > 2–3 рази на рік) показані антигіперурикемічні препарати, які ділять на три групи:

- 1) урикодепресивні засоби (зменшують синтез сечової кислоти шляхом інгібування ферменту кантіноксидази);
- 2) урикозуричні засоби (підвищують екскрецію сечової кислоти шляхом зменшення реабсорбції уратів і збільшення секреції їх у нирках);
- 3) засоби змішаної дії (поєднують урикодепресивний і урикозуричний ефекти).

Перед призначенням антиподагричних засобів необхідно встановити тип порушення пуринового обміну (метаболічний, нирковий, змішаний).

Загальні принципи застосування антигіперурикемічних препаратів

1. Не починати лікування в період гострого нападу.
2. Приймати препарати тривало (роками). Можна робити невеликі паузи (по 2 тиж) у період нормалізації рівня сечової кислоти в крові.
3. Необхідно враховувати тип порушення пуринового обміну (метаболічний, нирковий, змішаний). Якщо тип не встановлений, слід застосовувати урикоінгібітори, але не урикозуричні засоби.
4. Підтримувати добовий діурез не менше 2 л (споживання рідини — не менше 2,5 л на добу). Найкраще для цієї мети підходять лужні мінеральні води.
5. У перші дні лікування доцільно проводити профілактику суглобових кризів колхіцином (1 мг на добу) або НПЗЗ (целекоксиб, німесулід, диклофенак).

Пацієнтам із метаболічним типом подагри призначають препарати, що блокують утворення сечової кислоти, а при нирковому типі подагри призначають урикозуричні препарати.

В осіб із нормальним виділенням сечової кислоти (300–600 мг за добу) подагра може розвиватися за рахунок поєднання гіперпродукції і гіпоекскреції уратів. У цьому випадку рекомендують призначати урикозуричні засоби, якщо добове виділення сечової кислоти менше 450 мг, і інгібітори, якщо воно становить 450 мг і більше.

Урикозуричні засоби призначають при нирковому типі гіперурикемії з недостатнім виведенням

сечової кислоти з сечею — менше ніж 3,5 ммоль на добу, але тільки хворим, у яких відсутні хронічна ниркова недостатність, нирковокам'яна хвороба, захворювання печінки, шлунково-кишкового тракту. За наявності цієї патології застосовують тільки урикодепресанти (алопуринол) [16].

Діуретики (тіазидні та петльові) у хворих на подагру за можливості повинні бути скасовані, оскільки можуть сприяти підвищенню рівня молочної кислоти і розвитку гострої атаки подагри.

У випадках, коли сечогінні скасувати неможливо (ХСН), показаний ретельний моніторинг рівня

урикемії на тлі прийому препаратів і за необхідності приєднання алопуринолу.

Слід віддавати перевагу метаболічно нейтральним препаратам.

Враховуючи високу ймовірність уратної нефропатії, у пацієнтів із порушенням пуринового обміну актуальність отримують нефропротективні препарати, такі як антагоністи рецепторів ангіотензину II. Представник цієї групи — *лозартан* має помірну урикозуричну дію і може бути рекомендований як антигіпертензивний препарат у пацієнтів із подагрою і артеріальною гіпертензією.

Список літератури

1. *Казимирко В. К.* Ревматология: учеб. пособ. в вопросах и ответах / В. К. Казимирко, В. Н. Коваленко.— Донецк: Изд-во А. Ю. Заславский, 2009.— 626 с.
2. Ревматичні хвороби та синдроми / А. С. Свінціцький, О. Б. Яременко, О. Г. Пузанова, Н. І. Хомченкова.— К.: Книга-плюс, 2006.— 680 с.
3. *Букуп К.* Клиническое исследование костей, суставов и мышц / К. Букуп.— М.: Медицинская литература, 2007.— 320 с.
4. *Коваленко В. Н.* Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения / В. Н. Коваленко, Н. М. Шуба.— К.: ООО «Катран груп», 2004.— 212 с.
5. *Доэрти М.* Клиническая диагностика болезней суставов; пер. с англ. / М. Доэрти, Дж. Доэрти.— Минск: Тивали, 1993.— 144 с.
6. *Пайл К.* Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход; пер. с англ. / К. Пайл, Л. Кеннеди.— Гэотр-Медиа, 2011.— 368 с.
7. *Реуцкий И. А.* Диагностика ревматических заболеваний. Руководство для врачей / И. А. Реуцкий, В. Ф. Маринин, А. В. Глогов.— Мед. инф. агенство, 2011.— 440 с.
8. *Синяченко О. В.* Диагностика и лечение болезней суставов / О. В. Синяченко.— Донецк: Изд-во А. Ю. Заславский, 2012.— 560 с.
9. *Синяченко О. В.* Подагра / О. В. Синяченко, Э. Ф. Баринов.— Донецк: Изд-во ДМУ, 1994.— 247 с.
10. *Коваленко В. Н.* Ревматология / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич.— К.: Морион, 2003.— 433 с.
11. *Dalbeth N.* Hyperuricaemia and gout: state of the art and future perspectives / N. Dalbeth, A. So // *Ann. Rheum. Dis.*— 2010.— № 69 (10).— P. 1738–1743.
12. *Doria A.* Lowering serum uric acid levels to prevent kidney failure / A. Doria, A. Krolewski // *Nature Rev. Nephrology.*— 2011.— № 7.— P. 495–496.
13. Sex differences in gout epidemiology: evaluation and treatment / I. R. Harrold, R. A. Yood [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.*— 2012.— № 65 (10).— P. 1368–1372.
14. Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic renal disease / M. Kao [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2011.— № 22.— P. 1382–1389.
15. *Pascual E.* Why is gout so poorly managed? / E. Pascual, F. Sivera // *Ann. Rheum. Dis.*— 2007.— № 66.— P. 1269–1270.
16. Concordance of the management of chronic gout in a UK primary-care population with the EULAR gout recommendations / E. Roddy, W. Zhang [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.*— 2007.— № 66.— P. 1311–1315.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОДАГРЫ

А. Н. КОРЖ, С. В. КРАСНОКУТСКИЙ

Рассмотрены критерии диагностики и современные подходы к терапии подагры. Информированность врачей о современных принципах ведения пациентов с подагрой позволит улучшить раннюю диагностику заболевания и обеспечить своевременное и оптимальное лечение. Знание факторов риска нарушений пуринового обмена, лежащих в основе подагры, и путей их коррекции, обучение пациентов здоровому образу жизни создаст основу для проведения эффективных профилактических программ.

Ключевые слова: подагра, диагностика, лечение.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GOUT

О. М. KORZH, S. V. KRASNOKUTSKYI

Awareness on modern principles of management of patients with gout will improve the early diagnosis of the disease and ensure the timely and optimal treatment. Knowledge of risk of purine metabolism violation underlying gout, and ways of their correction, patient education in a healthy lifestyle will provide a basis for effective prevention programs.

Key words: gout, diagnosis, treatment.

Надійшла 04.04.2016