

ПОДАТРА: **ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ**

Рецензенты:

Анатолий Станиславович Свинцицкий — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета им. академика А.А. Богомольца МЗ Украины

Олег Петрович Борткевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Государственного учреждения «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины

Авторы:

Георгий Викторович Дзяк — доктор медицинских наук, профессор, академик НАМН Украины, ректор Государственного учреждения «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины (1996–2016)

Владимир Николаевич Коваленко — доктор медицинских наук, профессор, академик НАМН Украины, директор Государственного учреждения «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины

Татьяна Анастасьевна Хомазюк — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренней медицины Государственного учреждения «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины

Г.В. Дзяк, В.Н. Коваленко, Т.А. Хомазюк

Подвиг: взгляд в будущее. — К.: МОРИОН, 2020. — 192 с.

ISBN

Издание переработанное и дополненное посвящается памяти главного генератора идеи, одному из ведущих украинских ученых в области ревматологии и кардиологии с мировым именем, лауреату Государственной премии в области науки и техники, доктору медицинских наук, профессору Г.В. Дзяку.

Издание содержит «простые» и «не совсем простые» клинические вопросы общей врачебной практики и профессиональные ответы в свете современных научных знаний в области экспериментальной и клинической медицины, основанной на доказательствах, по актуальным проблемам «старого» как мир заболевания человечества — подагры, а также выполняет просветительскую функцию и функцию развития клинического мышления у студентов высших медицинских заведений, врачей-интернов, врачей-интернистов всех специальностей. Издание предназначено и для решения актуального в наши дни, основополагающего принципа — А (2016) Европейской антиревматической лиги о значении образовательной миссии для пациентов в решении проблемы метаболических основ здоровья населения планеты в XXI веке.

ББК

ISBN

© МОРИОН, 2020

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ	9
♦ Что есть подагра сегодня?.....	9
СТРАНИЧКИ ИСТОРИИ	9
♦ Почему «подагра»? Что означает «подагра»?.....	9
♦ Что известно об «анамнезе» этой болезни?.....	9
♦ Почему подагра считается болезнью властителей и гениев?.....	10
♦ Есть ли объяснение выдающимся способностям больных подагрой?.....	11
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОДАГРЫ	12
♦ Какова распространенность подагры в мире?.....	12
♦ Почему повышается заболеваемость подагрой?.....	12
♦ Одинаково ли часто болеют подагрой в разных странах?.....	12
♦ Каков портрет больного подагрой в XXI в.?.....	13
♦ Есть ли объяснения, почему чаще болеют мужчины?.....	13
♦ Что известно о подагре как о семейной болезни?.....	13
♦ Какие генетические расстройства формируют подагрический «стереотип»?.....	14
ОБМЕН МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ И ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ	15
♦ Что известно о происхождении мочевой кислоты?.....	15
♦ Каков патогенез нарушений обмена мочевой кислоты?.....	16
♦ Какие известны формы и типы нарушения обмена мочевой кислоты?.....	17
♦ Что такое гиперурикемия? Каковы нормативы уровней мочевой кислоты в сыворотке крови и их гендерные особенности?.....	18
♦ Какие патогенетические механизмы лежат в основе гиперурикемии?.....	19
♦ Как определить ведущий механизм гиперурикемии у больного?.....	19
♦ Какие генетические дефекты ферментов в обмене уратов обуславливают гиперурикемию?.....	22
♦ В каких случаях развивается вторичная, приобретенная гиперурикемия?.....	22
♦ Какие наиболее значимые факторы влияют на уровень мочевой кислоты и обуславливают развитие подагры?.....	22
♦ Как питание влияет на уровень мочевой кислоты?.....	23
♦ Какова связь между гиперурикемией и подагрой?.....	24
♦ Каков современный взгляд на патогенез подагры?.....	25
♦ Что такое инфламасомы?.....	25
♦ Каковы структурные изменения в тканях и органах при подагре?.....	26
♦ В каких случаях уровень мочевой кислоты может повышаться быстро?.....	27
♦ Что означает бессимптомная гиперурикемия?.....	27
♦ При каких патологических состояниях чаще всего развиваются гиперурикемия и подагра?.....	28
♦ Как поражается сердце при подагре?.....	29
♦ Каковы патофизиологические механизмы формирования пороков сердца при подагре?.....	29
♦ Чем характеризуются структурные изменения сердца при подагре?.....	29
♦ Является ли гиперурикемия фактором сердечно-сосудистого риска?.....	29

Каким образом взаимосвязаны гиперурикемия и сердечно-сосудистый континуум?.....	31
◆ Сосудистый эндотелий — мишень мочевой кислоты?.....	31
◆ Каковы внешнесредовые факторы риска гиперурикемии?	32
◆ Что такое метаболический синдром?.....	32
◆ Кто эти пациенты с метаболическим синдромом?.....	34
◆ Почему подагра сегодня ассоциируется с метаболическим синдромом?.....	35
◆ Почему уровень мочевой кислоты повышается у пациентов с метаболическим синдромом?	35
◆ Какова взаимосвязь подагры и абдоминального ожирения?.....	36
◆ В чем проблема инсулинорезистентности?.....	37
◆ Что первично: ожирение или инсулинорезистентность?.....	38
◆ Какова взаимосвязь подагры и инсулинорезистентности?	38
◆ Как опосредуется влияние гиперинсулинемии на мочевую кислоту?	38
◆ Каким образом гиперурикемия и артериальная гипертензия взаимосвязаны?	39
◆ Нужно ли определять уровень мочевой кислоты при артериальной гипертензии?.....	40
◆ Как связаны гиперурикемия, артериальная гипертензия и нарушения углеводного обмена?.....	40
◆ Как связаны гиперурикемия, метаболический синдром и сахарный диабет?.....	41
◆ Влияет ли гиперурикемия на развитие атеросклероза?	42
◆ Влияет ли подагра на «сценарий» жизни пациентов?.....	43
◆ Какая связь между гиперурикемией и хронической сердечной недостаточностью?	44
◆ Существует ли связь подагры и ментального здоровья пациентов?	45
◆ Какие заболевания почек развиваются вследствие гиперурикемии?.....	45
◆ Когда выявляют гиперурикозурию и что это означает?	46
◆ Какие еще органы и системы поражаются при подагре?	47
◆ При каких патологических состояниях еще может проявляться гиперурикемия?	48
◆ Какие лекарства влияют на выделение мочевой кислоты почками и могут приводить к развитию вторичной гиперурикемии или обострению подагры?	48
◆ Какой алкогольный напиток самый опасный?	49
◆ Есть ли объяснения развитию гиперурикемии и даже подагры при чрезмерном употреблении алкоголя?	49
◆ Каковы клинические осложнения гиперурикемии?	50
◆ Почему подагра часто развивается у больных после трансплантации органов?.....	50
◆ Что означает гипоурикемия?.....	50

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПОДАГРЫ..... 51

◆ Какой классификацией подагры следует пользоваться?.....	51
◆ Каков шифр подагры по Международной классификации болезней X пересмотра?.....	51
◆ Какая еще детализация необходима при формулировании диагноза?.....	51
◆ Каково клиническое течение подагрического артрита?	51
◆ Какие именно суставы поражаются при подагре?.....	53
◆ Что означает уратный кризис?.....	53
◆ Что такое острый подагрический приступ?	54
◆ Какие патофизиологические механизмы лежат в основе приступа острого подагрического артрита?	55
◆ Каковы клинические варианты первого приступа подагры?.....	56
◆ Какие факторы могут быть триггерами острого приступа подагры (уратного кризиса)?.....	56

◆ В какое время суток преимущественно отмечают приступы подагры?	57
◆ Почему первые приступы подагры быстро и самостоятельно проходят?	57
◆ Какой частотой приступов характеризуется течение подагры?	58
◆ Как протекает подагра при неконтролируемой гиперурикемии?	58
◆ Какие патофизиологические механизмы лежат в основе хронического подагрического артрита?	60
◆ Что означает хроническая тофусная подагра?	60
◆ Что такое подагрические тофусы и их типичная локализация?	60
◆ Характерен ли воспалительный процесс околосуставных тканей?	62
◆ Что означает атипичная острая атака подагры?	62
◆ Какова эволюция подагрических тофусов и их диагностическое значение?	62
◆ Существуют ли отличия клинического течения подагры у женщин?	63
◆ Существует ли связь подагры и переломов у женщин?	63
◆ Какая клиническая симптоматика свидетельствует о поражении почек при подагре?	64
◆ Изменилось ли течение подагры за тысячелетия ее «анамнеза»?	64

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА 65

◆ Каковы международные стандарты диагностики подагры?	65
◆ Изменилась ли диагностическая тактика во втором десятилетии XXI в.?	66
◆ Каковы основные диагностические критерии подагры?	66
◆ Каков алгоритм обследования пациента с первичной подагрой с позиции современных диагностических подходов?	67
◆ Необходимо ли активно выявлять гиперурикемию?	68
◆ «Безвредна» ли бессимптомная гиперурикемия?	68
◆ Необходимо ли контролировать урикозурию?	69
◆ Каковы типичные рентгенологические признаки подагры?	69
◆ Каковы рентгенологические стадии подагры?	71
◆ Каковы новые технологии в диагностике подагры?	72
◆ Каковы сравнительные возможности рентгенологических методов в диагностике подагры?	72
◆ Каковы возможности ультразвукового исследования в диагностике подагры?	73
◆ Каковы возможности компьютерной томографии в диагностике подагры?	74
◆ Каковы возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике подагры?	75
◆ Каковы клинические акценты в обследовании больных подагрой?	77
◆ Каковы недостатки диагностики подагры в реальной клинической практике?	77

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА 79

◆ С какими заболеваниями следует проводить дифференциальную диагностику подагры?	79
◆ Какие еще кристаллические артропатии следует учитывать в клинической практике в диагностическом процессе?	83
◆ Возможны ли трудности дифференциальной диагностики при поражении первого плюснефалангового сустава?	83

ЛЕЧЕНИЕ ПОДАГРЫ 84

◆ Каковы очевидные цели лечения подагры в реальной врачебной практике?	84
◆ Какова роль пациента в лечебном процессе?	84
◆ Какова современная стратегия медицинской помощи пациенту с подагрой?	84
◆ Какие новые актуальные акценты для врачей по ведению больных подагрой в клинической практике?	86

◆ Какие клинические вопросы волнуют врачей в международной клинической практике по данным Международной программы «3е-инициатива» (Evidence, Expertise, Exchange, 2013)?	87
◆ Каков обобщенный алгоритм лечения подагры?	90
◆ Каковы современные возможности контроля подагры?	91
◆ Какова тактика ведения пациента с подагрой?.....	91
◆ Каковы рекомендации European League Against Rheumatism 2016 по лечению обострений у пациентов с подагрой?	91
◆ Какой должна быть организация медицинской помощи пациенту с гиперурикемией?	92
◆ Что означает базисная терапия подагры?.....	93
◆ Какая тактика рекомендована European League Against Rheumatism 2016 по коррекции гиперурикемии у больных подагрой?.....	93
◆ Кому назначается уратснижающая терапия?.....	94
◆ Каким образом достигается гипоурикемический эффект?.....	94
◆ Каковы задачи уратснижающей терапии?.....	95
◆ Какие препараты применяются с урикодепрессивной целью?.....	95
◆ Как правильно планировать долговременную уратснижающую терапию в интересах больного подагрой?	99
◆ Что должен знать врач при проведении уратснижающей терапии аллопуринолом?.....	99
◆ Почему нужны новые препараты для лечения подагры?.....	101
◆ Что должен знать врач при проведении уратснижающей терапии фебуксостатом?.....	102
◆ Какова тактика уратснижающей терапии у пациентов с нарушенной функцией почек?	103
◆ Какие препараты используются с урикозурической целью?.....	103
◆ Каков алгоритм лечения острого подагрического артрита?.....	105
◆ Каковы подходы к выбору нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении?	107
◆ Каким нестероидным противовоспалительным препаратам следует отдавать предпочтение при лечении острого приступа подагрического артрита?.....	107
◆ Какова роль колхицина в купировании острого приступа подагры?.....	108
◆ Как назначать глюкокортикоиды при остром приступе подагры?.....	109
◆ Каковы характеристики глюкокортикоидов, применяемых для локальной инъекционной терапии острого подагрического артрита?	110
◆ Каковы показания для внутрисуставного введения глюкокортикоидов?.....	111
◆ Каковы дозы и порядок внутрисуставного введения глюкокортикоидов?.....	111
◆ Каковы особенности тактики лечения острой подагры?.....	111
◆ Каковы показания для назначения глюкокортикоидов при хронической подагре?.....	112
◆ Существуют ли методы местного воздействия при подагрическом артрите?.....	112
◆ Какой уровень урикемии следует считать оптимальным с точки зрения эффективности лечения подагры?	112
◆ Каковы показания для постоянного лечения манифестного течения подагры – «симптомной» гиперурикемии?.....	113
◆ Как лечить тофусную подагру?.....	115
◆ О чем свидетельствуют данные доказательной медицины по эффективности лечения хронической подагры?	115
◆ Каковы терапевтические возможности предупреждения и лечения поражения почек при подагре?.....	118
◆ Какие еще группы лекарственных препаратов используют для лечения уратной нефропатии?.....	119

◆ Как предотвратить развитие острого подагрического приступа в начале или на фоне лечения антигиперурикемическими препаратами?	119
◆ Как планировать медикаментозную профилактику новых приступов подагрического артрита?	120
◆ Что нового в лечении подагры?	120
◆ Нужно ли лечить бессимптомную гиперурикемию?	121
◆ В каких случаях следует лечить бессимптомную гиперурикемию?	122
◆ Каковы особенности кардиопротекции при подагре?	122
◆ На чем базируются приоритеты лозартана в кардиологической практике?	124
◆ Действительно ли лозартан позволяет оптимизировать программу антигипертензивной терапии у больных подагрой или гиперурикемией при сочетании с артериальной гипертензией?	125
◆ Каковы основные принципы кардиопротекции при подагре?	126
◆ Можно ли сегодня контролировать инсулинорезистентность с целью кардиопротекции у пациентов с метаболическим синдромом?	126
◆ Особенности антигипертензивной терапии при подагре	127
◆ Каковы особенности лечения подагры после трансплантации органов?	128
◆ Эффективны ли пищевые добавки и витаминные комплексы при лечении подагры и гиперурикемии?	128
◆ Какими должны быть советы больным подагрой?	128
◆ Каковы диетические правила для пациентов с гиперурикемией?	129
◆ Можно ли употреблять пациентам с подагрой вино? Имеет ли значение качество вина? Важно ли сухое вино или крепленое?	132
◆ Можно ли голодать при подагре?	132
◆ Показано ли санаторно-курортное лечение при подагре?	133
◆ Можно ли излечить подагру?	133
◆ Каковы реалии прогноза при подагре?	133
◆ Возможна ли профилактика подагры?	133
◆ Как повысить приверженность пациентов с подагрой к лечению?	133
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ.....	135
«ОСОБЫЕ» КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ.....	150
ИНТЕРЕСНО... ..	150
ПОДАГРА У КАКАДУ?.....	150
ПОДАГРА В ПРОИЗВЕДЕНИЯХ ИЗОБРАЗИТЕЛЬНОГО ИСКУССТВА	152
ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА С ПОДАГРОЙ.....	187
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	191

*Памяти
выдающегося ученого и клинициста,
мудрого учителя*



ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

«Principiis obsta: sero medicina paratur, geum mala per longas convalueu oras»

*«Принимай меры с самого начала: поздно заниматься лечением,
если болезнь усугубилась вследствие длительного течения»
Овидий*

✦ ЧТО ЕСТЬ ПОДАГРА СЕГОДНЯ?

Подагра — хроническое системное метаболическое заболевание, обусловленное генетическими факторами и факторами окружающей среды, характеризующееся нарушением обмена пуринов (гиперурикемия), что приводит к отложению кристаллов моноурата натрия в различных тканях и проявляется кристалл-индуцированным воспалением в местах фиксации уратов (суставы, периартикулярные ткани и внутренние органы).

Актуальные классические клинические проявления подагры:

- подагрический артрит;
- тофусы (отложения кристаллов уратов в суставах, костях, хрящах и мягких тканях);
- подагрическая нефропатия;
- нефролитиаз с уратными камнями.

СТРАНИЧКИ ИСТОРИИ

✦ ПОЧЕМУ «ПОДАГРА»? ЧТО ОЗНАЧАЕТ «ПОДАГРА»?

Подагра — в переводе с греческого (*podos* — нога, *agra* — захват) «нога в капкане» — удачный термин, предложенный в XIII ст. Вильгардуэном, который ярко отражает эмоциональную составляющую приступа боли в сочетании с представлением о его наиболее частой типичной локализации в первом плюснефаланговом суставе стопы. Но есть и другие толкования термина «подагра». Согласно английской терминологии, подагра — *gout* — происходит от латинского слова *gutta* — «капля», что связано со старинными представлениями XIII ст. о поражении суставов дьявольской жидкостью. На Руси с давних времен болезнь называли «отложениями солей».

Согласно современным представлениям, подагра — это хроническое заболевание, связанное с нарушениями пуринового обмена, а именно обмена мочевой кислоты, повышением ее содержания в сыворотке крови (гиперурикемия) и отложением в тканях уратов (кристаллов натриевой соли мочевой кислоты), которое протекает с рецидивными приступами острого артрита, кристалл-индуцированными синовитами и образованием подагрических узлов (тофусов) — отложений кристаллов моноурата натрия в суставах, костях, хрящах и мягких тканях.

✦ ЧТО ИЗВЕСТНО ОБ «АНАМНЕЗЕ» ЭТОЙ БОЛЕЗНИ?

Подагра известна как заболевание с давних времен: во время археологических раскопок у одной из египетских мумий (примерная датировка периода 2640 г. до н.э.) были выявлены кристаллы урата натрия на участке большого пальца стопы. Первое упоминание о болезни суставов, напоминающей своим течением подагру, датировано V ст. до н.э., лечили ее в храмах Эскулапа. И принадлежит оно выдающемуся врачу Древней Греции Гиппократу, который в 6 афоризмах описал острый приступ воспале-

ния суставов и рекомендовал при этом умеренный образ жизни. Затем, в I ст. до н.э. в книге китайской медицины «Хуан Ди Нэй Цзин» также приводится краткое описание острого подагрического артрита, а в произведениях Сенеки находим сведения о семейной предрасположенности к этому заболеванию. В дальнейшем в III ст. н.э. Галеном были описаны тофусы, он предложил и термин «*arthritis*», который и сегодня обобщенно обозначает воспаление суставов.

В византийскую эпоху Александр Траллианский, современник императора Юстиниана, изложил принципы лечения подагры с использованием колхицина, алкалоида безвременника осеннего — *Colchicum autumnale*, известного в те времена под названием «*hermodactes*». Некоторые источники указывают на то, что специфическое действие этого растения было известно и арабам, его также использовал Авиценна.

В 1679 г. А. Левенгук выявил кристаллы в подагрическом тофусе при помощи микроскопа, однако их природа осталась для него неизвестной. В 1681 г. появляется «Трактат о подагре и водянке», в котором известный английский врач Т. Sydenham систематизировал клиническую симптоматику болезни. Кроме того, он писал, что «*подагра поражает больше богачей, чем бедняков, больше умных, чем простолудинов. Знаменитые короли, императоры, философы становятся ее жертвами*». Но лишь почти столетие спустя были открыты важные патоморфологические, а затем и патофизиологические механизмы подагры.

Существенной вехой в изучении подагры стало открытие в 1776 г. С.W. Scheele и Т. Bergman мочевой кислоты в составе мочевых камней. Первоначально она была названа каменной кислотой — *acide lithique*. Затем С.W. Scheele выявил ее и в моче. Термин «мочевая кислота» впервые использовал француз А.F. de Fourcroy.

В 1787 г. английский ученый-физик, знаток в области химических элементов W.H. Wollaston устанавливает, что мелоподобные отложения в тканях больных подагрой по структуре идентичны мочевой кислоте. Ch. Scudamore в книге «*A Treatise on the Nature and Cure of Gout and Rheumatism*» (1819 г.) отметил, что отложения уратов состоят из кислого мочекислового натрия (однатриевой соли мочевой кислоты).

В 1848 г. А.В. Garrod провел свой всемирно известный и простой «ниточный эксперимент на мочевую кислоту» (нитка, опущенная в кровь больного подагрой, обрастала кристаллами мочевой кислоты) и описал гиперурикемию при подагре в книге «*The nature and treatment of gout and rheumatic gout*» (1859 г.).

Впервые роль кристаллов в генезе воспаления суставов при подагре была описана в 1899 г. М. Freudweiller. Блестящие опыты, проведенные этим исследователем, были забыты на целых 60 лет. Только в XX ст., в 1961 г., D. MacCarty и J. Hollander доказали участие натриевой соли мочевой кислоты в развитии острых приступов болезни, а H.R. Schumacher в 1979 г. выявил кристаллы уратов в непораженных суставах больных подагрой. Важным было и открытие W.N. Kelly et al. (1977 г.) дефицита гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы при подагре.

♦ ПОЧЕМУ ПОДАГРА СЧИТАЕТСЯ БОЛЕЗНЬЮ ВЛАСТИТЕЛЕЙ И ГЕНИЕВ?

Уже в глубокой древности было отмечено, что среди больных подагрой значительное количество людей с особой творческой, деятельной энергией и выдающимися способностями. Гален диагностировал подагру у героев Троянской войны царя Приама и Ахилла, Беллерофона, Эдипа. Подагру отмечали у Александра Македонского, Ивана Грозного, Бориса Годунова, гетмана Мазепы. Великую Северную войну называют войной 3 больных подагрой — Карла XII, Петра I и Августа II Сильного. Список владетельных особ можно продолжить: византийские императоры Маврикий Тиберий, Константин VII Багрянородный, Алексей I Комнин, Михаил VIII Палеолог, Генрих IV Бурбон, Карл V, Филипп II, Людовик XIV, Людовик XVIII.

Среди великих ученых подагрой были больны Галилео Галилей, Фрэнсис Бэкон, Исаак Ньютон, Чарльз Дарвин, Готфрид Вильгельм Лейбниц, Уильям Гарвей, Карл Линней; среди великих писателей — Стендаль, Ги де Мопассан, Иоганн Вольфганг фон Гете, Иван Тургенев. Список выдающихся художников и скульпторов возглавляет Микеланджело. Основатели протестантизма Мартин Лютер и Жан Кальвин были также больны подагрой.

У выдающихся полководцев, государственных и религиозных деятелей отмечали подагру с тяжелым течением: Алессандро Фарнезе, Альбрехт Валленштейн, Леннарт Торстенссон, Ян Собеский, Оливер Кромвель, кардинал Джулио Мазарини и Жан-Батист Кольбер. К этим известным именам можно добавить еще и Иммануила Канта, Бенджамина Франклина, выдающихся врачей Амбруаза Паре, Германа Бургава, Джона Гунтера, Томаса Сидехема, Карла Адольф фон Базедова, основателя тропической медицины Патрика Мэнсона, автора серологической реакции Фернана Видаля. Болели подагрой физики Роберт Бойль, Уильям Хайд Волластон, химик Йенс Якоб Берцелиус, российский военачальник генерал Алексей Петрович Ермолов, канцлер Отто фон Бисмарк.

Этот список сформирован на основе лишь вероятных сведений относительно болезней «сильных мира сего» и мог бы быть продолжен, но и он поражает характеристикой их как личностей с беспрестанно работающим интеллектом, интенсивной мотивацией, «нечеловеческим», всепобеждающим упрямством, трудоспособностью, энергией, стремлением к желаемому результату, победе. Известно, что частота развития подагры среди выдающихся личностей в 10–15 раз превышает распространенность болезни в популяции в целом.

♦ ЕСТЬ ЛИ ОБЪЯСНЕНИЕ ВЫДАЮЩИМСЯ СПОСОБНОСТЯМ БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ?

Первые объяснения загадочной связи между подагрой и выдающимися способностями ее обладателей принадлежат американскому ученому E. Orowan, который изложил их в труде «Происхождение человека» (1955 г.). Он даже ввел термин «гении подагрического типа» и выдвинул аргументы относительно подобия структуры мочевой кислоты ($C_5H_4O_3N_4$) структуре таких стимуляторов мозговой деятельности, как кофеин ($C_8H_{10}O_2N_4$) и теобромин ($C_7H_8O_2N_4$).

Таким образом, накопление в крови человека и приматов (ввиду отсутствия фермента урокиназы) мочевой кислоты послужило стимулом мозговой деятельности, что выделило их среди других млекопитающих и явилось следующей ступенькой эволюции.

Головной мозг человека с гиперурикемией постоянно пребывает в возбужденном состоянии, что и способствует развитию у него, в частности, феноменальных способностей.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОДАГРЫ

✦ КАКОВА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОДАГРЫ В МИРЕ?

По данным эпидемиологических исследований, распространенность подагры среди взрослого населения колеблется от 0,05 до 3% в разных странах мира. В странах Европы у около 2% взрослого населения отмечают подагру, а среди мужчин в возрасте старше 50 лет — почти 6%. Заболеваемость подагрой неуклонно растет в первую очередь в благополучных, развитых странах мира, например, в Германии, жители которой обожают пиво и сосиски. А вот Индии, Вьетнаме, где в питании преобладает растительная пища и рыба, недуг отмечают реже.

Современная тенденция к неуклонному росту заболеваемости подагрой, к сожалению, имеет долговременный неблагоприятный прогноз и перспективу из «болезни избранных» превратиться в «болезнь каждого мужчины и многих женщин»...

Распространенность заболевания в Украине в 2017 г., по данным Министерства здравоохранения, составила 190,4 на 100 тыс. населения, в трудоспособном возрасте — 113,9, заболеваемость — 22,3 и 18,0 соответственно. Причем в некоторых районах Украины (Хмельницкая, Харьковская области) распространенность заболевания превышает 400 на 100 тыс. населения. Его удельный вес среди ревматических болезней достигает 1,5–2%. Соотношение мужчин и женщин (фертильного возраста) составляет 19:1, а в популяции в целом — 7:1.

✦ ПОЧЕМУ ПОВЫШАЕТСЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПОДАГРОЙ?

Частота развития подагры за последние 10–20 лет повысилась более чем вдвое, что стало основанием для заключения об «эпидемии» подагры. Число новых случаев заболевания в год — 1–3 и 0,2 на 1000 мужчин и женщин соответственно. По мнению экспертов, виной тому:

- увеличение продолжительности жизни населения планеты и, таким образом, увеличение срока гиперурикемии;
- изменение диетических «предпочтений»;
- увеличение количества случаев ожирения и метаболического синдрома;
- увеличение количества случаев артериальной гипертензии почти до 44% взрослого населения;
- частое использование диуретиков и ацетилсалициловой кислоты;
- увеличение количества пациентов с заболеваниями почек в последней стадии;
- увеличение продолжительности жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью и коронарной болезнью;
- увеличение количества пациентов, которые получают химиотерапию;
- улучшение диагностики.

✦ ОДИНАКОВО ЛИ ЧАСТО БОЛЕЮТ ПОДАГРОЙ В РАЗНЫХ СТРАНАХ?

Подагра демонстрирует тенденцию к повышению распространенности в индустриально развитых странах. Так, в Японии подагрой болеет 0,05% населения, в Китае — 0,15–0,17%, в Германии — 0,65%, а в США — 3,9% (~8,3 млн человек). Существуют и этногеографические факторы высокого риска: подагра особенно часто поражает коренных жителей южных островов Тихого океана (Самоа, Филиппины, Новая Зеландия и др.), что связано с характером питания (морепродукты с высоким содержанием пуринов) на фоне генетически обусловленной низкой экскреции уратов.

Вместе с тем в настоящее время отмечено увеличение количества случаев подагры и в странах, где ее регистрировали достаточно редко. Прежде всего, это связано

с изменениями стиля жизни в условиях научно-технического прогресса, особенностями питания с изменением ежедневного рациона (все чаще жирные сорта мяса, кофе, алкогольные напитки), появлением новых компонентов пищевых продуктов (пищевых добавок, наполнителей, сиропов, фруктозы и др.), но и улучшением диагностирования болезни. Факторами влияния признаны и некоторые медикаменты, и в первую очередь — диуретики и др.

Болезнь чаще поражает мужчин в возрасте 30–45 лет, их среди больных — 80–90%. Женщины более подвержены ей в возрасте 55–70 лет. И вообще, подагра среди европейцев «постарела», например, среди британцев ее «избранники» — преимущественно пожилые больные в возрасте 75–84 лет (вот они «печальные» результаты увеличения продолжительности жизни!). Чаще болеют подагрой, как и другими заболеваниями обмена веществ, представители негроидной расы.

♦ КАКОВ ПОРТРЕТ БОЛЬНОГО ПОДАГРОЙ В XXI ВЕКЕ?

Традиционные вековые представления о больных подагрой как о представителях зажиточного социального слоя общества, любивших хорошо поесть, выпить, как правило, мужчинах, изменились в настоящее время (хотя и несущественно). В современном обществе очень большое влияние на портрет пациента оказывают факторы внешней среды, и подагра сегодня — это не только болезнь зажиточных людей.

Традиционно считается, что подагру преимущественно отмечают среди мужчин в возрасте старше 45 лет (80–90%). Аксиомой стало высказывание одного из американских авторов о том, что «подагра — болезнь каждого мужчины в наши дни».

Однако тенденцией нынешнего времени является снижение возраста дебюта заболевания у мужчин (хотя в возрасте до 25 лет — это редкость) и увеличение количества случаев подагры среди женщин. В исследовании NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey, USA, 2009–2012) продемонстрировано, что распространенность подагры у женщин в США выросла до 2% и составила 2,2 млн. Отмечено, что дебют подагрического артрита у женщин в среднем наступает на 10 лет позже по сравнению с мужчинами. Среди возможных причин полового диморфизма предполагается влияние эстрогенов, оказывающих выраженное урикозурическое действие; после наступления менопаузы этот эффект теряется. В ряде исследований отмечено, что у большинства женщин начало подагры наблюдают в период постменопаузы. В то же время половые различия в частоте развития подагры практически нивелируются в пожилом и старческом возрасте.

♦ ЕСТЬ ЛИ ОБЪЯСНЕНИЯ, ПОЧЕМУ ЧАЩЕ БОЛЕЮТ МУЖЧИНЫ?

Действительно, выявляют такой половой диморфизм. Уровень мочевой кислоты на протяжении практически всей жизни у мужчин выше, чем у женщин. Считают, что этот факт зависит от особенностей наследования, а также гормональных гендерных особенностей образования мочевой кислоты и ее экскреции. У женщин уровень мочевой кислоты повышается после наступления менопаузы, но в целом у женщин он на 1 мг ниже, чем у мужчин.

♦ ЧТО ИЗВЕСТНО О ПОДАГРЕ КАК О СЕМЕЙНОЙ БОЛЕЗНИ?

Истории известны династии больных подагрой. Такими были первый турецкий султан Осман и его потомки, которые на протяжении почти пяти столетий были выдающимися организаторами и полководцами. На протяжении двух столетий подагра преследовала род герцогов Лотарингских, злоупотреблявших пищей и алкоголем, Медичи, который подарил миру трех римских пап, больных подагрой, Льва X, Климента VII и Льва XI. Представители династий, в которых унаследовалась подагра, характеризова-

лись как личности исключительно энергичные, мужественные, целеустремленные, то есть всем набором «подагрической гениальности».

♦ КАКИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ФОРМИРУЮТ ПОДАГРИЧЕСКИЙ «СТЕРЕОТИП»?

Врожденные нарушения пуринового обмена связаны с аутосомно-доминантным типом наследственности и приводят к формированию так называемой первичной подагры. К наиболее известным генетическим расстройствам относятся: повышение активности фосфорибозилпирофосфатсинтетазы, частичный дефицит гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы. При наличии таких врожденных дефектов ферментов, которые принимают участие в обмене пуринов, признаки подагры могут появляться в раннем возрасте, как при синдромах Леша — Нихена (Lesch — Nyhan syndrome) или Келли — Сигмиллера (Kelly — Seegmiller syndrome) — рецессивном, X-сочлененном дефиците гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы разной степени с гиперурикемией и неврологическими расстройствами. Именно поэтому заболевание развивается у мужчин, а приблизительно у 25% родственников определяется гиперурикемия. Статистика свидетельствует, что семейные случаи подагры отмечают у 11–42% пациентов, среди близких родственников определяется высокая частота как подагры, так и гиперурикемии. Некоторые исследователи связывают подагру с генотипом HLA-B*14, который чаще отмечают у этих больных. Однако такие генетические нарушения выявляют крайне редко.

Сегодня получены новые данные о генетических предпосылках к развитию гиперурикемии. В частности, получены свидетельства о тесной взаимосвязи носительства гена *SLC2A9* и концентрации мочевой кислоты. Этот ген кодирует переносчик глюкозы и фруктозы — *GLUT9*, который является высокоспецифическим транспортером уратов в клетках проксимальных почечных канальцев, обеспечивая и контролируя их реабсорбцию. Идентифицированы и другие уратные транспортеры, отвечающие за уровень мочевой кислоты в крови — *ABCG2*, *SLC17A1*, *SLC22A12*.

Человеческий уратный транспортер типа 1 (*SLC22A12*) — член семейства транспортных белков, в наибольшей степени ответственный за канальцевую реабсорбцию мочевой кислоты и ее солей: отдельные варианты полиморфизмов гена, контролирующего его, сопряжены со стойким повышением уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у представителей европейской популяции, а также коренных жителей Китая и Южной Кореи. Полиморфизм гена, кодирующего ксантиноксидоредуктазу, ассоциирован не только с гиперурикемией, но и артериальной гипертензией. Многообразие генетических детерминант гиперурикемией, реализующих свои эффекты при участии экзогенных факторов, во многом определяет ее значительную распространенность в общей популяции (при этом нередко удается выявить особенности семейного анамнеза).

Именно достижения молекулярной генетики позволяют надеяться на новые возможности в прогнозировании возникновения заболевания у отдельных лиц, выявлении категории больных с хорошим и недостаточным ответом на гипоурикемическую терапию.

ОБМЕН МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ И ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ

♦ ЧТО ИЗВЕСТНО О ПРОИСХОЖДЕНИИ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ?

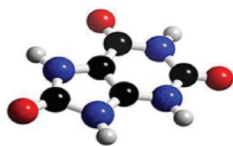
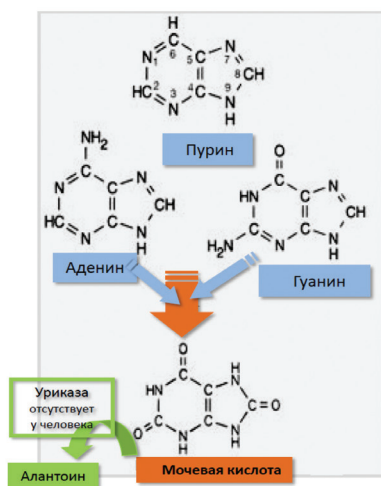
У большинства млекопитающих фермент уратная оксидаза (уриказа) превращает мочевую кислоту в алантоин, благодаря чему поддерживается очень низкая концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови (менее 60 мкмоль/л). В процессе филогенеза, в эпоху Миоцена, около 15 млн лет назад, большие обезьяны и люди утратили активность фермента уриказы в результате 3 различных мутаций. Следовательно, у людей отмечают более высокие уровни мочевой кислоты, чем у других млекопитающих. Эта потеря функции, предположительно, предоставила некоторые эволюционные преимущества.

Во-первых, мочевая кислота как антиоксидант представляет 60% антиоксидантной емкости плазмы крови. Может удалять свободный кислород, пероксильные и гидроксильные радикалы, вступает в реакцию с пероксинитритом и стабилизирует активность eNOS. Конечно, ее антиокислительные эффекты требуют наличия аскорбата. Важно отметить, и что очень низкий уровень мочевой кислоты связан с эндотелиальной дисфункцией, и существует U-образное соотношение между сердечно-сосудистыми событиями и уровнем мочевой кислоты при эссенциальной артериальной гипертензии.

Во-вторых, мочевая кислота повышает чувствительность к соли. И, возможно, таким образом поддерживала артериальное давление при недостатке соли во времена раннего развития человечества.

В-третьих, мочевая кислота увеличивает хранение жира и липогенез. Плоды содержат больше фруктозы в конце лета, что приводит к усилению отложения липидов, чтобы лучше справляться с проблемами выживания предстоящей зимой.

Источником образования мочевой кислоты в организме человека являются пуриновые соединения, поступающие с пищей, кроме этого, она образуется в процессе обмена нуклеотидов (рис. 1).



Пури́н – гетероциклическое соединение. Производные пурина аденин и гуанин входят в состав РНК и ДНК всех живых организмов. В организме человека аденин и гуанин распадаются до мочевой кислоты и в такой форме выводятся с мочой. При нарушении пуринового метаболизма повышается концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови (гиперурикемия) кристаллы ее солей (моноурата натрия) откладываются в органах и тканях. Эти отложения в суставах – причина воспаления и сильной боли при подагре

Рис. 1. Источники образования и метаболизм мочевой кислоты

♦ КАКОВ ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ?

Мочевая кислота (2,6,8-триоксипурин) является конечным продуктом пуринового обмена у человека и представлена натриевой солью: моновалентным уратом.

Нормальный уровень мочевой кислоты <420 мкмоль/л у мужчин (7 мг/дл) и <360 мкмоль/л у женщин (6 мг/дл). Уровень мочевой кислоты повышается с возрастом. Вследствие урикозурического эффекта эстрогенов у женщин в фертильном возрасте содержание мочевой кислоты ниже, чем у мужчин того же возраста. Нормальный уровень мочевой кислоты — важный фактор гомеостаза. Мочевая кислота характеризуется слабой степенью диссоциации и при супернасыщении сыворотки крови уратами (уровень мочевой кислоты выше 420 мкмоль/л) происходит формирование и отложение кристаллов моноурата натрия в тканях.

Синтез пуринов начинается в организме человека с того, что из молекул фосфорибозилпирофосфата и глутамината под влиянием фермента аминотрансферазы образуется фосфорибозиламин. Из него после нескольких биохимических реакций образуется первый пуриновый нуклеотид — инозинотрифосфат, значительное количество которой превращается в пуриновые нуклеотиды нуклеиновых кислот — адениловую и гуаниловую, которые становятся строительным материалом для нуклеиновых кислот (рис. 2). Однако часть адениловых и гуаниловых кислот катаболизируется, превращаясь в простые пурины: гуанин, ксантин и другие, которые под воздействием фермента ксантиноксидазы превращаются в мочевую кислоту, но большая их часть при участии фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы снова образует гуаниловую кислоту. Таким образом, непосредственными предшественниками мочевой кислоты являются пурины — гуанин и ксантин — составные части нуклеиновых кислот, как эндогенных, так и в значительно меньшей степени поступающих с пищей, а также пуриновые нуклеозиды, из которых образованы аденозинтрифосфат и подобные соединения. Мочевая кислота образуется главным образом в печени при участии фермента ксантиноксидазы. Она находится в сыворотке крови в двух формах: свободной — более $\frac{3}{4}$ и меньшая часть — связанной с белками.

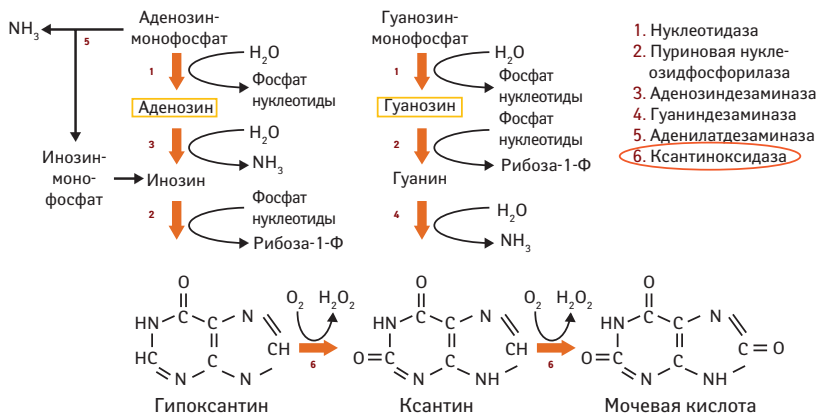


Рис. 2. Метаболизм пуриновых нуклеотидов

Две трети мочевой кислоты выделяется почками. Ее метаболизм в почках обеспечивают такие механизмы: клубочковая фильтрация, реабсорбция, канальцевая секреция и послеканальцевая реабсорбция. Через клубочек медленно фильтруется 95%

уратов плазмы крови, небольшая часть мочевой кислоты, связанная с белками плазмы, не влияет на ее клиренс; в дальнейшем происходит почти полная реабсорбция в проксимальном канальце, канальцевая секреция и послеканальцевая реабсорбция в проксимальном канальце и петле Генле.

Одна треть метаболизма уратов происходит в кишечнике, кишечный уриколиз — это процесс превращения мочевой кислоты под воздействием кишечных бактерий. В отличие от почек, реабсорбция уратов в желудочно-кишечном тракте пассивна и зависит от концентрации уратов в просвете кишечника.

Обычно процессы синтеза и выделения мочевой кислоты сбалансированы. В основе развития подагры лежит нарушение ее метаболизма. У многих пациентов с подагрой выявляют именно нарушение канальцевой секреции при нормальной продукции мочевой кислоты.

✦ КАКИЕ ИЗВЕСТНЫ ФОРМЫ И ТИПЫ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ?

Выделяют 3 формы нарушения обмена пуринов:

1. **Метаболическая форма**, связана с увеличением синтеза мочевой кислоты. Например, при чрезмерном поступлении субстратов образования пуринов с пищей (сардины, жирное мясо, печень, почки, мясные экстракты, сухое вино, пиво и др.).

- Первичная — гиперпродукция связана с дефектами ферментативной системы обмена мочевой кислоты.
- Вторичная — гиперпродукция обусловлена повышением распада клеток при алкоголизме, гемобластозах, парапротеинемиях, хроническом гемолизе, проведении противоопухолевой терапии.

2. **Почечная форма**, при которой нарушена экскреция мочевой кислоты. Дефекты экскреции могут быть обусловлены нарушением функции почек, уменьшением объема внеклеточной жидкости, влиянием алкоголя или лекарственных средств, голоданием, накоплением кетонных соединений, артериальной гипертензией, микседемой и др.

3. **Смешанная форма**, при которой одновременно нарушены синтез и экскреция мочевой кислоты.

По типу нарушения обмена мочевой кислоты и пуринов выделяют:

1. Первичное нарушение обмена мочевой кислоты и пуринов:

- идиопатическая подагра — 99% случаев, при этом с нормальной экскрецией мочевой кислоты (снижение почечного клиренса ± гиперпродукция уратов) — 80–90% случаев, или с повышенной экскрецией (гиперпродукция ± повышение почечного клиренса) — 10–20% случаев;
- результат наследственного метаболического дефекта — 1% случаев, повышение активности фосфорибозилпирозинсинтетазы или синдрома Леша — Нихена и Келли — Сигмиллера.

2. Вторичное нарушение обмена мочевой кислоты и пуринов:

- хронический гемолиз, эритромиело- и лимфопролиферативные заболевания (повышение обмена клеток и нуклеиновых кислот);
- наследственный дефект глюкозо-6-фосфатазы — болезнь Гирке.

3. Почечный механизм нарушения:

- хроническая почечная недостаточность;
- длительный прием лекарств — диуретики, циклоспорин и др., которые угнетают секрецию или повышают реабсорбцию уратов;
- эндогенные метаболиты — лактат, кетоны, бетаоксипропионат (угнетают секрецию уратов).

Таким образом, в реальной врачебной практике в подавляющем большинстве случаев гиперурикемия обусловлена снижением урикозурической функции почек, что наблюдается при:

- 1) артериальной гипертензии;
- 2) заболеваний почек и хронической почечной недостаточности;
- 3) приеме алкоголя, тиазидных и петлевых диуретиков, низких доз ацетилсалициловой кислоты, циклоспорина, этамбутола, пиразинамида, леводопы и никотиновой кислоты;
- 4) ожирении, гипотиреозе, гиперпаратиреозе;
- 5) ацидозе (в том числе кето- и лактоацидозе), дегидратации и свинцовой интоксикации.

Среди больных подагрой этот механизм развития гиперурикемии отмечают почти в 90% случаев, при этом исследование суточной мочи на содержание мочевой кислоты не включено в рекомендации.

Гиперпродуцентами мочевой кислоты являются:

- 1) лица с врожденными энзимопатиями (повышение активности фосфорибозилпирофосфатсинтазы, дефицит гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы — синдром Келли — Сигмиллера) и болезнями накопления (гликогеноз Гирке);
- 2) пациенты с различными новообразованиями;
- 3) больные, принимающие цитостатики.

Вторичная, продукционная гиперурикемия отмечается также у лиц с врожденными пороками сердца и эритроцитозом, тяжелым псориазом, саркоидозом, акромегалией, а также при гемолитической и пернициозной анемии, лучевой болезни, гемоглобинопатиях, **злоупотреблении** пищей, богатой пуринами, и некоторых заболеваниях печени.

Смешанный тип гиперурикемии отмечают при застойной сердечной недостаточности (преобладает продукционный механизм), ожирении, гипотиреозе и гиперпаратиреозе, гестозах, алкоголизме, обезвоживании.

♦ **ЧТО ТАКОЕ ГИПЕРУРИКЕМИЯ? КАКОВЫ НОРМАТИВЫ УРОВНЕЙ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ИХ ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ?**

Гиперурикемия определяется как уровень мочевой кислоты в плазме крови $>6,8$ мг/дл при физиологической температуре ($37,0$ °C) и нейтральном уровне pH. Однако у лиц с хронической гиперурикемией и у больных подагрой нормальными считают уровни мочевой кислоты в сыворотке крови $<6,0$ мг/дл (360 мкмоль/л), поскольку именно при этих уровнях эффективно предотвращаются депозиции кристаллов мочевой кислоты.

Таким образом, в соответствии с Рекомендациями Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism — EULAR) по диагностике и лечению подагры (2006, 2016) гиперурикемией считают уровень мочевой кислоты в сыворотке крови ≥ 360 мкмоль/л (6 мг/дл). Именно такой уровень, по данным международных исследований, повышает риск развития подагры у мужчин в 4 раза и в 17 — у женщин. Известно, что содержание мочевой кислоты в крови >420 мкмоль/л (7 мг/дл) является уровнем чрезмерного насыщения сыворотки крови уратами, при котором образуются кристаллы моноурата натрия. Стабильная сывороточная концентрация мочевой кислоты ≤ 360 мкмоль/л (6 мг/дл) является условием для растворения кристаллов и предупреждения их образования.

Содержание мочевой кислоты в сыворотке крови зависит от возраста и пола человека. У детей он всегда ниже (до 14 лет — 120 – 320 мкмоль/л). Затем он повышается во время пубертатного периода, достигая значений у взрослых. У мужчин уро-

вень мочевой кислоты повышается в возрасте половой зрелости, у женщин — в период менопаузы. Именно поэтому возраст риска возникновения гиперурикемии для мужчин — 30 лет, а для женщин — 50. У мужчин уровень мочевой кислоты довольно стабильный на протяжении всей жизни. А вот у женщин репродуктивного возраста более низкий уровень мочевой кислоты обусловлен защитной функцией эстрогенов, влиянием на процессы канальцевой экскреции уратов, увеличением их почечного клиренса. По результатам многочисленных исследований изучена частота возникновения гиперурикемии среди мужчин и женщин в различных странах мира: США — 21,6 и 5,8%, страны западной Европы — 12,1 и 2,3%, Россия — 19,6 и 3,8%, Япония — 34,5 и 11,6%. Турция — 19 и 5,8%, Китай — 21,6 и 8,6% соответственно. В Украине известны лишь цифры общей распространенности гиперурикемии, которая составляет 15–20%.

Подтверждением значимости гиперурикемии является ее распространенность в популяции в сравнении с клинически очерченной подагрой: так называемую бессимптомную гиперурикемию регистрируют от 10 до 38,7% в различных странах мира.

«Подагра является гиперурикемией, но гиперурикемия не означает подагра!». Этот тезис означает, что гиперурикемия охватывает более широкий спектр патофизиологических изменений, чем собственно подагра, и служит важным маркером метаболических сдвигов в организме человека, в частности, абдоминального ожирения, сахарного диабета 2-го типа, дислипидемий, сердечно-сосудистых событий.

Сегодня гиперурикемия с уратными депозитами приобрела новый клинический смысл — это суставная, почечная и кардиометаболическая болезнь.

◆ **КАКИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЛЕЖАТ В ОСНОВЕ ГИПЕРУРИКЕМИИ?**

Во-первых — гиперпродукция.

Повышение образования мочевой кислоты за счет повышения образования эндогенных пуринов или по причине чрезмерного поступления экзогенных пуриновых соединений с пищей.

Во-вторых — гипоекскреция. 90% всех случаев гиперурикемии.

Недостаточное выделение мочевой кислоты (нарушение выделения мочевой кислоты почками).

В-третьих — объединение двух механизмов (смешанный тип гиперурикемии).

◆ **КАК ОПРЕДЕЛИТЬ ВЕДУЩИЙ МЕХАНИЗМ ГИПЕРУРИКЕМИИ У БОЛЬНОГО?**

Необходимо определить содержание мочевой кислоты и креатинина в суточной моче (за 24 ч). По суточной экскреции мочевой кислоты можно судить о причине гиперурикемии. У мужчин в отсутствие пуринов в рационе и при нормальной функции почек она составляет <3,6 ммоль (600 мг). При обычной диете, которая содержит пуриновые основания, выделение >800 мг уратов свидетельствует об увеличении образования мочевой кислоты, если же их выделяется меньше данного уровня, то это означает нарушение выделения мочевой кислоты почками. Снижение скорости клубочковой фильтрации приводит к уменьшению экскреции мочевой кислоты. Поэтому низкая величина суточной экскреции мочевой кислоты у таких больных не исключает ее повышенного образования, но увеличенная экскреция однозначно свидетельствует о ее избыточном образовании. Глюкокортикоиды, аскорбиновая кислота, салицилаты в дозе выше 2 г/сут и некоторые другие препараты усиливают экскрецию мочевой кислоты, что необходимо учитывать при оценке результатов лабораторного анализа.

Соотношение концентраций мочевой кислоты и креатинина в моче или отношение клиренса мочевой кислоты к скорости клубочковой фильтрации, определенное однократно, не позволяет судить об интенсивности синтеза мочевой кислоты. Однако это важный показатель для оценки состояния больного при острой почечной недостаточности и подозрении на острую мочекислую нефропатию.

В зависимости от суточного выделения мочевой кислоты выделяют 3 группы больных: гиперпродукторы и гипоекскреторы, смешанные дефекты.

Гиперпродукторы

1. Составляют 10% больных подагрой.
2. Они выделяют более 750–1000 мг мочевой кислоты в сутки при обычной диете.
3. У них повышенное образование мочевой кислоты происходит при катаболизме нуклеиновых кислот.

Первичная причина повышенного образования мочевой кислоты связана с дефектами ферментной системы синтеза мочевой кислоты.

Причиной заболевания является первичная гиперурикемия. У больных отмечают *конституциональный диспуринизм*: семейно-генетическую аномалию пуринового обмена, детерминированную несколькими генами (какими именно генами, пока не установлено). Существуют семьи, в которых подагру отмечают чаще. У 20% членов семей больных выявляют гиперурикемию.

Конституциональный диспуринизм связан с определенными дефектами ферментов, которые участвуют в пуриновом обмене:

1) полный дефицит гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы наряду с картиной подагрического артрита приводит к выраженным психоневрологическим нарушениям — умственной отсталости, аутоагрессивности, хореоатетозу. Такой симптомокомплекс получил название синдрома Леша — Нихена;

2) развитие семейной подагры, обусловленное генетическим дефектом X-хромосомы, наблюдается при частичном дефиците гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (синдром Келли — Сигмиллера). При наследственно обусловленной подагре редко отмечают уrolитиазную форму нефропатии, чаще выявляют очаговый гломерулонефрит с изменениями в канальцах, строме и сосудах. Особенностью течения данной формы подагры является то, что она обычно не связана с полом и проявляется в молодом возрасте;

3) проявление скрытых, генетически обусловленных ферментативных дефектов обуславливают экзогенные факторы: передание, чрезмерное употребление продуктов, содержащих пуриновые основания, злоупотребление алкоголем, переохлаждение и др. Имеет значение высокая калорийность пищи в сочетании с низкой физической активностью.

Вторичная причина связана с повышенным распадом клеток при алкоголизме, болезнях крови, хроническом гемолизе или проведении противоопухолевой химиотерапии:

1) причиной гиперурикемии может быть повышение катаболизма пуриновых нуклеотидов при усиленной пролиферации, массовой гибели и распаде клеток, например, при бластном кризе, химиотерапии злокачественных новообразований (синдром распада опухоли), гемолизе и рабдомиолизе. Нуклеиновые кислоты, высвобождаемые из погибающих клеток, распадаются под действием нуклеаз и фосфодиэстераз до нуклеозидмонофосфатов, которые последовательно превращаются в нуклеозиды, азотистые основания и мочевую кислоту. Усиленный распад мышечного аденозинтрифосфата при тяжелой физической нагрузке, эпилептическом статусе и гликогенозах типов III, V и VII тоже может привести к гиперурикемии;

2) возможно, что гиперурикемия при инфаркте миокарда, отравлении продуктами горения и острой дыхательной недостаточности также связана с распадом аденозинтрифосфата.

Гипоэкскреторы

1. Составляют 90% больных подагрой.

2. Они выделяют менее 700 мг мочевой кислоты в сутки.

3. Причиной гиперурикемии в подобных случаях считают снижение выделения мочевой кислоты почками вследствие эффекта диуретиков алкоголя, низких доз ацетилсалициловой кислоты, а также заболеваний почек (хроническая почечная недостаточность, свинцовая нефропатия).

- почечная недостаточность всегда сопровождается гиперурикемией, но подагрический артрит отмечают только у 1% больных с хронической почечной недостаточностью.

Первый приступ подагры обычно возникает после многих лет стойкой гиперурикемии, поэтому у большинства пациентов с хронической почечной недостаточностью просто не успевает накопиться достаточное количество мочевой кислоты для развития подагры. Кроме того, при хронической почечной недостаточности снижается интенсивность воспалительной реакции при подкожном введении уратных кристаллов. По неясным причинам исключение составляет поликистоз почек, он сопровождается подагрой в 24–36% случаев.

Иногда рецидивирующий артрит или периартрит развивается после многократного проведения гемодиализа вследствие кристаллизации уратов, фосфата кальция или оксалата кальция;

- экскреция мочевой кислоты может уменьшаться в результате снижения скорости клубочковой фильтрации, уменьшения секреции или повышения реабсорбции. Снижение скорости клубочковой фильтрации вряд ли может вызвать первичную гиперурикемию, но обуславливает развитие вторичной гиперурикемии при почечной недостаточности.

Хронические заболевания почек всегда сопровождаются гиперурикемией, но при этом нет прямой зависимости между концентрацией мочевой кислоты в сыворотке крови, с одной стороны, аммониевой кислоты и концентрацией креатинина — с другой. При хронической почечной недостаточности отношение клиренса мочевой кислоты к скорости клубочковой фильтрации постепенно повышается, канальцевая секреция не меняется, реабсорбция снижается, и по мере усугубления почечной недостаточности все больше мочевой кислоты выводится с калом;

- подагра — частое осложнение после трансплантации почки.

Подагрический артрит наблюдается у 7–12% больных, получающих иммуносупрессивную терапию циклоспорином и глюкокортикоидами, и еще чаще — при одновременном назначении диуретиков; между операцией и первым приступом подагры проходит в среднем 17 мес. При лечении азатиоприном и глюкокортикоидами подагру отмечают намного реже. У больных, получающих циклоспорин, синтез мочевой кислоты не усиливается, но ее экскреция ниже, чем у тех, кто получает азаиоприн;

- снижение секреции мочевой кислоты в проксимальных канальцах может привести к гиперурикемии и при нормальной скорости образования мочевой кислоты. Этим объясняется вторичная гиперурикемия при ацидозе. Диабетический кетоацидоз, голодание, лактоацидоз, отравление этанолом или салицилатами приводят к накоплению органических кислот (β -оксимасляной, ацетоуксусной, молочной, салициловой), которые конкурируют с мочевой

кислотой за транспортные системы, обеспечивающие ее секрецию. Усиление реабсорбции в дистальных отделах проксимальных канальцев почек также может привести к гиперурикемии и подагре. Это наблюдается при снижении объема внеклеточной жидкости, например, при несахарном диабете или приеме диуретиков.

Следует помнить, что «гиперпродукторы» могут одновременно быть и «гипоэкскреторами» мочевой кислоты.

✦ **КАКИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕФЕКТЫ ФЕРМЕНТОВ В ОБМЕНЕ УРАТОВ ОБУСЛОВЛИВАЮТ ГИПЕРУРИКЕМИЮ?**

Дефекты ферментных систем, которые обуславливают увеличение образования мочевой кислоты, наследуются как сцепленные с X-хромосомой рецессивные признаки:

- повышение активности фосфорибозилпирофосфатсинтетазы;
- частичный дефицит гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы — синдром Келли — Сигмиллера;
- недостаточность глюкозо-6-фосфатазы — болезнь Гирке (болезнь накопления гликогена 1-го типа).

У таких больных подагра развивается, как правило, в возрасте до 30 лет и чаще протекает с развитием уратного нефролитиаза.

При полном отсутствии гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы развивается синдром Леша — Нихена: задержка умственного развития, стремление к самоповреждению, хореоатетоз, снижение порога судорожной готовности.

Увеличение продукции уратов при болезни Гирке происходит за счет повышенного расщепления аденозинтрифосфата в процессе распада гликогена, обусловленного гипогликемией. Болезнь характеризует молочнокислый ацидоз, который приводит к повышению порога секреции уратов в канальцах почек как следствию повышения концентрации конкурирующих анионов.

✦ **В КАКИХ СЛУЧАЯХ РАЗВИВАЕТСЯ ВТОРИЧНАЯ, ПРИОБРЕТЕННАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ?**

- Увеличение образования уратов происходит при чрезмерном употреблении пищи, содержащей большое количество пуриновых оснований, повышенном распаде аденозинтрифосфата при злоупотреблении алкоголем, употреблении продуктов, содержащих глюкозу, в случаях врожденной ее непереносимости, а также при чрезмерном обмене нуклеотидов при миелопролиферативных и лимфолиферативных заболеваниях (метаболическая гиперурикемия). Около 10% всех случаев чрезмерного образования мочевой кислоты связано с врожденными нарушениями ее метаболизма.
- Недостаточное выведение уратов выявляется при заболеваниях почек, нефропатии вследствие отравления свинцом — «свинцовая» подагра, торможении канальцевой секреции уратов — кето- и лактоацидоз (почечная гиперурикемия). Уменьшение выделения уратов отмечают и при некоторых других заболеваниях, а именно при гиперпаратиреозидизме, гипотиреозидизме и респираторном ацидозе.
- Сочетание причин.

✦ **КАКИЕ НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ ВЛИЯЮТ НА УРОВЕНЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ И ОБУСЛОВЛИВАЮТ РАЗВИТИЕ ПОДАГРЫ?**

Итак, сегодня доказано, что и у мужчин, и у женщин риск развития подагры ассоциируется прежде всего с наследственными факторами, возрастом, а также факторами внешней среды: особенностями питания, злоупотреблением алкоголя, приемом некоторых лекарственных препаратов (табл. 1). Имеет значение и наличие определенных за-

болеваний и обменных нарушений, в том числе метаболического синдрома и его компонентов (ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность, сахарный диабет), хроническая болезнь почек, ранней менопаузы и др.

Таблица 1

Факторы, обуславливающие развитие подагры
(по М.С. Елисееву, 2016)

Фактор риска	Примечание	Относительный риск (95% доверительный интервал)
Прием диуретиков	-	3,37 (2,75–4,12)
Потребление алкоголя:	≥50 г день vs нет	2,53 (1,73–3,70)
• пива	≥2 порций в день vs нет	2,51 (1,77–3,55)
• крепких напитков	≥2 порций в день vs нет	1,60 (1,19–2,16)
• вина	≥2 порций в день vs нет	1,05 (0,64–1,72)
Артериальная гипертензия	-	2,31 (1,96–2,72)
Индекс массы тела	≥30 кг/м ² (возраст — старше 21 года)	2,14 (1,37–3,32)
Потребление подслащенных напитков	≥2 порций в день vs нет	1,85 (1,08–3,16)
Потребление фруктозы	Верхний vs нижний квартиль	1,81 (1,31–2,50)
Потребление морепродуктов	Верхний vs нижний квартиль	1,51 (1,71–1,95)
Потребление мяса	Верхний vs нижний квартиль	1,41 (1,07–1,86)
Потребление молочных продуктов	Верхний vs нижний квартиль	0,56 (0,42–0,74)
Потребление витамина С	≥1,5 мг vs <250 мг в сутки	0,55 (0,38–0,80)
Потребление кофе	≥6 чашек в сутки vs нет	0,41 (0,19–0,88)

Действительно, статистика неумолимо подтверждает значение возраста как фактора риска развития подагры: у мужчин младше 35 лет распространенность подагры менее 0,5% и более 7% — в возрасте старше 75 лет. У женщин в период менопаузы подагра развивается редко, но в возрасте 75 лет и старше распространенность заболевания достигает 2,5–3%.

Риск развития подагры повышается при ожирении в 4 раза по сравнению с лицами с индексом массы тела 21–25 кг/м². Чрезмерное ежедневное употребление мяса повышает риск развития подагры на 20%. У лиц, ежедневно употребляющих >50 г алкоголя, частота развития подагры в 2,5 раза выше, чем у тех, кто не пьет спиртные напитки.

Применение некоторых лекарственных препаратов ассоциируется с повышением сывороточного уровня мочевой кислоты. Однако, например, такая ассоциация с диуретиками, занимающими ведущие позиции в этом отношении, некоторыми экспертами в настоящее время ставится под сомнение, поскольку у пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью, получающих диуретики, это, возможно, связано с нарушениями пуринового обмена при данной патологии. Особенности механизмов почечной экскреции уратов при применении различных диуретиков также неоднозначны. Риск развития гиперурикемии и подагры выше при приеме петлевых диуретиков, чем тиазидовых. Циклоспорин, ацетилсалициловая кислота и салицилаты снижают экскрецию уратов и тем самым также могут обуславливать развитие гиперурикемии.

♦ КАК ПИТАНИЕ ВЛИЯЕТ НА УРОВЕНЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ?

Алиментарные факторы и пищевые пристрастия человека определяют высокий риск гиперурикемии и подагры (табл. 2).

Высокопуриновые продукты питания обуславливают избыток субстрата для синтеза мочевой кислоты, что приводит к значительному повышению уровня мочевой кислоты в крови. Прежде всего это зависит от состава пуринов и их количества. Так, пристрастие к мясу и морепродуктам именно у мужчин сопровождается повышением риска развития подагры соответственно на 41 и 51%, а предпочтение сладких газированных напитков (на основе фруктозы), по данным канадских и американских ученых, на 85% повышает этот риск. В то же время регулярное употребление молочных продуктов, продуктов переработки овса, овощей, содержащих пурины (горох, бобы, чечевица, грибы, цветная капуста), не приводит к повышению риска развития подагры.

Таблица 2

Влияние алиментарных факторов на развитие подагры и гиперурикемии
(no N. Dalbeth et al., 2010)

Фактор	Риск развития подагры	Ассоциация с гиперурикемией
Все алкогольные напитки	Повышают	Есть
Пиво	Повышает	Есть
Виски	Повышает	Есть
Вино	Не влияет	Нет
Мясо	Повышает	Есть
Морепродукты	Повышают	Есть
Овощи, богатые пуринами	Не влияют	Нет данных
Нежирные молочные продукты	Снижают	Нет
Жирные молочные продукты	Не влияют	Нет данных
Кофе	Снижает	Нет
Кофе без кофеина	Снижает	Нет
Чай	Не влияет	Нет данных
Витамин С	Снижает	Нет
Сладкие напитки	Повышают	Есть
Напитки без сахара	Не влияют	Нет
Фрукты, богатые фруктозой	Повышают	Нет данных
Фруктовые соки	Повышают	Есть
Фруктоза	Повышает	Нет данных

Кроме того, следует помнить, что жирная пища нарушает экскрецию уратов почками, а алкоголь, метаболизируясь до молочной кислоты, препятствует экскреции уратов. Наиболее высокую опасность представляют крепкие алкогольные напитки и пиво.

♦ КАКОВА СВЯЗЬ МЕЖДУ ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ И ПОДАГРОЙ?

Гиперурикемия является основным патогенетическим звеном и фактором риска развития подагры (табл. 3).

Таблица 3

Гиперурикемия как фактор риска развития подагры
(no H. Gullu et al., 2007)

Содержание мочевой кислоты в сыворотке крови, ммоль/л	5-летняя кумулятивная частота развития подагры, %
<0,42	5
0,42-0,47	20
0,48-0,53	41
0,54-0,59	198
>0,6	305

♦ КАКОВ СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ ПОДАГРЫ?

Острое подагрическое воспаление развивается как результат взаимодействия микрокристаллов моноурата натрия с нейтрофильными гранулоцитами, моноцитами/макрофагами и базофильными гранулоцитами, что приводит к высвобождению медиаторов воспаления (рис. 3). Таким образом, **кристаллы** моноурата натрия **являются триггерами воспалительных медиаторов:**

- цитокины: интерлейкин-1 и интерлейкин-6, фактор некроза опухоли;
- хемокины: интерлейкин-8;
- мини-молекулы: простагландины, гистамин;
- жирные кислоты выступают как вторичный сигнал и необходимы для развития подагрического артрита;
- кроме того, кристаллы мочевой кислоты активируют циклооксигеназу-2, киназы (Syk, p38 MAPK).

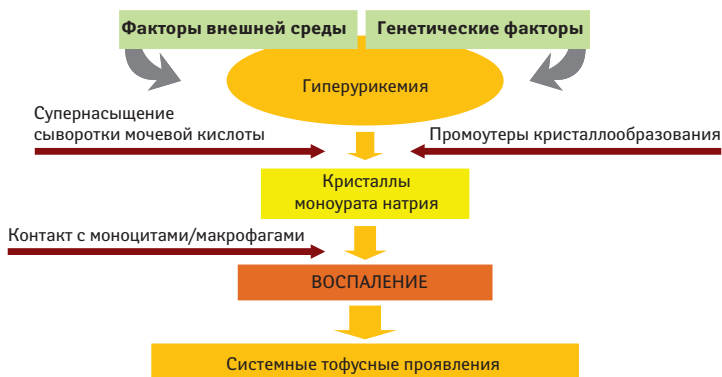


Рис. 3. Современная схема патогенеза подагры
(по В.Г. Барсковой, В.А. Насоновой, 2005)

В последнее время в патогенезе подагрического воспаления особое внимание уделяется роли инфламмосомы.

♦ ЧТО ТАКОЕ ИНФЛАММОСОМЫ?

Это особый внутриклеточный комплекс протеинов, который инициирует развитие воспалительной реакции при контакте клетки с микроорганизмами, кристаллами мочевой кислоты, что приводит к трансформации провоспалительных цитокинов в их активное состояние. На сегодня идентифицированы 4 типа инфламмосом: *NLRP1*, *NLRP2*, *AIM2*, *IPAF*.

Очень важная роль в развитии подагры принадлежит интерлейкину-1. Инфламмосомы способствуют превращению неактивной формы медиатора проинтерлейкина-1 в активную форму интерлейкина-1. Основным компонентом инфламмосом — *Nod-подобный* рецептор (их известно более 23) выступает в качестве датчика при взаимодействии с экзогенными и эндогенными сигналами опасности, что инициирует активацию капсаз и последующее образование зрелой активной формы интерлейкина-1. *Nod-подобный* рецептор, содержащий пуриновый домен — криопирин, *NLRP3*, имеет наибольшее значение в патогенезе подагры. Криопириновый тип инфламмосом отвечает за воспаление, возникающее при контакте клеток с кристаллами мочевой кислоты, что и характерно для подагры (рис. 4).

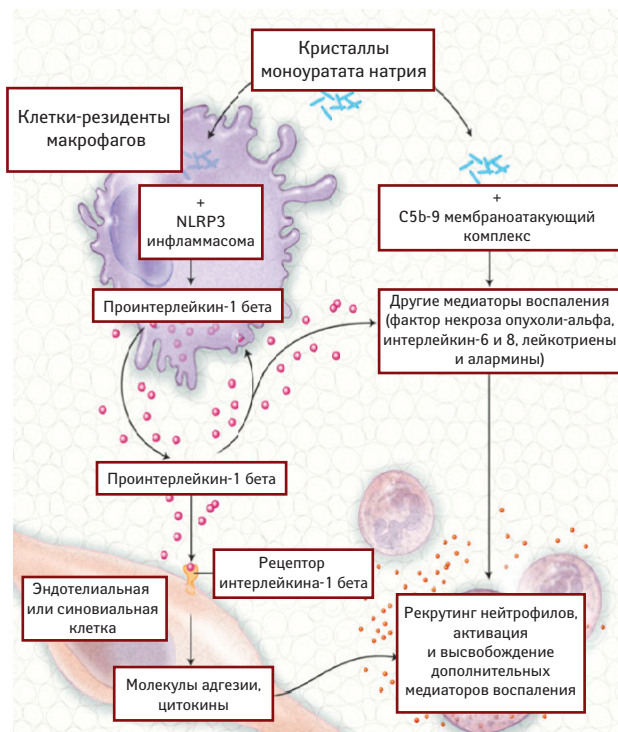


Рис. 4. Механизмы воспаления при подагре. При острой подагре кристаллы моноуратов натрия после фагоцитоза активируют NLRP3 инфламмасому, ведущую к секреции интерлейкина-1. В свою очередь, эта секреция может индуцировать дальнейшую продукцию интерлейкина-1 и других воспалительных медиаторов, а также дальнейшую активацию синовиальных клеток и фагоцитов. Кристаллы моноурата натрия также индуцируют и многие другие воспалительные цитокины (например фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6 и 8, лейкотриены и алармины) через механизмы, зависящие и не зависящие от интерлейкина-1. Экспериментальная модель подагры показала, что активация терминальной части комплементарного пути (C5b-9 мембраноатакующий комплекс) индуцируется кристаллами моноурата натрия. Связь между интерлейкином-1 и рецептором интерлейкина-1 ведет к усиленной экспрессии молекул адгезии и хемокинов, которые вместе с другими воспалительными событиями вызывают рекрутинг нейтрофилов – главный механизм интенсивного воспаления при подагре. *Адаптировано по Tuhina Neogi, 2011 (www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcsp1001124)*

Возникновение и течение подагрического артрита четко коррелирует с уровнем провоспалительных цитокинов в ранние утренние часы.

✦ КАКОВЫ СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНЯХ И ОРГАНАХ ПРИ ПОДАГРЕ?

Отложение кристаллов моноурата натрия происходит в хрящах, сухожилиях, синовиальной жидкости и подкожной ткани. Наиболее ранние артикулярные измене-

ния являются результатом депозиции кристаллов моноурата натрия. Ведущим в этом процессе предрасполагающим фактором является аваскуляриность соединительной ткани, особенно хрящей.

Подагрические узелки — тофусы могут быть интер-, пери- и экстраартикулярными. Они представляют собой гранулемы, состоящие из моно- и мультиядерных макрофагов, окружающих депозиты кристаллов моноурата натрия. В тофусах представлено несколько зон, включающих центральную, состоящую из кристаллов моноурата натрия, окруженных клеточной венечной зоной, в которой выявляется большое количество макрофагов и плазматических клеток. Эта венечная зона разделяет центральный отдел депозитов кристаллов моноурата натрия и окружающую фиброваскулярную зону.

Гранулематозный процесс в костях и суставах ведет к развитию эрозий, костной редукции и подагрического артрита. Депозиция кристаллов моноурата натрия часто ассоциируется с сопутствующим остеоартрозом.

♦ В КАКИХ СЛУЧАЯХ УРОВЕНЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ МОЖЕТ ПОВЫШАТЬСЯ БЫСТРО?

Повышенный распад аденозинтрифосфата как следствие значительной физической нагрузки или эпилептического припадка может приводить к повышению содержания мочевой кислоты. В случае накопления аденозинтрифосфата, при деградации аденозинтрифосфата и последующем его превращении в аденозинмонофосфат также возможно быстрое образование мочевой кислоты. Подобное происходит под влиянием напитков, содержащих этиловый спирт. Более того, при ослабленном выделении мочевой кислоты почками и метаболическом ацидозе возникает значительная гиперурикемия.

♦ ЧТО ОЗНАЧАЕТ БЕССИМПТОМНАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ?

Гиперурикемия может быть случайно выявлена у практически здоровых людей, то есть протекать бессимптомно. Термином «**бессимптомная**», или «**асимптоматическая гиперурикемия**», обозначают повышенный уровень мочевой кислоты в крови (≥ 7 мг/дл), который, однако, не сопровождается симптомами организации кристаллов мочевой кислоты в том или ином органе, то есть не проявляется каких-либо клинических признаков подагры. В дальнейшем возможно формирование различных клинических синдромов, связанных с нарушением метаболизма мочевой кислоты и тогда используют термин «**синдром гиперурикемии**». Считается, что это признак начальной стадии классической первичной подагры, который выявляют раньше приступа острого артрита или тофусов, но прямой зависимости между гиперурикемией и риском развития подагры не существует.

Синдром гиперурикемии может рассматриваться и как признак уже существующего поражения почек, а именно хронического уратного тубулоинтерстициального нефрита.

Актуальность интереса к метаболизму мочевой кислоты в организме человека связана и с пониманием роли бессимптомной гиперурикемии как мощного, независимого и модифицируемого фактора риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, основанное на данных многочисленных эпидемиологических и проспективных исследований (NHANES, Framingham Heart Study, MONICA/KORA Cohort Study, The Worksite Treatment Program, PIUMA, SHEP, LIFE и др.).

Бессимптомную гиперурикемию выявляют почти у 30% больных сахарным диабетом 2-го типа. Однако только у 5–20% этих пациентов (на протяжении 5 лет) развивается подагра. Гиперурикемия является независимым фактором риска, предиктором:

- субклинического коронарного, каротидного атеросклероза;

- сердечно-сосудистой смертности (при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности);
- сахарного диабета;
- артериальной гипертензии (риск повышен в 2–3 раза через 5–7 лет);
- нефролитоаза;
- повреждения почек (риск повышен в 5 раз через 2 года);
- прогрессирования нефропатии.

♦ **ПРИ КАКИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ ЧАЩЕ ВСЕГО РАЗВИВАЮТСЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ И ПОДАГРА?**

- Чаще всего гиперурикемия и подагра развиваются при (табл. 4):
 - ✓ ожирении;
 - ✓ АГ;
 - ✓ гиперлипидемии;
 - ✓ атеросклерозе;
 - ✓ злоупотреблении алкоголем, особенно пивом.

Таблица 4

Патологические состояния, при которых уровень мочевой кислоты в сыворотке крови повышен, и механизмы развития гиперурикемии
(по В.И. Панькову, 2007)

Патология	Механизмы развития гиперурикемии
Артериальная гипертензия	Реабсорбция мочевой кислоты в канальцах почек увеличивается за счет повышения тонуса почечных сосудов; ишемия тканей вследствие спазма сосудов микроциркуляторного русла приводит к увеличению образования мочевой кислоты в результате повышенного распада аденозина; снижение секреции мочевой кислоты в проксимальных канальцах почек в связи с конкурентным повышением экскреции лактата; причинами гиперурикемии и вторичной артериальной гипертензии могут быть алкоголизм и хроническая интоксикация свинцом
Ожирение/инсулинорезистентность	Инсулин стимулирует реабсорбцию натрия в канальцах почек, которая тесно связана с реабсорбцией мочевой кислоты, поэтому гиперинсулинемия при инсулинорезистентности вызывает гиперурикемию
Хроническая почечная недостаточность	Снижение скорости клубочковой фильтрации
Сердечная недостаточность	Повышение активности ксантиноксидазы, снижение почечного кровотока
Прием петлевых диуретиков	Гемоконцентрация; уменьшение объема циркулирующей крови приводит к повышению реабсорбции уратов в почечных канальцах
Прием тиазидовых диуретиков	Уменьшение почечного клиренса мочевой кислоты
Постменопауза	Снижение уровня эстрогенов, которые в норме обладают урикозурическим действием
Алкоголизм	Увеличение деградации пуринов вследствие повышения активности ксантиноксидазы из-за высокого содержания молибдена, который является ее кофактором; снижение экскреции мочевой кислоты вследствие повышения уровня лактата
Гипертриглицеридемия	Селективная инсулинорезистентность, снижение инсулин-опосредованного усвоения глюкозы и свободных жирных кислот в клетках почечных канальцев в случае сохранения инсулин-опосредованной реабсорбции мочевой кислоты
Презкламсия	Повышенный распад аденозинтрифосфата при ишемии тканей

◆ КАК ПОРАЖАЕТСЯ СЕРДЦЕ ПРИ ПОДАГРЕ?

Поражение сердца при подагре является, к сожалению, проблемой, недостаточно изученной. Основными изменениями сердца при подагре считаются:

- формирование клапанных пороков;
- прогрессирование миокардиосклероза с развитием хронической сердечной недостаточности;
- прогрессирующее течение ишемической болезни сердца и атеросклеротического поражения коронарных артерий;
- формирование гипертрофии левого желудочка, изменения диастолических характеристик миокарда.

◆ КАКОВЫ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПОРОКОВ СЕРДЦА ПРИ ПОДАГРЕ?

Кристаллизация мочевой кислоты и ее фиксация в миокарде и на клапанных структурах может приводить к формированию подагрических пороков сердца. Считают, что эти процессы обусловлены взаимодействием фосфолипидов клеточных мембран с уратами, следствием чего является некроз клеток и кристалл-индуцированное асептическое воспаление (вальвулит) с формированием заместительного склероза пораженных структур (створчатых пороков, развития дисфункции хордального аппарата, очагового или диффузного миокардиосклероза, надрывов папиллярных мышц). Чаще всего поражаются митральный и аортальный клапаны, при этом чаще формируется створчатая недостаточность, реже — комбинированные пороки сердца. Считают, что в развитии подагрических пороков сердца могут принимать участие несколько механизмов:

- кристаллы моноурата натрия могут вызывать цитолиз при взаимодействии мочевой кислоты с фосфолипидами клеточных мембран;
- соли мочевой кислоты активируют синтез цитокинов с дальнейшей активацией протеаз и комплемента, супероксидных анионов, увеличением продукции интерлейкина-1, которые принимают участие в реакциях воспаления;
- активация и высвобождение клеточных энзимов могут иметь самостоятельное повреждающее действие на структуры клапанов.

◆ ЧЕМ ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ ПОДАГРЕ?

При патоморфологическом исследовании сердца наряду со структурными изменениями клапанов выявляются мелкокапельные белесоватые утолщения размерами от 2 до 15 мм, которые содержат кристаллы моноурата натрия (вальвулит), которые можно увидеть при светооптической микроскопии. Отложения уратов у лиц с гиперурикемией выявляют чаще в зоне эндокарда, перикарда, коронарных артерий, реже — в створках митрального клапана.

◆ ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ГИПЕРУРИКЕМИЯ ФАКТОРОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА?

По данным доказательной медицины, гиперурикемия является модифицированным фактором сердечно-сосудистого риска:

- доказана связь гиперурикемии с общей и сердечно-сосудистой смертностью как у мужчин, так и женщин (исследования MONICA, NHANES, HPF Study, ARIC), в том числе она является независимой детерминантой этих событий у больных с тяжелым атеросклеротическим поражением коронарных артерий (J-CAD Study);

- у лиц с ишемической болезнью сердца содержание мочевой кислоты 303 мкмоль/л соответствует уровню смертности 3,4%, а 433 мкмоль/л — 17,1% (American Journal of Cardiology, 2002);
- у пациентов с инфарктом миокарда гиперурикемия ассоциируется с более высоким уровнем смертности (Japanese Acute Coronary Syndrome Study);
- систематизированный обзор с метаанализом 16 исследований, охватывающий 238 449 больных, продемонстрировал, что гиперурикемия сопряжена с повышением риска возникновения мозгового инсульта в 1,47 раза и смерти от него — в 1,26 раза;
- у больных артериальной гипертензией с исходным уровнем мочевой кислоты более 396 мкмоль/л риск сердечно-сосудистых событий, фатальных сердечно-сосудистых событий и общей смертности был достоверно выше, чем у пациентов с исходным уровнем мочевой кислоты от 268–309 мкмоль/л. У пациентов с артериальной гипертензией и низким исходным уровнем мочевой кислоты (менее 268 мкмоль/л) также было достоверно большее количество сердечно-сосудистых событий и выше общая смертность (PIUMA Study);
- доказана роль мочевой кислоты как независимого предиктора сердечно-сосудистых событий и смертности у больных артериальной гипертензией и в SHEP Study. Показано, в частности, что применение тиазидных диуретиков в обычных терапевтических дозах приводит у половины больных в течение года к бессимптомному повышению уровня мочевой кислоты, с которым ассоциируется значительное увеличение количества сердечно-сосудистых событий. Следовательно, у таких больных возникает необходимость мониторировать уровень мочевой кислоты и предотвращать его повышение;
- по данным исследования MRFIT, риск развития артериальной гипертензии при устойчивой гиперурикемии (>7 мг/дл) повышается на 80%;
- снижение уровня мочевой кислоты при терапии лозартаном оказывает влияние на риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных артериальной гипертензией (LIFE Study).

Итоговый анализ многочисленных научных данных свидетельствует о более сильной независимой взаимосвязи уровня мочевой кислоты в сыворотке крови с сердечно-сосудистыми заболеваниями у женщин по сравнению с мужчинами, у представителей негроидной расы по сравнению с европеоидной, а также у больных артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью по сравнению с общей популяцией.

Сегодня мы имеем научное подтверждение взаимосвязи гиперурикемии с эндотелиальной дисфункцией, оксидативным стрессом, нарушениями реологии крови, повышением адгезии и агрегации тромбоцитов. Обоснованно и мнение о мочевой кислоте как маркере поражения почек. Получены данные о том, что повышение уровня мочевой кислоты, которое сопровождает развитие инсульта, является независимым предиктором риска смерти, необходимости посторонней помощи и последующих сосудистых осложнений. Доказано, что мочевая кислота — один из сильнейших предикторов не только выживаемости больных, но и частоты их госпитализации.

Таким образом, гиперурикемия — сильный, независимый и, главное, модифицируемый предиктор сердечно-сосудистой и общей смертности у больных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, хроническая сердечная недостаточность, метаболический синдром/сахарный диабет). Роль

бессимптомной гиперурикемии как независимого предиктора сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у больных с высоким общим риском сердечно-сосудистых событий не вызывает сомнений, а также необходима разработка методов коррекции и доказывание их эффективности в рандомизированных проспективных исследованиях.

Патофизиологические механизмы воздействия мочевой кислоты при сердечно-сосудистых заболеваниях пока достаточно точно не установлены.

♦ КАКИМ ОБРАЗОМ ВЗАИМОСВЯЗАНЫ ГИПЕРУРИКЕМИЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ КONTИНУУМ?

Обзор современных источников литературы позволяет считать гиперурикемию важным фактором патогенеза основных этапов сердечно-сосудистого континуума — оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, воспаления, клубочковой и артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, образования атеросклеротических бляшек. В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по артериальной гипертензии (ESC, 2018) гиперурикемия уже учтена для стратификации сердечно-сосудистого риска.

♦ СОСУДИСТЫЙ ЭНДОТЕЛИЙ — МИШЕНЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ?!

Свидетельства о преждевременном и быстром развитии атеросклероза у больных подагрой побуждают изучать влияние гиперурикемии на ранние его этапы — оксидативный стресс и эндотелиальную дисфункцию. Оксидативный стресс, как известно, — одно из важнейших начальных звеньев сердечно-сосудистого континуума, и его предотвращение или преодоление снижает риск развития атеросклероза. Антиоксидантные свойства мочевой кислоты и ее солей состоят в способности инактивировать супероксиданион, гидроксидные радикалы и синглетный кислород, предотвращать деградацию внеклеточной супероксиддисмутазы. Эти данные позволяют рассматривать гиперурикемию, с одной стороны, как один из компенсаторных механизмов атерогенеза. Однако, с другой стороны, было показано, что при снижении содержания в крови других антиоксидантов мочевая кислота и ураты обладают прооксидантными/провоспалительными свойствами: накопление их активирует специфический фермент — митогенактивированную протеинкиназу. За этим следует индукция ядерного фактора NF- κ B и циклооксигеназы-2, что сопровождается локальной гиперпродукцией тромбксана A_2 , тромбцитарного фактора роста, а также моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1.

Усиленная продукция моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, синовиоцитами и остеобластами фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкинов-1, -6 и -8 отмечается не только при тканевом (суставном) подагрическом воспалении, но и при бессимптомной гиперурикемии. Такой цитокиновый дисбаланс, как известно, обуславливает и нарушение эндотелиальной функции, и нестабильности уже имеющихся атеросклеротических бляшек. Было также показано, что при отсутствии коморбидных состояний гиперурикемия ослабляет активность NO-синтетазы и, соответственно, способность сосудов к вазодилатации.

Кроме того, повышение сывороточной концентрации мочевой кислоты стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Была показана опосредованность этого эффекта гиперурикемии действием на PGF, а также стимулирующее влияние мочевой кислоты на продукцию моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 гладкомышечными клетками сосудистой стенки, опосредованное влиянием на митогенактивированную протеинкиназу и циклооксигеназу-2.

Принципиальной является роль ключевого фермента пуринового обмена — ксантиноксидазы. Было показано ее участие в синтезе некоторых оксидантов, инду-

цирующих эндотелиальную дисфункцию, получены данные о преодолении окислительного стресса и улучшении эндотелиальной функции на фоне применения блокатора ксантиоксидазы аллопуринола — как у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, так и у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией легкой степени. В ряде работ было даже показано, что применение аллопуринола способствует снижению риска сердечно-сосудистых осложнений — при идиопатической дилатационной кардиомиопатии и при аортокоронарном шунтировании. Однако доказательная база на сегодня не является достаточной для того, чтобы в международных клинических рекомендациях оговаривалось применение аллопуринола для первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

♦ КАКОВЫ ВНЕШНЕСРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ГИПЕРУРИКЕМИИ?

Алиментарные факторы риска развития гиперурикемии связаны с увеличением в рационе доли продуктов с большим содержанием пуринов, консервантов и алкоголя. Однако не только: по данным National Collaborating Centre for Primary Care (2006), ожирение (индекс массы тела ≥ 30) у взрослых повышает риск развития гиперурикемии в 2–3 раза.

Традиционный спутник абдоминального ожирения — инсулинорезистентность тканей — сопровождается гиперинсулинемией, под влиянием которой снижается реабсорбция мочевой кислоты в проксимальных канальцах почек и возможно развитие гиперурикемии. Инсулинорезистентность в настоящее время рассматривается как патогенетическое ядро метаболического синдрома — эпидемии XXI века, а мочевая кислота — ее признанный высокоинформативный маркер.

♦ ЧТО ТАКОЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ?

В 1981 г. M. Hanefeld и W. Leonardt предложили обозначить случаи сочетания различных метаболических нарушений термином «метаболический синдром». В 1988 г. профессор G. Reaven в своей Бантинговской лекции на основании собственных наблюдений и обобщения исследований других авторов выдвинул гипотезу, в соответствии с которой резистентность к инсулину, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия и ишемическая болезнь сердца служат проявлением патологического состояния, которое он предложил назвать «синдромом X». В 1989 г. D. Kaplan ввел термин «смертельный квартет»: сочетание сахарного диабета, ожирения, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца.

Почти столетия дискуссии относительно комплекса взаимосвязанных метаболических нарушений стали поводом для последовательного появления таких синдромов-предшественников: метаболический трисиндром, полиметаболический синдром, синдром X, «смертельный квартет» и др. По данным литературы, термин «метаболический синдром» имеет 7 синонимов и 24 ученых считаются пионерами этой теории.

Однако в сущности понятию «**метаболический синдром**» исполнилось 30 лет, а его появление и развитие концепции большей частью обязаны работам американского ученого G. Reaven. С позиции современных представлений метаболический синдром — это комплекс взаимосвязанных нарушений пуринового, углеводного и липидного обмена, в основе развития которых лежит снижение чувствительности тканей к инсулину, инсулинорезистентность (рис. 5).

Эпидемиологические данные свидетельствуют о достаточно высокой распространенности метаболического синдрома, которая в среднем составляет около 24% и превышает 40% в возрастной группе старше 60 лет. Главными составляющими про-



Рис. 5. Современные представления о метаболическом синдроме
(Международная федерация диабета, 2005)

Примечание: НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе; ПГН – простагландины H (повышенные показатели глюкозы натощак).

явлений метаболического синдрома считают: абдоминальный тип ожирения, артериальную гипертензию, гипер- и дислипидемию, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет, гиперурикемию.

Сегодня доказано повышение частоты развития метаболического синдрома во всем мире. Исследование с участием 8814 мужчин и женщин при проведении третьего Обзора национального здоровья и питания (*National Health and Nutrition Examination Survey*) показало необычайно высокую частоту возникновения метаболического синдрома, повышающуюся с возрастом: от 6,7% – среди 20–29-летних до 43,5% – среди 60–69-летних.

По определению Национальной образовательной программы по холестерину Соединенных Штатов Америки (US National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel) метаболический синдром устанавливают на основании соответствия пациента по меньшей мере 3 из 5 критериев (табл. 5): абдоминальное ожирение (окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин); повышенный уровень триглицеридов в крови (≥ 150 мг/дл); сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности в крови (<40 мг/дл у мужчин и <50 мг/дл у женщин); повышенный уровень АД (систолическое – ≥ 130 мм рт. ст., диастолическое – ≥ 85 мм рт. ст.); повышенный уровень глюкозы в крови натощак (>110 мг/дл).

Так, при ожирении в результате повышенного липолиза из висцеральной клетчатки в кровоток, а затем и в печень поступает огромное количество свободных жирных кислот, в результате чего нарушается процесс их окисления, происходит активация глюконеогенеза и образование избыточного количества глюкозы. На этом фоне в гепатоцитах повышается синтез триглицеридов и их секреция в виде липопротеидов очень низкой плотности. Это приводит к избыточному отложению липидов в тканях и снижению активности ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы.

Таблица 5

Диагностика метаболического синдрома по критериям National Cholesterol Education Program и ВОЗ

Критерии Adult Treatment Panel III National Cholesterol Education Program	
Уровень глюкозы в плазме крови (натощак)	>6,1 ммоль/л или 110мг/дл
Гипертриглицеридемия: • триглицериды плазмы крови • нижняя граница липопротеидов высокой плотности: мужчины женщины	>1,7 ммоль/л или 150 мг/дл <1,0 ммоль/л или 40 мг/дл <1,3 ммоль/л или 50 мг/дл
Артериальное давление	>130/85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия
Центральное (абдоминальное, висцеральное) ожирение • объем талии: мужчины женщины	>102 см >88 см
ВОЗ	
Уровень глюкозы в плазме крови	>6,1 ммоль/л або 110мг/дл
+ два следующих критерия	
Индекс массы тела	>30 кг/м ²
Соотношение талия/бедро	>0,9 (абдоминальное ожирение)
Гиперлипидемия: • уровень триглицеридов плазмы крови • уровень липопротеидов высокой плотности	>1,69 ммоль/л <0,9 ммоль/л
Артериальное давление	>140/90 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия
Экскреция альбумина с мочой или соотношение альбумин/креатинин	≥20 мкг/мин 30 мкг/кг

При гипергликемии в эндотелии сосудов активируется фермент протеинкиназа С, повышающий проницаемость сосудов и процессы перекисного окисления, угнетается синтез эндотелием оксида азота, обладающего антиагрегантным и сосудорасширяющим действием, что приводит в конечном итоге к развитию артериальной гипертензии. Кроме того, в результате увеличения поглощения глюкозы в инсулинчувствительных клетках вентромедиальных ядер гипоталамуса повышается центральная активность симпатического отдела вегетативной нервной системы. Это способствует поддержанию как вазоконстрикции, так и гипергликемии за счет снижения капиллярной сети и количества медленно сокращающихся волокон в скелетной мускулатуре, которая является основным потребителем глюкозы. Кроме того, гиперсимпатикотония стимулирует процессы липолиза в жировой ткани, тем самым обуславливая прогрессирование инсулинорезистентности.

Общепризнанным является мнение о том, что критерии National Cholesterol Education Program более удобны для использования в повседневной врачебной практике, в то время как критерии ВОЗ могут быть актуальными при проведении научных исследований.

♦ КТО ЭТИ ПАЦИЕНТЫ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ?

Ранее считалось, что метаболический синдром — это проблема лиц среднего возраста и преимущественно женщин. Однако проведенные под эгидой Американской диабетической ассоциации исследования свидетельствуют о том, что метаболичес-

кий синдром демонстрирует устойчивый рост среди подростков и молодежи. По данным ученых из Вашингтонского университета (University of Washington) в период 1994–2000 гг. частота выявляемости метаболического синдрома среди подростков США возросла с 4,2 до 6,4%. Развитие данного синдрома у 32% наблюдаемых из этой возрастной подгруппы было ассоциировано с ожирением.

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в России, у около 12% подростков в возрасте 12–17 лет выявляют избыточный вес, из них 2,3% — ожирение, при этом у каждого третьего подростка с ожирением отмечают признаки метаболического синдрома. По данным других источников метаболический синдром диагностируют у половины детей с ожирением подросткового возраста.

Впервые ожирение сравнивали с эпидемией в сообщении ВОЗ 2000 г. Подагра отмечена среди других заболеваний (наряду с коронарными болезнями, инсультом, сахарным диабетом и т.д.), сопровождающихся ожирением.

♦ ПОЧЕМУ ПОДАГРА СЕГОДНЯ АССОЦИИРУЕТСЯ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ?

В 2002 г. Американской ассоциацией клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists) было предложено рассматривать гиперурикемию как один из основных критериев метаболического синдрома. Сегодня и эксперты ВОЗ признали ее компонентом метаболического синдрома.

Гипотезу о связи сердечно-сосудистых заболеваний с уровнем мочевой кислоты обсуждали еще в 1886 г. на страницах Британского медицинского журнала (British Medical Journal). В 1923 г. шведский врач Е. Kylin впервые описал синдром «гипертензия–гипергликемия–гиперурикемия». В то же время выдающийся советский ученый Г.Ф. Ланг указал на тесную связь артериальной гипертензии с ожирением, нарушением углеводного обмена и подагрой. В дальнейшем известный клиницист Е.М. Тареев в своей монографии «Гипертоническая болезнь» (1948 г.) также обращал внимание на частоту сочетания артериальной гипертензии и метаболических нарушений, к числу которых относил не только ожирение, но и нарушения углеводного, липидного обменов и гиперурикемию. В связи со значительной частотой гиперурикемии при сердечно-сосудистой патологии и сахарном диабете в 1970–1980-е годы ее начали включать в число факторов риска развития этих заболеваний. В 2008 г. было окончательно доказано, что метаболические нарушения влияют на обмен уратов. По мнению экспертов комитета Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism), повышение заболеваемости подагрой в последние годы почти вдвое обусловлено ожирением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа, гиперлипидемией и не зависит от улучшения диагностики.

♦ ПОЧЕМУ УРОВЕНЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ ПОВЫШАЕТСЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ?

Ранее рассматривали 2 возможных патогенетических варианта, по которым реализуются дефекты обмена мочевой кислоты, в частности, и при метаболическом синдроме. Первый — нарушение биосинтеза пуринов на различных его этапах, приводящее к гиперурикемии, а в дальнейшем — к развитию подагрического артрита и висцеральных изменений. Закономерным было предположение, что в основе развития гиперурикемии при метаболическом синдроме лежит повышение синтеза мочевой кислоты. Как вариант обоснования повышенного синтеза мочевой кислоты при метаболическом синдроме предполагается наличие повышения потребления фруктозы. Фосфорилирование фруктозы в печени приводит к снижению уровня аденозинтрифосфата, что в конечном счете находит отражение в виде повышения синтеза мочевой кислоты. Предполагается, что широко распространенная продажа кукурузного сиро-

па, содержащего большое количество фруктозы (который является более устойчивым и более дешевым, чем сахар), заметно повысила частоту возникновения признаков метаболического синдрома, отмечаемых в последние годы среди населения США.

Второй патогенетический вариант предполагал первичное повреждающее действие гиперурикемии на почки с развитием уратной нефропатии и, как следствие, нарушение экскреции мочевой кислоты, развитие подагрического артрита и усугубление висцеральных поражений.

Ассоциация гиперурикемии с другими компонентами метаболического синдрома, часто отмечаемая во врачебной практике и подтвержденная многочисленными исследованиями, позволила предположить еще один механизм — **инсулинорезистентности** как первичной (генетически детерминированной), так и вторичной (возникающей на фоне ожирения). Инсулинорезистентности сейчас отводится все более значительная роль в развитии метаболического синдрома, так как она напрямую вызывает появление других метаболических факторов риска. Полагают, что повышение уровня мочевой кислоты у пациентов с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией обусловлено способностью инсулина замедлять клиренс мочевой кислоты в проксимальных канальцах почек. Этот механизм рассматривается как одно из возможных объяснений развития гиперурикемии и подагры в условиях наличия компонентов метаболического синдрома. Под инсулинорезистентностью следует понимать нарушение биологического действия инсулина, сопровождающееся снижением потребления глюкозы тканями и приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии.

♦ КАКОВА ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОДАГРЫ И АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ?

Ожирение ассоциировалось с подагрой за много столетий до открытия мочевой кислоты. Уже тогда была отмечена явная связь заболевания с невоздержанностью в еде и приемом алкоголя (Гален, 131–200 гг. н.э.). Это связано с тем, что мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов.

В 1947 г. J. Vague описал два типа отложения жира (андроидный и гиноидный) и обратил внимание на то, что андроидное ожирение чаще сочетается с сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца и подагрой. В клинической практике подагра довольно часто ассоциируется с ожирением (у 78% больных отмечают 10% избыточной массы тела, у 57% — более 30%), а именно с андроидным типом или **абдоминальным (висцеральным)** ожирением, которое фактически является клиническим проявлением инсулинорезистентности.

Как известно, висцеральная жировая ткань обладает эндокринной и паракринной активностью. Висцеральные адипоциты имеют повышенную чувствительность к липолитическому влиянию катехоламинов и сниженную чувствительность к антилиполитическому действию инсулина. В абдоминальных жировых депо скорость липолиза значительно выше, чем в подкожно-жировой клетчатке. Адипоциты наряду со свободными жирными кислотами продуцируют адипоцитокины — фактор некроза опухоли, тканевый фактор роста бета-1, интерлейкин-6, лептин, резистин, адипонектин, индуцибельную NO-синтазу и пр., которые также влияют на чувствительность тканей к инсулину.

Накопление хронического избытка инсулина в крови рассматривается как основной фактор развития метаболического синдрома. Связь уровня мочевой кислоты с избыточной массой тела, показателями липидного обмена, особенно триглицеридов, отмечается не только у пациентов с подагрой, но и при артериальной гипертензии, сахарном диабете, ишемической болезни сердца. Именно это дает основания рассматривать концепцию относительно гиперурикемии и подагры как компонентов метаболического синдрома.

По данным National Collaborating Center for Primary Care (2006), ожирение у взрослых с индексом массы тела ≥ 30 повышает риск развития гиперурикемии в 2–3 раза.

♦ В ЧЕМ ПРОБЛЕМА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ?

Учение об инсулинорезистентности является достоянием XX в. Под инсулинорезистентностью следует понимать нарушение биологического действия инсулина, сопровождающееся снижением потребления глюкозы тканями и приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии. Необходимо отметить, что, по сути, инсулинорезистентность «...первично развивается не только при наличии ожирения или диабета, обладает тканевой специфичностью (главным образом касается скелетных мышц), селективной (по преимуществу определяет стимулированное инсулином потребление глюкозы), специфичной по механизму (касается неокислительного пути трансформации гликогена), не полной, а частичной потерей функции, наблюдается при нормальном или повышенном уровне глюкозы не только у больных с сахарным диабетом» (Зимин Ю.В., 1996).

Сама по себе инсулинорезистентность связана прежде всего с генетически детерминированными особенностями рецепторов клеток. В настоящее время есть данные о том, что основные дефекты, приводящие к развитию инсулинорезистентности, локализованы на пострецепторном уровне (табл. 6). В первую очередь страдают ткани, испытывающие потребность в инсулине: мышечная (в том числе миокард), нервная, печеночная и сама жировая ткань.

Таблица 6

Типы инсулинорезистентности

Тип	Характер нарушений
Пререцепторный	Синтез инсулина с измененным аминокислотным составом, нарушение превращения проинсулина в инсулин, нарушение процессинга инсулина, подавление распада инсулина, нарушение фазности секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы
Рецепторный	Синтез рецепторов инсулина с измененной структурой, что может снижать прочность связи гормон–рецептор; снижение тирозинкиназной активности бета-субъединиц рецепторов, что в конечном итоге замедляет поступление глюкозы в клетку; уменьшение количества рецепторов на клеточных мембранах адипоцитов
Пострецепторный	Нарушение сигнального каскада инсулинового рецептора, повреждение на уровне транспортеров глюкозы, блокада синтеза гликогена, блокада гликолиза, активация печеночного глюконеогенеза, стимуляция гликогенолиза

Говоря о решающей роли наследственного фактора в возникновении инсулинорезистентности, следует подчеркнуть, что, как и в других случаях, этот генетический фактор реализуется при определенных внешних средовых воздействиях. Чаще всего это связано с избыточным питанием на фоне низкой физической активности. Ситуация, которая резко стимулирует синтез инсулина β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. Наряду с инсулинорезистентностью это приводит к компенсаторной гиперурикемии.

Гиперинсулинемия сначала снижает чувствительность инсулиновых рецепторов, а затем блокирует их, вследствие чего поступающие с пищей глюкоза и жиры депонируются в жировой ткани, что еще больше усиливает инсулинорезистентность. Гиперинсулинемия подавляет распад жиров, усиливая тем самым ожирение. Формируется порочный круг.

◆ ЧТО ПЕРВИЧНО: ОЖИРЕНИЕ ИЛИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ?

Хотя и существует тесная взаимосвязь между ожирением и инсулинорезистентностью, до настоящего времени так и нет ответа на вопрос: что из них первично? Одна гипотеза рассматривает как первопричину наследственную предрасположенность к инсулинорезистентности, которая реализуется в условиях низкой физической активности и избыточного питания. В результате формирования компенсаторной гиперинсулинемии блокируются инсулиновые рецепторы, экзогенные углеводы и жиры депонируются жировой тканью, липолитические процессы замедляются и прогрессирует ожирение.

Другая гипотеза выдвигает на передний план абдоминальное ожирение. Адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют свободные жирные кислоты, которые препятствуют связыванию инсулина с рецептором и нарушают передачу сигнала от рецептора в клетки, что приводит к развитию инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии.

◆ КАКОВА ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОДАГРЫ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ?

В современных исследованиях было показано существование при подагре различных признаков инсулинорезистентности: нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия и ожирение. Обсуждается взаимосвязь инсулинорезистентности с гиперурикемией и подагрой. В исследовании S. Takahashi было показано, что у пациентов с подагрой отмечаются признаки инсулинорезистентности, которые становятся более выраженными при сочетании с висцеральным ожирением, внося свою лепту в развитие атеросклероза у таких больных.

Анализ уровня мочевой кислоты в ряде исследований показал наличие прямой корреляции уровня гиперурикемии с инсулинорезистентностью. Более того, больные с выявленной инсулинорезистентностью демонстрировали тенденцию к затяжному течению артрита. Таким образом, развитие инсулинорезистентности имеет большое значение для больных подагрой, заключающееся не только в простом увеличении факторов риска, приводящих к сердечно-сосудистым заболеваниям. Можно с большой вероятностью говорить о влиянии гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на течение болезни, характеризующееся заведомо высокой гиперурикемией, тенденцией к хроническому течению суставного синдрома. Можно предположить, что прогноз у больных подагрой с инсулинорезистентностью является менее благоприятным как в отношении развития сердечно-сосудистых событий и сахарного диабета 2-го типа, так и в отношении течения собственно подагры.

◆ КАК ОПОСРЕДУЕТСЯ ВЛИЯНИЕ ГИПЕРИНСУЛИНЕМИИ НА МОЧЕВУЮ КИСЛОТУ?

Выявлено снижение экскреции уратов при эугликемической гиперинсулинемии за счет усиления реабсорбции не только натрия, хлоридов и гидрокарбонатов, но и органических анионов, к которым относятся и ураты. Этот механизм, по-видимому, и является главным патогенетическим моментом в формировании как хронической неконтролируемой подагры, так и артериальной гипертензии. Возникает вопрос: а так ли важен этот механизм для больных подагрой?

Справедливо можно заметить, что значимость это приобретает лишь при значимой частоте выявления гиперинсулинемии у больных подагрой. Несмотря на то что таких исследований немного, тем не менее частота установления гиперинсулинемии и инсулинорезистентности при подагре достигает 95 и 76% соответственно.

♦ КАКИМ ОБРАЗОМ ГИПЕРУРИКЕМИЯ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ВЗАИМОСВЯЗАНЫ?

Роль избытка мочевой кислоты в развитии артериальной гипертензии и поражении почек была признана еще в конце XIX в. Впервые связь между артериальной гипертензией и мочевой кислотой предположили у пациентов с подагрой еще в 1870-х годах. В 1897 г. N.S. Davis в своем приветственном слове президента к членам Американской медицинской ассоциации (American Medical Association) писал: *«Высокое артериальное давление при подагре, по крайней мере, частично обусловлено токсическим действием мочевой кислоты, возможно, и других веществ, приводящих к повышению тонуса почечных артериол...»*.

В 1922 г. выдающийся клиницист, представитель российской терапевтической школы Г.Ф. Ланг указывал на связь артериальной гипертензии с нарушениями углеводного обмена, ожирения и подагры. Он описал портрет современника, больного артериальной гипертензией, актуальный и сегодня: *«Считается, что гипертония чаще наблюдается у людей крепких, полнокровных, склонных к ожирению и подагре, отличающихся повышенной психической и нервной возбудимостью, обильно питающихся богатой белками (мясными) пищей и злоупотребляющих алкоголем»*.

Уже в 1966 г. были опубликованы данные о том, что у 47% пациентов с артериальной гипертензией отмечали гиперурикемию. В последующем многие эпидемиологические исследования показали сильную ассоциацию между уровнем мочевой кислоты и артериальной гипертензией и, в частности, подтвердили риск развития артериальной гипертензией при гиперурикемии.

Недавний систематический обзор и метаанализ 18 исследований показал, что повышение уровня мочевой кислоты на 1 мг/дл ассоциируется с повышенным риском развития артериальной гипертензии на 13%. Эти эффекты были значительно более выражены у женщин и у молодых пациентов. Поэтому уровень мочевой кислоты часто рассматривается как независимый фактор риска развития артериальной гипертензии, с большей вероятностью у молодых людей по сравнению с лицами пожилого возраста. Асимптоматическая гиперурикемия была, кроме того, сильным предиктором резистентности артериальной гипертензии у пожилых людей.

Подагра и артериальная гипертензия как сопутствующая патология связаны теснейшим образом (25–50% случаев), при этом гиперурикемию выявляют у 22–38% больных с артериальной гипертензией, которые не применяют лекарства.

Важным является предположение, что гиперурикемия ассоциируется с почечной сосудистой резистентностью, имеет обратную связь с почечным кровотоком, существенно ухудшает его, угнетает выделение уратов с мочой, приводит к развитию хронического тубулоинтерстициального нефрита и тем самым обуславливает прогрессирование артериальной гипертензии.

Считается, что кристаллы мочевой кислоты, поражая интерстиций и другие структуры почки, вызывают макрофагальную реакцию. Активированные макрофаги экспрессируют молекулы адгезии провоспалительных цитокинов (интерлейкины-1, -2, -4, -6, -8, фактора некроза опухоли-альфа, трансформирующего фактора роста бета-1 и др.), которые, в свою очередь, обуславливают фибробластное перерождение клеток интерстиция почек с потерей их синтетической функции. Это проявляется увеличением реабсорбции Na^+ в восходящем отделе петли Генле и ростом чувствительности рецепторов к антидиуретическому гормону. Таким образом происходит задержка натрия и воды, увеличение объема циркулирующей крови, общего периферического сопротивления, активация симпатической нервной системы и, как следствие, развитие артериальной гипертензии.

При гиперурикемии и подагре экскреция альбуминов с мочой, которая характерна для артериальной гипертензии, является предвестником нефросклероза. Таким образом, гиперурикемия обуславливает прогрессирование артериальной гипертензии, которая, в свою очередь, углубляет нарушения почечной гемодинамики.

Большое значение в патогенезе артериальной гипертензии при подагре имеет активация ренин-ангиотензиновой системы. При подагре гиперуремия отмечается чаще при развитии неконтролируемой артериальной гипертензии, в других случаях ренин либо нормальный, либо сниженный, что гипотетически объясняется уратным повреждением юкстагломерулярного аппарата почки.

В специальном информационном бюллетене Европейского общества по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension) в 2018 г. приведены обновленные данные по контролю артериальной гипертензии и особой роли уровня мочевой кислоты в развитии и прогнозе артериальной гипертензии, хронической болезни почек, сердечно-сосудистых событий, указана необходимость, с учетом этого, дальнейших исследований для модификации лечения.

Сегодня доказано, что существует ассоциация между уровнем мочевой кислоты и сердечно-сосудистыми заболеваниями, смертностью, метаболическим синдромом, субклиническим атеросклерозом, инсультом, заболеваниями почек и эндотелиальной дисфункцией.

Все эти данные свидетельствуют о том, что высокие уровни мочевой кислоты могут влиять на патогенез сердечно-сосудистых, почечных и метаболических заболеваний. Тем не менее у взрослых до сих пор нет убедительных доказательств того, что снижение уровней мочевой кислоты улучшает контроль артериального давления или предотвращает артериальную гипертензию. Таким образом, потенциальное положительное влияние стратегий снижения уровня мочевой кислоты на течение артериальной гипертензии еще предстоит изучать и анализировать.

♦ **НУЖНО ЛИ ОПРЕДЕЛЯТЬ УРОВЕНЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ?**

Известный клиницист Е.М. Тареев еще в 1948 г. писал: *«Представление о гипертонике наиболее часто ассоциируется с ожирелым гиперстеником, с возможным нарушением белкового обмена, с засорением крови продуктами неполного метаболизма — холестерином, мочевой кислотой...».*

Такой портрет пациента с артериальной гипертензией не только сохраняет свою актуальность в XXI в., но и позволяет с точки зрения современных диагностических позиций и возможностей расширить представления о проблеме и обеспечить контроль течения болезни.

В 2003 г. экспертами Европейского общества по артериальной гипертензии определение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови было включено в перечень обязательных исследований у больных артериальной гипертензией. Это положение было подтверждено в версиях 2007, 2013, 2018 г. Показатель уровня мочевой кислоты повышается при стратификации пациентов по риску сердечно-сосудистых заболеваний, его повышение >300 мкмоль/л рассматривается как признак поражения почек.

♦ **КАК СВЯЗАНЫ ГИПЕРУРИКЕМИЯ, АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА?**

Глюкоза и инсулин являются важнейшими факторами в гомеостазе мочевой кислоты. Дисбаланс этих показателей углеводного обмена приводит к гиперурикемии и гиперурикозурии. Нарушения углеводного обмена, а именно снижение толерантности к глюкозе, определяются при подагре с различной частотой — от 7 до 74% случа-

ев. Связь инсулинорезистентности и гиперурикемии состоит в снижении клиренса мочевой кислоты в проксимальных канальцах почек под воздействием гиперинсулинемии.

Гиперинсулинемия способна также повышать активность симпатической нервной системы, что служит причиной повышения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Хроническая гиперинсулинемия или инсулинорезистентность отмечают у пациентов с подагрой в почти 95% случаев и более 75%, соответственно, обуславливают развитие артериальной гипертензии.

Вследствие прямого воздействия инсулина на почки происходит также задержка натрия и воды. Кроме того, стимулируется пролиферация гладких мышечных клеток сосудистой стенки, что приводит к ремоделированию артериол, повышению сосудистого сопротивления и дополнительной активации симпатической нервной системы. Недавно подтвердилась и мысль о том, что гиперурикемия может быть показателем инсулинорезистентности именно у пациентов с артериальной гипертензией, подтверждая тесную взаимосвязь этих компонентов метаболического синдрома с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости.

✦ **КАК СВЯЗАНЫ ГИПЕРУРИКЕМИЯ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ?**

Большое эпидемиологическое исследование, проведенное при участии взрослых мужчин в Японии, продемонстрировало, что повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови является фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа, однако существуют противоречивые представления об ассоциациях между этими двумя патологическими состояниями.

В связи с этим представляют интерес результаты исследования ученых из Эфиопии, опубликованные в журнале «BMC Endocrine Disorders» в 2017 г. Было проведено одноцентровое поперечное исследование, основная цель которого заключалась в определении распространенности гиперурикемии и метаболического синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и изучении ассоциаций между этими состояниями. В исследовании приняли участие 319 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа ($n=211$, 67% — мужчины, средний возраст — $49,8 \pm 9,8$ года). Исследователи проанализировали распространенность гиперурикемии и метаболического синдрома у лиц с сахарным диабетом 2-го типа и выявили, что у 33,8% участников отмечены повышенные уровни мочевой кислоты в сыворотке крови, а распространенность метаболического синдрома у субъектов исследования составила 70,1%.

Повышенная концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови оказалась более распространенной среди испытуемых мужской когорты по сравнению с женщинами (22,3% против 11,5% соответственно), эта патология также была чаще распространена среди лиц в возрасте старше 45 лет, чем у более молодых участников исследования (24,2% против 9,6% соответственно). Распространенность гиперурикемии оказалась выше среди лиц, не имеющих родственников с сахарным диабетом, по сравнению с участниками с положительным семейным анамнезом в отношении данного заболевания (25,2% против 8,6% соответственно).

Анализ результатов показал положительную корреляцию между повышенными уровнями мочевой кислоты в сыворотке крови испытуемых и всеми компонентами метаболического синдрома за исключением холестерина липопротеинов высокой плотности. Согласно этому статистическому анализу, пациенты с сахарным диабетом 2-го типа в возрасте 45 и более лет примерно в 1,9 раза более подвержены риску развития гиперурикемии по сравнению с лицами в возрасте моложе 45 лет. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом в 2,6 раза более вы-

сокий риск развития гиперурикемии по сравнению с лицами без метаболического синдрома.

Выяснено, что лица, употреблявшие алкоголь в течение периода наблюдения, оказались в 1,6 раза более подверженными риску развития гиперурикемии по сравнению с непьющими участниками, аналогично курильщики — в 1,1 раза, а лица, не занимающиеся регулярно физическими упражнениями — в 1,5 раза соответственно.

В заключение исследователи пришли к выводу, что среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа широко распространены гиперурикемия и метаболический синдром. Как метаболический синдром, так и возраст старше 45 лет идентифицированы как независимые предикторные переменные высокой распространенности гиперурикемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. При этом гипертриглицеридемия, гипергликемия и сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности продемонстрировали положительную корреляцию с высокой распространенностью гиперурикемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Исходя из этого, акцентировано, что регулярное медицинское информирование о важности ранней модификации образа жизни, своевременная диагностика и лечение пациентов с гиперурикемией и метаболическим синдромом необходимы для снижения распространенности этих нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

♦ **ВЛИЯЕТ ЛИ ГИПЕРУРИКЕМИЯ НА РАЗВИТИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА?**

Сегодня известно, что нарушения липидного обмена (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия) выявляют почти у 75% больных подагрой. При первичном нарушении липидного обмена гиперурикемию устанавливают в 40–70% случаев и, наоборот, гипертриглицеридемию выявляют у 84% пациентов с гиперурикемией. Причем было показано, что высокий уровень триглицеридов отмечается при подагре у пациентов с ожирением и интенсивно употребляющих алкоголь, но не у больных с нормальными показателями массы тела.

При подагре без поражения почек гиперлипидемию IIb и IV, реже IIa типов по Фредриксону отмечают у 40–100% больных.

В настоящее время считается, что по крайней мере 2 фактора привносят значительный вклад в ассоциацию гипер-, дислипидемии и гиперурикемии: факторы окружающей среды (питание, ожирение) и генетический фактор. Среди генетических факторов 2 гена аполипопротеина наиболее часто отмечают у больных первичной подагрой и гипертриглицеридемией (апопротеин CIII ген S2 аллель и аполипопротеин E фенотип apo e4 аллель).

Во-первых, гиперурикемия усиливает окисление липопротеидов низкой плотности и обуславливает перекисное окисление липидов. Повышение содержания мочевой кислоты сопровождается повышением содержания свободных радикалов. Оксидантный стресс и окисление липидов в стенке артерий играют определенную роль в формировании атеросклеротических бляшек. В условиях гиперурикемии усиливается продукция цитокинов, прежде всего фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкинов-1, -6, -8, и не только при тканевом подагрическом воспалении, но и при бессимптомном процессе (рис. 6). Фактор некроза опухоли-альфа является маркером неспецифического воспаления и физиологическим активатором апоптоза. Оксид азота и другие активные формы кислорода, которые накапливаются при гиперурикемии, также являются продуктами апоптоза гладких мышечных клеток и других составляющих атеросклеротической бляшки.

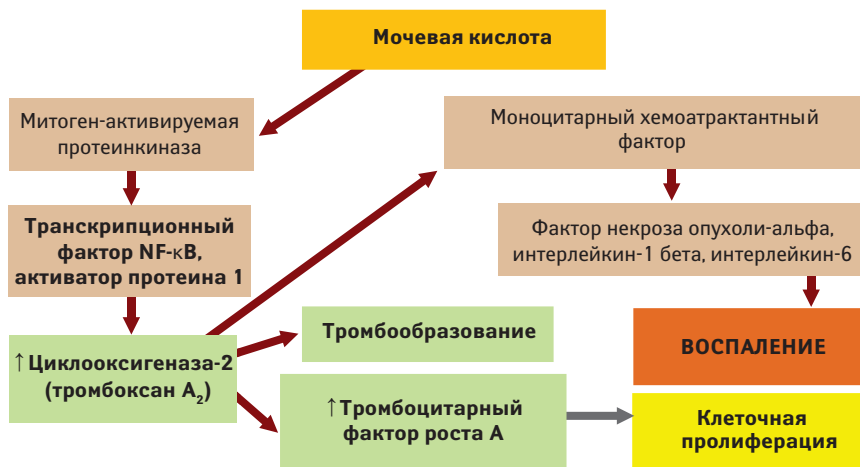


Рис. 6. Гиперурикемия в патогенезе атеросклероза
(по В.З. Нетяженко, 2008)

Во-вторых, мочевая кислота принимает участие в процессах адгезии и агрегации тромбоцитов, тем самым повышая риск коронарного тромбоза при ишемической болезни сердца.

В-третьих, показано, что в клетках эндотелия содержится ксантиноксид, который является генератором свободных радикалов. Содержание мочевой кислоты и ксантинооксида в сосудах с атеросклеротическими поражениями значительно выше, чем непораженных. То есть, возможно, гиперурикемия является одним из факторов прогрессирования атеросклероза с использованием механизмов влияния ксантинооксида.

Гипотетически прогрессирующее течение атеросклероза при подагре объясняют эндотелиальной дисфункцией, вызванной или опосредованной гиперурикемией при участии гомоцистеина. К гипергомоцистеинемии при подагре может приводить как гипертензия, так и повышение уровня креатинина, что может обуславливать высокий уровень сердечно-сосудистой патологии и смертности от этих причин, особенно в случаях с хронической почечной недостаточностью.

♦ ВЛИЯЕТ ЛИ ПОДАГРА НА «СЦЕНАРИЙ» ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ?

Среди причин смерти больных подагрой более половины составляют сердечно-сосудистые заболевания, в то время как почечные причины — лишь $\frac{1}{4}$. Мочевая кислота — ключевой компонент **кардиоренеметаболического континуума**. В основу концепции этого континуума положено представление о единстве патогенеза, наличии общих факторов риска развития и прогрессирования, а также существенного значения функции почек (от субклинических проявлений до терминальной почечной недостаточности) для течения сердечно-сосудистых заболеваний и причин смертности.

Считается, что поражение сердечно-сосудистой системы развивается приблизительно у 50% больных с хроническим течением подагры в первые 6–10 лет от дебюта заболевания. Распространенность артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета при подагре, а также риск сердечно-сосудистых событий при соединении этих состояний выше того, что отмечается в популяции. Повышение уровня мочевой кислоты в крови на 1 мг/дл повышает риск сердечно-сосудистых событий на 10%. Именно на фоне этих данных гиперурикемия рассматривается сегодня

как маркер сердечно-сосудистого риска, а в сценарии **сердечно-сосудистого континуума** на этапе развития сердечной недостаточности — и как фактор неблагоприятного прогноза.

♦ КАКАЯ СВЯЗЬ МЕЖДУ ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ?

Оказалось, что у больных, госпитализируемых по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности, частота развития гиперурикемии возрастает и является в 60% случаев. Гиперурикемия при хронической сердечной недостаточности служит маркером нарушенного оксидативного метаболизма, характеризующегося повышением уровня свободных радикалов, которые повреждают кардиомиоциты и эндотелий сосудов с развитием нарушения сократительной способности миокарда и вазоконстрикции. Нейрогуморальный профиль хронической сердечной недостаточности вносит существенный вклад в метаболизм мочевой кислоты: ангиотензин II повышает реабсорбцию мочевой кислоты в канальцах нефрона и уменьшает ее экскрецию почками; норадреналин уменьшает урикозурию, возможно, за счет гемодинамических изменений в почках при хронической сердечной недостаточности (рис. 7).

В возникновении гиперурикемии при хронической сердечной недостаточности большое значение отводится и собственно нарушенной функции почек. Гипонатриевая диета, лечение диуретиками (особенно тиазидными) могут увеличивать реабсорбцию мочевой кислоты в проксимальных канальцах нефрона почки и у больных с хронической сердечной недостаточностью без сопутствующей дисфункции почек. Снижение скорости клубочковой фильтрации как результат систолической дисфункции миокарда также приводит к уменьшению экскреции мочевой кислоты и, несомненно, играет ведущую роль в развитии гиперурикемии при прогрессировании хронической сердечной недостаточности.

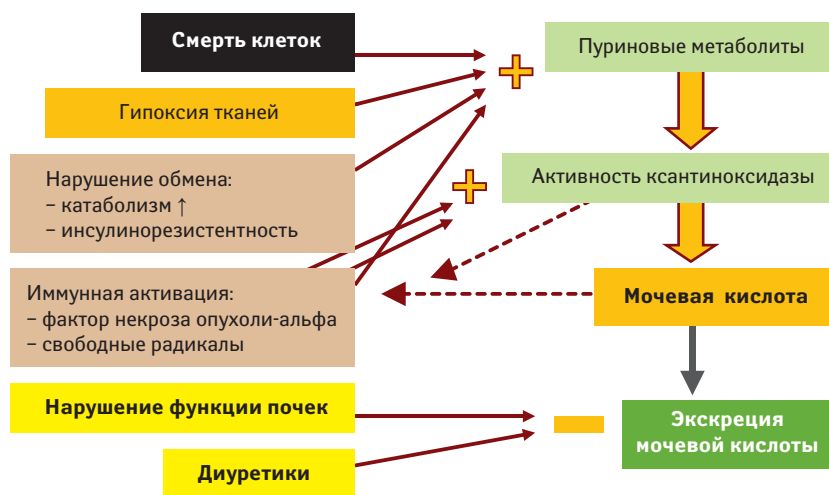


Рис. 7. Вклад гиперпродукции и гипосекреции мочевой кислоты в развитие гиперурикемии при хронической сердечной недостаточности (адаптировано по M.G. Netea et al., 1997)

Имеются данные о том, что больных с повышенным уровнем мочевой кислоты чаще госпитализируют по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточ-

ности (>435 мкмоль/л — на ранних стадиях заболевания и >500 мкмоль/л при средне-тяжелом и тяжелом течении). Это характеризует гиперурикемию как маркер неблагоприятного прогноза у этой когорты больных.

Существует, однако, мнение, что мочевая кислота выступает в роли не активного участника, а «свидетеля» патофизиологических процессов, происходящих при хронической сердечной недостаточности. Но факт гиперурикемии при хронической сердечной недостаточности установлен, поэтому необходим и ее контроль в динамике течения патологического процесса.

✦ СУЩЕСТВУЕТ ЛИ СВЯЗЬ ПОДАГРЫ И МЕНТАЛЬНОГО ЗДОРОВЬЯ ПАЦИЕНТОВ?

До настоящего времени у ученых не было единого мнения относительно роли подагры в развитии деменции у лиц пожилого возраста: некоторые исследования указывали на существование связи между подагрой и деменцией, в то время как авторы других исследований утверждали, что наличие подагры приводит к снижению вероятности развития тяжелого нейродегенеративного заболевания. Теперь практически все точки над «i» расставлены благодаря исследованию, которое провели ученые из университета американского штата Алабама в г. Бирмингем (University of Alabama at Birmingham). Результаты этого исследования были представлены участникам Европейского конгресса ревматологов в Амстердаме Европейской лиги против ревматизма 2018 г.

Ученые провели анализ данных о состоянии здоровья 1,23 млн клиентов одной из американских страховых компаний. Результаты этого масштабного исследования убедительно свидетельствуют о заметном повышении вероятности развития деменции у пациентов в возрасте 65 лет и старше с подагрой. Оказалось, что подагра была независимо связана с повышением риска развития деменции на 17% (ОР=1,17; 95% ДИ 1,13–1,21).

✦ КАКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК РАЗВИВАЮТСЯ ВСЛЕДСТВИЕ ГИПЕРУРИКЕМИИ?

- **Уратная нефропатия.** Отложение кристаллов урата натрия в интерстициальной ткани почек приводит к нестойкой, умеренной альбуминурии, но редко является причиной значительного снижения функции почек. Иногда на фоне уратной нефропатии может развиваться артериальная гипертензия.
- **Мочекислая нефропатия.** Значительная преципитация кристаллов мочевой кислоты в собирательных трубочках почек и мочеточниках приводит к развитию острой почечной недостаточности. Это происходит при резком значительном увеличении содержания мочевой кислоты, например, при синдроме распада опухоли.
- **Мочекаменная болезнь** с образованием уратных камней (рис. 8). Частота образования камней уратов зависит от уровня гиперурикемии, гиперурикозурии и кислотности мочи. Камни уратов (иногда кораллоподобные) — рентггенегативные, лучше визуализируются при эхографии. У больных подагрой обычно выявляют камни, содержащие кальций, особенно при значительной урикозурии. Кристаллы мочевой кислоты служат основой для формирования кальциевых камней.
- **Семейная уратная нефропатия.**
- **Отравление свинцом.**
- **Поликистозное поражение почек** (более чем у 30% больных выявляют подагру).

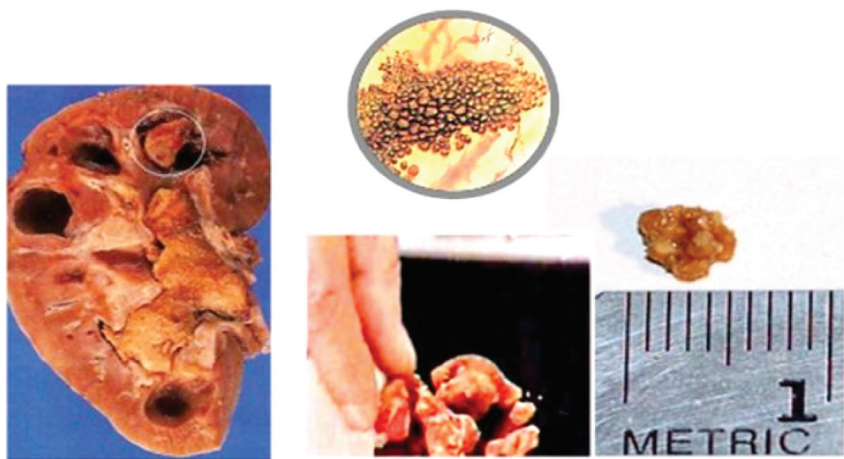


Рис. 8. Подагрический уролитиаз: уратные камни (в том числе коралло-видные)

◆ КОГДА ВЫЯВЛЯЮТ ГИПЕРУРИКОЗУРИЮ И ЧТО ЭТО ОЗНАЧАЕТ?

Гиперурикозурия — специфичный признак при подагре в ряде случаев: у больных молодого возраста, при неконтролируемом сахарном диабете 2-го типа (высокая гипергликемия), синдроме Леша — Нихена, а также при лечении урикозуриками (бензбромароном). Среди других причин гиперурикозурии чаще всего отмечаются миелопролиферативные болезни и химиотерапия, приводящая в ряде случаев к острому кризу при отсутствии надлежащей профилактики.

Почками экскретируется до 70% мочевой кислоты, кишечником — 15–20%, кожа, волосы и ногти берут на себя остаточное количество. При этом мочевая кислота полностью фильтруется клубочками, но 99% реабсорбируется в проксимальных канальцах. Очень большой объем реабсорбции мочевой кислоты генетически детерминирован.

Гиперурикозурия является отражением повышенной продукции мочевой кислоты в организме и отмечается даже чаще, чем гиперурикемия. Повышение экскреции мочевой кислоты с мочой носит компенсаторный характер, но может обуславливать патологические изменения в почках. Именно повышение клиренса мочевой кислоты и высокая гиперурикозурия могут быть причиной образования уратных камней в почках почти у 50% пациентов.

Однако классический фактор уратного нефролитиаза — гиперурикозурия не подходит для объяснения нефролитиаза при подагре. При гипоурикемической гиперурикозурии (дефект транспортера $URAT_1$) подагра не возникает, поскольку для развития подагры нужна гиперурикемия, то есть супернасыщение крови, а не мочи.

Среди других факторов риска также обсуждаются генетические детерминанты нефролитиаза: *ZNF365* на хромосоме *10q21-q22* и ген *SLC2A9*, кодирующий $URAT_1$.

Кроме того, ряд ассоциированных с подагрой состояний связывают с развитием нефролитиаза: ожирение (рН мочи обратно коррелирует с массой тела; независимый фактор нефролитиаза), инсулинорезистентность (снижение аммиогенеза и экскреции аммония, что приводит к снижению рН); сахарный диа-

бет 2-го типа (независимый фактор нефролитиаза); высокопуриновый стереотип питания (транзиторное повышение экскреции мочевой кислоты). Отметим, что при подагре частота указанных сопутствующих болезней стабильно высокая во всех популяциях.

♦ **КАКИЕ ЕЩЕ ОРГАНЫ И СИСТЕМЫ ПОРАЖАЮТСЯ ПРИ ПОДАГРЕ?**

- **Подагрическая почка** — наиболее частый и значимый вариант подагрической висцеропатии. Однако, кроме этого, в период острых приступов подагрического артрита иногда отмечают ряд других состояний.
- **Подагрическая гастропатия.**
- **Гепатопатия и поражение желчевыводящих путей** обусловлены образованием подагрических узлов в печени, выявляются чаще, чем случаи в популяции в целом. По данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии, у $1/3$ больных выявляют очаговые поражения печени в виде кист и округлых образований, как правило, при наличии видимых тофусов. Аналогичным может быть поражение селезенки.
- **Поражение глаз.** Протекает по типу ирита, иридоциклита, конъюнктивита.
- **Приступы мигрени.**
- **Аллергические проявления.** В форме экземы или бронхоспастического синдрома.
- **Подагрические флебиты.**
- **Поражение сердца и сосудов.** Описаны случаи тяжелого поражения клапанного аппарата сердца вследствие отложения уратов на створках клапанов. Еще в 1954 г. М. Prinzmetal приводил сведения о нормализации сердечного ритма и купировании явлений перикардита на фоне лечения больных подагрой препаратами, нормализующими уровень мочевой кислоты. Доказана склонность к артериальной гипертензии, коронарной недостаточности, тромбозам, атеросклерозу. Метаболическая форма подагры может быть причиной нарушения микроциркуляции с расширением венул, поражением артериол и капилляров.
- **Поражение легких** характеризуются плевродиафрагмальными спайками, утолщением междолевой плевры, петрификатами.
- **Поражение позвоночника** сопровождается образованием тофусов преимущественно в грудном отделе или проявлениями воспалительно-дегенеративных изменений в суставах, дисцитом, воспалением межпозвоночных связок с клинической симптоматикой корешкового синдрома.
- **Поражение спинного мозга.** На аутопсии нередко выявляют отложение масс кристаллов мочевой кислоты в области спинного мозга.
- **Поражение нервной системы.** На фоне классической подагрической атаки с помощью рентгенологических и скинтиграфических методов диагностики установлен случай дистрофии симпатической нервной системы, описывается атипичное внекостное расположение тофусов, выявленное у больных в начале заболевания. Могут развиваться острые формы люмбаго и радикулиты за счет отложения уратов в зоне межпозвоночных суставов, что ведет к локальному воспалению и раздражению нервных корешков.
- **Нередко возникают миозиты, тендиниты, тендовагиниты.**
- **Возможны специфические ангины, бронхиты, хронические колиты, ириты, иридоциклиты.**

Часто те или иные висцеральные проявления подагры выявляют еще до развития типичного подагрического артрита.

♦ ПРИ КАКИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ ЕЩЕ МОЖЕТ ПРОЯВЛЯТЬСЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ?

Гиперурикемия может быть следствием таких заболеваний и состояний, как:

- ✓ употребление лекарств (терапевтически-индуцированная подагра);
- ✓ почечная недостаточность;
- ✓ гипотиреоз;
- ✓ миело- и лимфопролиферативные заболевания, гемолитическая анемия, истинная полицитемия;
- ✓ гиперпаратиреоз, диабетический кетоацидоз, несахарный диабет, синдром Шварца — Бартера или почечный литиаз;
- ✓ поликистоз почек, отравление свинцом;
- ✓ саркоидоз, псориаз;
- ✓ обезвоживание.

♦ КАКИЕ ЛЕКАРСТВА ВЛИЮТ НА ВЫДЕЛЕНИЕ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ ПОЧКАМИ И МОГУТ ПРИВОДИТЬ К РАЗВИТИЮ ВТОРИЧНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ ИЛИ ОБОСТРЕНИЮ ПОДАГРЫ?

Сегодня список лекарственных препаратов, влияющих на обмен мочевой кислоты, расширился (табл. 7).

Лекарственные средства, которые вызывают гиперурикемию, объединены в мнемоническое выражение — **CANTLEAP** (англ. «не могу преодолеть»):

C — циклоспорин А;

A — алкоголь;

N — никотиновая кислота;

T — тиазиды;

L — лазикс (фуросемид и другие петлевые диуретики);

E — этамбутол;

A — ацетилсалициловая кислота (низкие дозы);

P — пиразинамид.

Таблица 7

Лекарственные средства, повышающие содержание мочевой кислоты в сыворотке крови (по Moriwaki Y., 2014)

Диуретики (петлевые и тиазидные)	Филграстим
Блокаторы β-адренорецепторов	Рибавирин, интерферон
Ацетилсалициловая кислота в низких дозах	Ритонавир
Пиразинамид, этамбутол	Дарунавир
Никотиновая кислота, ниацин	Диданозин
Молочная кислота	Ритуксимаб
Циклоспорин	Базиликсимаб
Такролимус	Терипаратид
Фруктоза, ксилитол, теофиллин	Силденафил
Леводopa	Диазоксид
Цитотоксические агенты	

Иммуносупрессор циклоспорин А может обуславливать гиперурикемию, снижая экскрецию уратов почками и таким образом вызывая их дисфункцию. Через несколько лет иммуносупрессивной терапии тяжелая подагра развивается у 10% пациентов. Кроме того, салицилаты (ацетилсалициловая кислота в низких дозах) вызывают нарушение выделения уратов почками.

Противотуберкулезные лекарственные средства (пиразинамид и этамбутол) способны вызывать гиперурикемию и обострение подагры, боль в суставах (как на фоне

гиперурикемии, так и без нее). Аналогичным эффектом обладает и диданозин, применяемый при вирусе иммунодефицита человека. Для этих препаратов гиперурикемия является ожидаемым побочным эффектом, вызванным конкуренцией с уратами за пути элиминации.

Гиперурикемия по невыясненным причинам может возникать при применении леводопы, теофиллина. Никотиновая кислота и рибоксин метаболизируются до нуклеотидов и далее — до мочевой кислоты. Поэтому с осторожностью при гиперурикемии и подагре назначают комплексный церебропротекторный препарат, содержащий инозин, мононуклеотид рибофлавина, никотинамид, янтарную кислоту. Сходным метаболизмом обладает противовирусное средство инозин пранобекс.

Рутин при длительном применении может обуславливать образование уратов в почках. Поэтому применение таких препаратов, как у пациентов с нарушениями пуринового обмена, требует осторожности. Нарушение пуринового обмена вызывают также силденафил, статины (кроме аторвастатина) и даже ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

♦ КАКОЙ АЛКОГОЛЬНЫЙ НАПИТОК САМЫЙ ОПАСНЫЙ?

Что касается подагры, то с давних времен считается, что «ее отец — вино, а мать — пища...». Но наиболее опасным в отношении гиперурикемии считают пиво. В пиве содержится достаточно большое количество гуанозина (пуринового основания), который полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте и способен в большей мере, чем сухие вина и ликеры, повышать уровень мочевой кислоты в крови. Считают, что протекторные факторы в винах способны ослаблять влияние этилового спирта на риск развития подагры.

♦ ЕСТЬ ЛИ ОБЪЯСНЕНИЯ РАЗВИТИЮ ГИПЕРУРИКЕМИИ И ДАЖЕ ПОДАГРЫ ПРИ ЧРЕЗМЕРНОМ УПОТРЕБЛЕНИИ АЛКОГОЛЯ?

Чрезмерное употребление алкоголя приводит к повышению содержания молочной кислоты, которая уменьшает выделение уратов почками (рис. 9). Алкоголь увеличивает и образование уратов, повышая распад аденозинтрифосфата.



Рис. 9. Механизмы развития гиперурикемии при алкоголизме (по В.Г. Барсковой и В.А. Насоновой, 2005)

Установлено, что ежедневное употребление 10,0–14,9 г этилового спирта (абсолютная масса) сопровождается повышением риска развития подагры на 32%; при его употреблении в количестве 15,0–29,9 г; 30,0–49,9 г; 50,0 и больше — на 40, 96 и 153% соответственно. Более того, в пиве содержится достаточно большое количество гуанозина — пуринового основания.

✦ КАКОВЫ КЛИНИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ?

Основным осложнением гиперурикемии является острая почечная недостаточность как результат острого мочекишлого кризиса на фоне утилизации большого количества аденозинтрифосфата и образования гипоксантина, а потом и мочевой кислоты. Первые признаки обычно появляются через 6–12 ч после физической нагрузки: сильная боль в пояснице или животе, тошнота.

✦ ПОЧЕМУ ПОДАГРА ЧАСТО РАЗВИВАЕТСЯ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ?

Основным фактором риска у таких больных является прием циклоспорина, который уменьшает выделение уратов с мочой.

✦ ЧТО ОЗНАЧАЕТ ГИПОУРИКЕМИЯ?

Гипоурикемия — это снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови до 2 мг% за счет как снижения продукции, так и повышения экскреции мочевой кислоты.

Причины снижения продукции мочевой кислоты

1. Наследственная ксантинурия — дефицит фермента ксантиноксидазы, аутомно-рецессивное нарушение с триадой гипоурикемия — мочекаменная болезнь — отложение кристаллов мочевой кислоты в мышцах скелета с развитием миопатии.
2. Дефицит фосфорилазы с задержкой развития, нарушением клеточного иммунитета и лимфопенией, уменьшением содержания Т-лимфоцитов и развитием рецидивных инфекций.
3. Тяжелая печеночно-клеточная недостаточность — потеря функции печеночной ксантиноксидазы.
4. Бесконтрольная терапия аллопуринолом со снижением мочевой кислоты ниже 2,5 мг%.

Причины повышения экскреции мочевой кислоты с мочой

1. Семейная почечная гипоурикемия — аутомно-наследственный синдром, который характеризуется нефролитиазом на фоне нарушения канальцевого транспорта урата.
2. Синдром Фанкони — гиперурикозурия, глюкозурия, аминокацидурия, фосфатурия, бикарбонатурия.
3. Новообразования, включая болезнь Ходжкина.
4. Синдром приобретенного иммунодефицита (гипоурикемия — плохой прогностический фактор).
5. Увеличение объема внеклеточной жидкости.
6. Лекарства. Особое значение имеет прием триметоприма/сульфаметоксазола, например, при лечении пневмоцистной пневмонии у больных синдромом приобретенного иммунодефицита, а также высоких доз ацетилсалициловой кислоты, антагонистов рецепторов ангиотензина II.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПОДАГРЫ

✦ КАКОЙ КЛАССИФИКАЦИЕЙ ПОДАГРЫ СЛЕДУЕТ ПОЛЬЗОВАТЬСЯ?

По происхождению:

- первичная;
- вторичная;
- медикаментозная.

По патогенезу:

- метаболическая (повышенный синтез эндогенных пуринов при нормальной экскреции мочевой кислоты);
- почечная (нарушенная экскреция мочевой кислоты при нормальном ее уровне);
- смешанная.

По клинико-анатомической характеристике:

- острый подагрический приступ;
- развернутая клиническая картина;
- подагрический статус.

По течению:

- легкое;
- средней тяжести;
- тяжелое.

✦ КАКОВ ШИФР ПОДАГРЫ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ X ПЕРЕСМОТРА?

М — 10.0 Первичная подагра, подагрический бурсит, подагрические узелки (тофусы), подагрическое поражение сердца.

М — 10.1 Свинцовая подагра.

М — 10.2 Медикаментозная подагра.

М — 10.3 Подагра, обусловленная нарушением почечной функции.

М — 10.4 Другая вторичная подагра.

М — 10.9 Подагра неуточненной этиологии.

✦ КАКАЯ ЕЩЕ ДЕТАЛИЗАЦИЯ НЕОБХОДИМА ПРИ ФОРМУЛИРОВАНИИ ДИАГНОЗА?

Функциональная недостаточность опорно-двигательного аппарата:

- I — трудоспособность сохранена;
- II — трудоспособность нарушена, способность к самообслуживанию сохранена;
- III — способность к самообслуживанию нарушена.

При поражении почек необходимо указать их функциональное состояние и степень хронической почечной недостаточности при развитии хронической болезни почек.

✦ КАКОВО КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА?

Для подагрического артрита характерно стадийное течение патологического процесса:

- I стадия. Бессимптомная гиперурикемия.
- II стадия. Острый подагрический артрит.
- III стадия. Период между приступами.
- IV стадия. Хроническая тофусная подагра. Кристаллы моноурата натрия откладываются подкожно, в синовиальные ткани или в субхондральной зоне костей.

I стадия. Бессимптомная, асимптоматическая гиперурикемия (продромальный период: диспептические явления, подавленное настроение, полиурия). Может быть психозомоциональное возбуждение. Образно об этом писал Т. Sydenham: «яркое солнце перед бурей».

Характерно:

1) *повышение содержания мочевой кислоты* в крови при отсутствии клинических признаков отложения кристаллов (то есть без артрита, тофусов, нефропатии или уратных камней). Гиперурикемия повышает риск развития подагры и нефролитиаза, однако во многих случаях подобных поражений нет.

2. *Гиперурикозурия*. Значительно повышает риск формирования уратных камней у лиц с экскрецией мочевой кислоты более 1000 мг/сут. У таких больных возможна острая обструкция мочевых путей — одна из форм острой почечной недостаточности, часто сопровождающая противоопухолевую химиотерапию. Другие лекарственные препараты, способствующие гиперурикозурии, представлены в табл. 7.

Высокая нагрузка пуриновыми основаниями приводит к внезапному повышению содержания мочевой кислоты в крови с последующим выпадением кристаллов в мочевых путях.

II стадия. Острый подагрический артрит. Поражение суставов является основным клиническим признаком подагры. Оно может проявляться острым подагрическим артритом, интермиттирующим артритом или хроническим артритом с отложением периартикулярных тофусов. Чаще эта первая манифестная форма подагры. Приступ развивается у большинства больных (80–90%) среднего или старческого возраста с предшествующей асимптоматической гиперурикемией в течение 20–30 лет.

Самостоятельное затихание воспалительного процесса в суставе при подагре определяется способностью фагоцитов переваривать кристаллы и выделять ряд противовоспалительных факторов, в частности трансформирующий фактор роста бета.

III стадия. Межприступный период. Выделение межприступного периода имеет принципиальное практическое значение, поскольку систематическое лечение в этот период позволяет не только предотвратить дальнейшее прогрессирование болезни, но и будет способствовать обратному развитию уже образовавшихся тофусов. Наступает после окончания первого приступа и может прерваться следующей острой атакой. Но и в межприступный период подагра продолжает прогрессировать. Лишь примерно у 7% больных после первого эпизода подагры повторных атак не отмечают.

Некоторые больные подагрой испытывают приступ лишь однажды в жизни, другие — многократно. Хотя между первым и вторым приступом иногда проходит 40 лет и более, у 75% больных второй приступ наблюдается в течение 2 лет после первого. В межприступный период боль в суставах не отмечается. Однако у 62% повторные приступы возникают в течение первого года болезни.

В типичных случаях в межприступный период пациенты не предъявляют жалоб, но если больной не получает лечения, то каждая последующая атака протекает тяжелее и межприступный период сокращается.

IV стадия (финальная). Хроническая тофусная подагра. При хронической подагре симптомы в пораженных суставах полностью не устраняются. Для этой формы заболевания характерно появление тофусов, хроническое течение артрита. Хронический подагрический артрит развивается в тех суставах, в которых ранее отмечалось несколько острых подагрических приступов, проходивших без остаточных явлений. Такое течение заболевания наблюдается как результат недостаточного лечения острых приступов или, что особенно важно, тактики лечения в межприступный период.

◆ КАКИЕ ИМЕННО СУСТАВЫ ПОРАЖАЮТСЯ ПРИ ПОДАГРЕ?

Частота поражения различных суставов при подагре на ранних стадиях развития заболевания представлена в табл. 8.

- Первый плюснефаланговый сустав поражается чаще остальных — в 90% случаев, за ним последовательно по частоте поражения следуют: суставы плюсны, голенные, коленные, запястные, пальцев кисти, локтевые (рис. 10).
- Тазобедренные суставы почти никогда не поражаются.

Таблица 8

Частота поражения различных суставов при подагре на ранних стадиях

Сустав/анатомическая область	Частота поражения, %
Плюснефаланговый сустав	56
Фаланги пальцев	18
Лучезапястные суставы	11
Локтевой сустав	4
Позвоночник, тазобедренный и коленный суставы	Менее 3
Голеностопный сустав и ахиллово сухожилие	5
Поражение 2–5 суставов одновременно	17–34 (чаще у женщин)

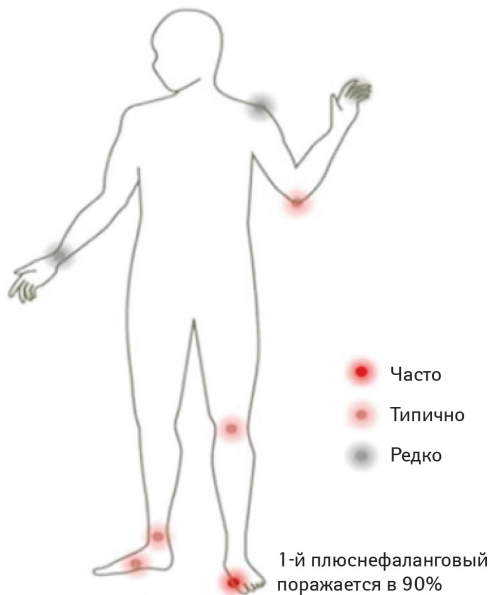


Рис. 10. Локализация суставных атак при подагре

◆ ЧТО ОЗНАЧАЕТ УРАТНЫЙ КРИЗИС?

Уратным кризисом называют эпизод кристаллизации мочевой кислоты, связанный с достижением в организме чрезмерно высокого уровня уратов. При уратном кри-

зисе развивается воспаление суставов (классическая суставная подагра) и/или уратная нефропатия. Развитие уратного кризиса обуславливает не только уровень мочевой кислоты, с резким повышением ее концентрации в биологических жидкостях организма, но и другие факторы, одни из которых удерживают ураты в растворах, а другие — «запускают» кристаллизацию.

Так, как правило, снижение температуры тканей при переохлаждении нижних конечностей провоцирует острый подагрический суставный приступ, чаще с поражением первого плюснефалангового сустава. Иногда возможно тяжелое течение с развитием острого полиартрита, формированием тофусов в зоне воспаления, которые раскрываются с выделением мелоподобного детрита соли. Такой вариант суставного подагрического кризиса имеет название «псевдофлегмонозная подагра». В этих случаях опасность представляют попытки радикальных хирургических вмешательств на фоне подозрений на септический процесс.

Преимущественно мясная диета, которая приводит к повышению уровня мочевой кислоты во всех средах организма, в том числе и в моче, способствует еще большему их закислению и созданию условий для внутриканальцевой кристаллизации уратов с вероятным развитием острой мочекислой нефропатии.

✦ ЧТО ТАКОЕ ОСТРЫЙ ПОДАГРИЧЕСКИЙ ПРИСТУП?

В дебюте подагры в 85% клинических случаев наблюдаются приступы острого подагрического моноартрита. Обычно эти приступы начинаются внезапно, ночью или рано утром, с быстрым нарастанием классической симптоматики воспаления: отека, гиперемии, боли, повышения температуры над пораженным суставом и невозможности активных движений (рис. 11). Не исключен субфебрилитет. Иногда в зоне поражения развивается целлюлит, называется он подагрическим. Возможен острый приступ подагры с внесуставной локализацией, а именно: поражением ахиллового сухожилия или бурситами (локтевого отростка, препателлярной сумки).



Рис. 11. Острый подагрический артрит различной локализации

В начале болезни длительность течения приступов составляет от 3 до 10 дней. Завершение приступа может сопровождаться шелушением кожи над зоной поражения. В дальнейшем приступы становятся более частыми и протяженными во времени, поражают другие суставы с клинической картиной полиартрита.

♦ КАКИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЛЕЖАТ В ОСНОВЕ ПРИСТУПА ОСТРОГО ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА?

Развитие подагрического воспаления обусловлено сложным влиянием различных типов клеток на депозицию кристаллов моноурата натрия в суставах, что обуславливает нарушение баланса между синтезом провоспалительных и противовоспалительных маркеров.

Приступ острого подагрического артрита связан с накоплением в суставе преципитатов кристаллов моноурата натрия (рис. 12).

ЭВОЛЮЦИОННАЯ СПИРАЛЬ ПОДАГРЫ



Рис. 12. Патогенез острого подагрического артрита

Кристаллы моноурата натрия (рис. 13) покрываются белковой оболочкой, с этим связана их способность инициировать реакцию воспаления.

Имуноглобулин G, абсорбированный на кристаллах, реагирует с Fc-рецепторами клеток воспаления и активирует их. Таким образом, ураты стимулируют продукцию нейтрофилами, моноцитами и синовиальными клетками факторов хемотаксиса, цитокинов (интерлейкины-1, -6, -8 и фактор некроза опухоли), простагландинов, лейкотриенов и кислородных радикалов. Кроме этого, активизируется система комплемента и выделения нейтрофилами лизосомальных ферментов.

Особенностью острого подагрического артрита является его самоограничивающий характер, что в определенной мере связывают с синтезом уратами ряда противовоспалительных медиаторов (в частности, трансформирующего фактора роста). Аполипопротеин В, который тоже входит в состав белковой оболочки уратов, также тормозит фагоцитоз и клеточный иммунный ответ.

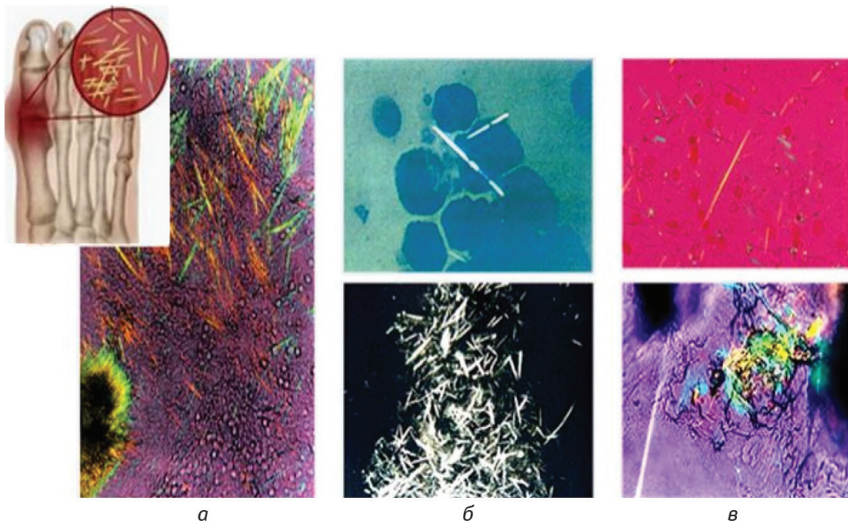


Рис. 13. Кристаллы моноурата натрия в поляризационном микроскопе: *а* — из тофуса фаланги стопы; *б* — в суставной жидкости; *в* — в слизистой оболочке желудка

◆ КАКОВЫ КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ПЕРВОГО ПРИСТУПА ПОДАГРЫ?

- Классический — поражение первого плюснефалангового сустава.
- Ревматоидоподобный — с длительным течением и поражением преимущественно суставов кисти.
- Псевдофлегмонозный — моноартрит большого или среднего сустава с резким отеком и гиперемией кожи, лихорадкой, лейкоцитозом, ускорением реакции оседания эритроцитов.
- Полиартрит, напоминающий ревматический.
- Подострая форма с умеренными классическими проявлениями.
- Астеническая форма легкого течения.
- Периартритический с поражением сухожилия и суставных сумок при интактных суставах, что требует дифференциации с «урогенными» артритами.
- Подагрический статус, наиболее тяжелая форма суставного синдрома, которая может протекать на протяжении нескольких месяцев.

◆ КАКИЕ ФАКТОРЫ МОГУТ БЫТЬ ТРИГГЕРАМИ ОСТРОГО ПРИСТУПА ПОДАГРЫ (УРАТНОГО КРИЗИСА)?

- Употребление алкоголя.
- Употребление пищи с высоким содержанием пуринов, например, большое количество мясной пищи (особенно в сочетании с алкоголем).
- Физическое перенапряжение, стрессы.
- Травмы различного происхождения, а именно: травмы и микротравмы стопы (игра в футбол, длительная ходьба, узкая обувь), травматизация сосудов.
- Ограничение подвижности (длительное пребывание за рулем, в самолете).
- Хирургическое вмешательство (3–5 сут после операции).
- Кровотечение.

- Острые заболевания, в том числе инфекционные.
- Обострение течения псориаза.
- Внутривенное введение контраста.
- Переохлаждение (на рыбалке, охоте), голодание, лечение голодом.
- Развитие гиповолемии при ограничении употребления жидкости, после бани, сауны, при путешествии в жаркие страны.
- Некоторые лекарственные препараты, которые обуславливают экзогенную гиперурикемию, а именно: диуретики, пенициллин, комплексные препараты, которые содержат витамин В₁₂.
- Начало или окончание курса аллопуринола.
- Начало химиотерапии.
- Лучевая терапия.

♦ В КАКОЕ ВРЕМЯ СУТОК ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ОТМЕЧАЮТ ПРИСТУПЫ ПОДАГРЫ?

Ученые из Бостонского (Boston University), США, и Сиднейского (University of Sydney), Австралия, университетов на основании данных Boston Online Gout Study, получили научное подтверждение тому, что приступы подагры в 2,36 раза чаще случаются в ночное время.

Механизм, лежащий в основе повышения риска обострений подагры в ночные часы, пока неизвестен, но, предположительно, это может быть связано с:

- снижением температуры тела, что приводит к более высокому риску кристаллизации мочевой кислоты;
- некоторым обезвоживанием во время сна;
- периартикулярной дегидратацией, связанной с положением тела во время сна;
- снижением уровня кортизола в организме в ночное время.

Эти исследователи также предположили, что обструктивное апноэ сна может быть фактором риска обострения подагры, поскольку провоцирует гипоксию, повышает нуклеотидный метаболизм — что ведет к повышению уровня выработки пуринов, которые, в свою очередь, могут метаболизироваться в мочевую кислоту. Взаимосвязь обструктивного апноэ сна и обострения подагры, несомненно, требует дальнейшего изучения.

Этот факт должен учитываться врачами, занимающимися лечением пациентов с подагрой. И меры, направленные на профилактику обострений подагры, очевидно, будут более эффективными, если пик их действия будет приходиться на ночное время.

♦ ПОЧЕМУ ПЕРВЫЕ ПРИСТУПЫ ПОДАГРЫ БЫСТРО И САМОСТОЯТЕЛЬНО ПРОХОДЯТ?

Подагра еще известна как *болезнь «3 дней»*. В дебюте заболевания приступы артрита самостоятельно затихают и больной чувствует себя «выздоровевшим» (рис. 14). Этому факту существует несколько объяснений:

- клеточный ответ регулируется разными белками, которые формируют белковую оболочку кристаллов;
- фагоцитоз и разрушение кристаллов уменьшают их количество;
- местное повышение температуры, характеризующее воспаление, повышает растворимость уратов;
- повышение продукции адренокортикотропного гормона угнетает процессы воспаления;
- увеличивается продукция противовоспалительных цитокинов и веществ — ингибиторов цитокинов.



а

б

Рис. 14. Течение первых приступов подагрического артрита: **а** — визуальные признаки острого приступа подагрического артрита типичной локализации; **б** — первый плюснефаланговый сустав через 3 дня после приступа

◆ **КАКОЙ ЧАСТОТОЙ ПРИСТУПОВ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ ТЕЧЕНИЕ ПОДАГРЫ?**

Более чем у 60% больных на протяжении первого года после первого приступа возникают рецидивы заболевания (рис. 15).

Только у небольшого количества больных следующий приступ подагры возникает в сроки более 10 лет. Количество приступов в год характеризует течение болезни:

- легкое — приступы повторяются не чаще 2 раз в год, поражают не более 2 суставов, тофусы отсутствуют либо единичны, внутренние органы не поражены;
- тяжелое — приступы более 5 раз в год, многочисленные поражения суставов с костно-суставной деструкцией, тофусы, нефропатия;
- средней тяжести — промежуточное течение.

◆ **КАК ПРОТЕКАЕТ ПОДАГРА ПРИ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ?**

В условиях неконтролируемой гиперурикемии артрит начинает рецидивировать все чаще, межприступные промежутки становятся все короче, позднее они практически исчезают и развивается стойкий олиго- или полиартрит, на фоне которого продолжают возникать острые вспышки классического подагрического артрита (рис. 16).

Для распознавания перехода подагрического артрита в хроническую форму используются общепринятый подход — по длительности сохраняющегося воспаления в суставах: острый (до 3 нед), затяжной (4–12 нед) и хронический (более 3 мес). Таким



Рис. 15. Подагрический артрит: *а* — острый приступ; *б* — хроническое течение, тофусная подагра

образом, наряду с острой и хронической формой артрита выявляется еще одна клинически значимая — затыжной артрит.

Затыжной артрит у больного подагрой является «красным флагом» для начала антигиперурикемической терапии. Ошибочным является представление о хроническом течении подагры как атрибуте возраста, как правило, это результат отсутствия своевременного и адекватного антигиперурикемического лечения.

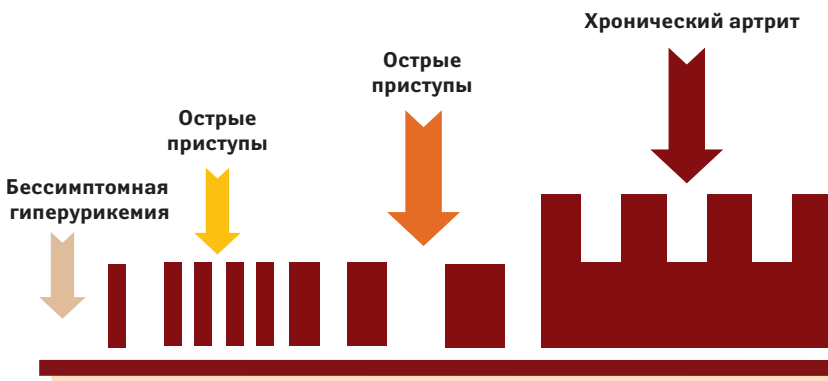


Рис. 16. Схема течения подагры при неконтролируемой гиперурикемии (по В.Г. Барсковой, 2010)

Таким образом, хроническая подагра — это в первую очередь тяжелое поражение суставов, характеризующееся олиго- или полиартритом, длящееся более 3 мес, сопро-

вождающееся развитием тофусов различной локализации (подкожные, внутрикостные, внутривисцеральные) и часто нефролитиаза.

♦ **КАКИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЛЕЖАТ В ОСНОВЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА?**

Основной механизм развития и острого, и хронического подагрического артрита — отложение кристаллов моноурата натрия в суставах и периартикулярных тканях. Кристаллы моноурата натрия взаимодействуют с синовиоцитами, моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, остеобластами, что ведет к синтезу широкого спектра провоспалительных цитокинов: интерлейкинов-1, -6, фактора некроза опухоли, хемокинов, метаболитов арахидоновой кислоты, супероксидных кислородных радикалов, протеиназ, которые наряду с кининами, компонентами комплемента и гистамином индуцируют воспаление суставов и периартикулярных тканей, а также системные реакции.

Среди клеток, участвующих в развитии подагрического воспаления, особое место отводится нейтрофилам, выраженная инфильтрация которыми синовиальной ткани рассматривается как ведущий фактор подагрического артрита. Взаимодействие между лейкоцитами и эндотелиальными клетками сосудов, в свою очередь, является ключевым этапом развития подагрического воспаления.

♦ **ЧТО ОЗНАЧАЕТ ХРОНИЧЕСКАЯ ТОФУСНАЯ ПОДАГРА?**

У большинства пациентов повторные подагрические суставные атаки развиваются в течение года после первого эпизода. В основе этого процесса лежит персистирующее отложение кристаллов моноурата натрия, поражаются многие суставы, а болевой синдром приобретает хронический характер.

Хроническому течению подагры присуще образование подагрических узлов (тофусов) — больших депозитов кристаллов, локализующихся подкожно, внутрикостно и в различных органах. Различной формы узлы формируются главным образом вокруг разгибательных поверхностей предплечий, на локтях, ушных раковинах, в области ахилловых сухожилий.

Для хронической тофусной подагры характерно прогрессирующее поражение суставов (ограничение движений, деформация) с различной выраженностью синовиита (прежде всего в первых плюснефаланговых, голеностопных, межфаланговых суставах и в суставах кисти). Поражение суставов также характеризуется асимметричностью.

При хроническом течении атаки подагрического артрита протекают более мягко. На поздних стадиях заболевания (особенно при отсутствии адекватной терапии) возможно поражение тазобедренных, коленных, плечевых суставов, позвоночника и сакроилеальных сочленений.

♦ **ЧТО ТАКОЕ ПОДАГРИЧЕСКИЕ ТОФУСЫ И ИХ ТИПИЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ?**

Подагрические узлы, содержащие ураты, окруженные соединительной тканью (тофусы), как правило, возникают при длительности заболевания более 5 лет и при высоком неконтролируемом уровне гиперурикемии (рис. 17).

Тофусы по локализации асимметричны и различны по размерам. В некоторых случаях тофусы могут достигать больших размеров, изъязвляться с выделением крошкообразной белой массы; возможны случаи локального воспаления (наличие эритемы, гноя).

Преимущественными местами образования тофусов являются:

- фаланговые суставы на пальцах рук и ног;

- пястно-фаланговые и плюснефаланговые суставы (*основание пальца*);
- область коленных суставов;
- область локтевых суставов;
- голеностопный сустав;
- ушные раковины;
- надбровные дуги.



Рис. 17. Хроническое течение тофусной подагры

Чаще они располагаются в синовиальных тканях, субхондральных отделах костей, в суставах кистей рук и стоп, сумке локтевого отростка, на разгибательной поверхности предплечья, на участке ахиллового сухожилия и реже в завитках ушных раковин. Тофусы могут локализоваться на веках, языке, гортани или в сердце (вызывая нарушение проводимости и дисфункцию клапанного аппарата). Описаны также тофусы в роговице глаза, языке, голосовых связках, позвоночнике, желудке, почках, аорте, миокарде, клапанном аппарате сердца, а также редкие случаи подагрических узелков на лбу, в хряще носа, веках, гортани и даже в пещеристых телах полового члена. При отсутствии видимых тофусов можно обнаружить микро-тофусы в местах, в которых они возникают чаще всего: предплечье, голень, реже — ягодицы, плечи, живот.

При нетипичных формах подагры может наблюдаться и раннее формирование тофусов (*через год после первого приступа болезни*).

Раннее появление тофусов характерно для следующих категорий пациентов:

- пациенты с ювенильной подагрой (*у детей и подростков*);
- женщины пожилого возраста, у которых подагра развилась на фоне приема диуретиков;
- пациенты с тяжелыми заболеваниями кроветворной системы;
- при хронических почечных заболеваниях, сопровождающихся гиперурикемией.

♦ ХАРАКТЕРЕН ЛИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС ОКОЛОСУСТАВНЫХ ТКАНЕЙ?

Воспалительный процесс может затрагивать не только область сустава, но и другие анатомические структуры, расположенные поблизости. На фоне подагры нередко наблюдают тендиниты (*воспаление сухожилия*), тендовагиниты (*воспаление сухожильного влагалища*), бурситы (*воспаление суставной сумки, характерное в основном для крупных суставов*).

♦ ЧТО ОЗНАЧАЕТ АТИПИЧНАЯ ОСТРАЯ АТАКА ПОДАГРЫ?

У некоторых больных острые атаки подагры носят **атипичный** характер и проявляются тендосиновитом, бурситом или целлюлитом. У них наблюдаются легкие эпизоды дискомфорта в суставах в течение нескольких дней без припухания. В 10% случаев атипичных атак отмечается мигрирующее вовлечение нескольких суставов. Типично преобладание системных проявлений подагры (слабость, лихорадка).

♦ КАКОВА ЭВОЛЮЦИЯ ПОДАГРИЧЕСКИХ ТОФУСОВ И ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ?

Тофус — один из основных критериев диагноза! Однако видимые «внешние» тофусы являются поздними проявлениями болезни и не могут служить ориентиром для ранней диагностики.

У больных, которые не лечатся, тофусы образуются приблизительно через 5–10 лет после первого приступа подагры (рис. 18). Возможно истончение кожи над тофусом с образованием свищей, из которых спонтанно выделяется пастообразная белая масса, которая в большинстве случаев представляет собой кристаллы мочевой кислоты.

Полиуставная узелковая подагра иногда проявляется подкожными узелками, которые могут напоминать ревматоидный артрит. В таких случаях диагноз подагры можно подтвердить на основании выявления кристалликов моноурата натрия в аспирате из узелка. В последнее время тофусы начали выявлять во время обследования больных при помощи эхографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии.



Рис. 18. Подагрические тофусы различной локализации

♦ СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ОТЛИЧИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ У ЖЕНЩИН?

Женщины репродуктивного возраста уступают мужчинам по распространенности подагры за счет защитного действия эстрогенов и их урикозурического эффекта (табл. 9). Дебют подагры у женщин по сравнению с мужчинами наступает примерно на 10 лет позднее. Обычно подагра у женщин развивается в период постменопаузы и на фоне приема диуретиков (лечение артериальной гипертензии или попытки снизить массу тела). Прием диуретиков (прежде всего тиазидных) почти в два раза чаще отмечают у женщин по сравнению с мужчинами.

Таблица 9

Удельный вес женщин среди больных подагрой
(по Барсковой В.Г. и соавт., 2005)

Группа больных	Женщины, %
Все больные подагрой	1–5
Больные артериальной гипертензией и подагрой	до 25 (среди афроамериканцев)
Подагра на фоне диуретиков	30–50
Свинцовая подагра	50
Миелопролиферативные заболевания и подагра	17–60

Распространенность нарушений обмена мочевой кислоты у женщин в возрасте старше 50 лет достигает 35%. Поэтому менопаузу рассматривают как фактор риска возникновения гиперурикемии и уратной нефропатии. Заслуживает внимания и факт снижения вероятности возникновения подагры у женщин при проведении заместительной гормональной терапии в постменопаузальный период.

Считается целесообразным выделение группы высокого риска уратного поражения почек среди женщин не только в период постменопаузы, но и перименопаузы, особенно среди лиц с избыточной массой тела, ожирением и/или артериальной гипертензией.

У женщин, болеющих подагрой, как правило, диагностируют остеоартроз, артериальную гипертензию, хроническую почечную недостаточность. При подагрическом приступе чаще поражаются несколько суставов в виде полиартрита. Характерным, особенно у женщин пожилого возраста, является образование тофусов в первично пораженных остеоартрозом суставах кистей, с наличием узелков Гебердена и Бушара в дистальных и проксимальных межфаланговых суставах, соответственно, и подушечках пальцев.

Именно у женщин гиперурикемия является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. По сравнению с мужчинами, у женщин бессимптомная гиперурикемия или даже подагра чаще развиваются при наличии коморбидной патологии: артериальной гипертензии и эндокринных нарушений (физиологической или искусственной климакс, дисменорея, заболевания щитовидной железы) и др.

♦ СУЩЕСТВУЕТ ЛИ СВЯЗЬ ПОДАГРЫ И ПЕРЕЛОМОВ У ЖЕНЩИН?

Американские исследователи, сотрудники клиники Брайема в г. Бостон (Brigham and Women's Hospital in Boston) впервые выявили, что у женщин с подагрой или с подагрой в анамнезе повышен отдаленный риск переломов костей запястья, а также шейки бедра. Авторы статьи, опубликованной в онлайн-издании «Arthritis & Rheumatology», провели выборочный анализ данных о состоянии здоровья 103 799 медицинских сестер США на протяжении 22 лет. По результатам многофакторного анализа было показано, что риск перелома костей запястья у участниц с подагрой был выше в 1,12, а риск перелома шейки бедра — в 1,38 раза.

Однако последние данные, опубликованные учеными из Великобритании в 2018 г., не подтвердили повышенного риска возникновения патологических переломов у пациентов с подагрой. По их мнению, не влияет на вероятность переломов и прием препаратов для терапии подагры.

✦ КАКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ О ПОРАЖЕНИИ ПОЧЕК ПРИ ПОДАГРЕ?

Основные клинические симптомы поражения почек

- **Острая боль в пояснице.** Боль является следствием движения камней в почечной лоханке. Кристаллы повреждают ее эпителий, приводя к развитию воспаления.
- **Гематурия.** Гематурия проявляется изменением цвета — покраснением мочи либо выявлением в ней элементов крови в ходе лабораторного исследования. Причиной гематурии являются мелкие кровотечения, которые появляются в результате движения камней.
- **Почечная колика.** Данный синдром подразумевает внезапное появление сильной боли в пояснице без видимой причины. Почечную колику при подагре вызывает закупорка мочеточника крупным камнем или его застревание непосредственно в устье лоханки. Колика может сопровождаться рвотой, нарушениями мочеиспускания, умеренным повышением температуры тела.
- **Возникновение тофусоподобных образований в почках.** Иногда на фоне подагры ураты образуются не в лоханке, а непосредственно в мозговой ткани почек. В таком случае это постепенно ведет к зарастанию почечных канальцев соединительной тканью и хронической почечной недостаточности.

✦ ИЗМЕНИЛОСЬ ЛИ ТЕЧЕНИЕ ПОДАГРЫ ЗА ТЫСЯЧЕЛЕТИЯ ЕЕ «АНАМНЕЗА»?

Клинический анализ течения подагры со времен Гиппократов дает основания для утверждения, что подагра — одно из немногих заболеваний, которое практически полностью сохранило свое «первозданное лицо», несмотря на «тысячелетний анамнез». Но ведущие специалисты все же утверждают, что за последние полстолетия течение подагры существенно изменилось:

- заболевание возникает в старшем возрасте и протекает более благоприятно;
- чаще развивается у женщин;
- изменился дебют: первичный артрит плюсневых или коленных суставов, почечная колика или мочевого синдром;
- реже возникают гиперурикемия, уролитиазный и протеинурический типы нефропатии, нефротический синдром и снижение функции почек, лейкоцит-, эритроцит- и уратурия, конкременты в почках, гидронефроз;
- реже выявляют «*синдром пробойника*» и узурацию параартикулярных поверхностей при рентгенологическом исследовании суставов;
- чаще выявляют суточную гиперурикозурию на фоне снижения клиренса мочевой кислоты, оксалатурию и кисты в почках.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА

♦ КАКОВЫ МЕЖДУНАРОДНЫЕ СТАНДАРТЫ ДИАГНОСТИКИ ПОДАГРЫ?

Наиболее информативные диагностические критерии и алгоритм диагностики подагры сформулированы в Рекомендациях Европейской антиревматической лиги еще в 2006 г. И сегодня они имеют не историческое, но образовательное значение для практикующих врачей.

1. При острых приступах быстро появляется головная боль, отек, болезненные пальпации с максимальным проявлением на протяжении первых 6–12 ч, особенно в соединении с эритемой ткани вокруг, что является характерным для воспаления, вызванного отложением кристаллов солей, хотя и не является специфическим для подагры. Поэтому *«золотым стандартом»* диагностики подагры остается выявление кристаллов моноурата натрия.

2. Диагноз можно довольно точно установить на основании типичной клинической картины (рецидивирующий артрит плюснефалангеального сустава с гиперурикемией), для уточнения — необходимо подтверждение наличия кристаллов мочевой кислоты. Только в поздней стадии болезни можно диагностировать подагру без выявления кристаллов мочевой кислоты, когда есть тофусы различных локализаций, особенно подкожные.

3. Достоверный диагноз подагры устанавливается на основании выявления кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или аспирате тофуса.

4. Во всех образцах синовиальной жидкости, полученных из суставов с воспалением неизвестной этиологии, необходимо проводить рутинное исследование на наличие кристаллов моноурата натрия.

5. Таким образом, поляризационная микроскопия является одним из обязательных диагностических инструментов ревматолога, если учесть рост заболеваемости подагрой и доказанную необходимость как можно раньше диагностировать хронические артриты.

6. На основании выявления кристаллов моноурата натрия в аспирате бессимптомного сустава можно достоверно установить диагноз подагры в период между приступами.

7. Подагра и сепсис часто проявляются одновременно, поэтому при подозрении на септический артрит всегда необходимо выполнять посев синовиальной жидкости на стерильность и бактериоскопию по Граму, даже если в ней выявлены кристаллы моноурата натрия.

8. Определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови не позволяет ни подтвердить, ни исключить подагру, поскольку у многих людей с гиперурикемией подагра не развивается, а во время острого приступа уровень мочевой кислоты в сыворотке крови может быть нормальным.

9. В отдельных группах пациентов, особенно с семейным анамнезом относительно подагры в раннем возрасте (до 25 лет) при наличии камней в почках, следует определять экскрецию мочевой кислоты почками.

10. Рентгенография не позволяет определить подагру при остром приступе в ранний период заболевания, но дает возможность визуализировать типичную картину при хронической подагре.

11. Следует установить наличие факторов риска развития подагры и сопутствующих заболеваний, включая **симптомы** метаболического синдрома (ожирение, гиперурикемия, гиперлипидемия, артериальная гипертензия).

♦ ИЗМЕНИЛАСЬ ЛИ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ВО ВТОРОМ ДЕСЯТИЛЕТИИ XXI В.?

В 2014 г. были опубликованы Международные рекомендации по диагностике и лечению подагры, созданные в рамках Международной программы «*3e-инициатива*» (*Evidence* — доказательство, *Expertise* — экспертиза, *Exchange* — замена), планируемой как многонациональное сотрудничество, направленное на разработку практических рекомендаций по ревматологии, касающихся исключительно клинических проблем (Sivera F. et al., 2014). В создании рекомендаций приняли участие ревматологи 14 стран Европы, Южной Америки и Океании. В результате путем Дельфийского метода были сформированы 10 ключевых клинических вопросов, относящихся к диагностике и лечению подагры. Затем по каждому вопросу были изучены данные из основных медицинских баз: Medline, Embase, Cochrane CENTRAL, публикаций Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology) и Европейской антиревматической лиги за 2010–2011 гг. Соответствующие исследования были рассмотрены и обобщены, и затем подготовлен окончательный вариант рекомендаций. В этих рекомендациях лишь 2 пункта — 2 ответа на актуальные вопросы клинической практики, основанные на данных доказательной медицины, уточняют диагностическую тактику при подагре.

1. В каких случаях диагноз подагры может быть поставлен на основании клинической картины с применением или без применения лабораторных тестов или методов визуализации и когда необходима идентификация кристаллов?

- Идентификация кристаллов должна быть выполнена для установления определенного диагноза подагры; если это невозможно, диагноз подагры может быть подтвержден наличием классических клинических признаков (таких как острый артрит 1-го плюснефалангового сустава, тофусы, быстрый ответ на колхицин) и/или выявлением характерных признаков при томографии. Уровень доказательности — 2b.

2. Должны ли мы проводить обязательный скрининг больных с гиперурикемией и/или диагнозом подагры на наличие сопутствующих заболеваний и факторов риска кардиоваскулярных заболеваний?

- У пациентов с подагрой и/или гиперурикемией должна быть определена почечная функция и рекомендуется оценка факторов кардиоваскулярного риска. Уровень доказательности — 2c.

♦ КАКОВЫ ОСНОВНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПОДАГРЫ?

Подагру можно диагностировать на основании наличия одного из следующих критериев Американской коллегии ревматологов (по Wallace S.L. et al., 1997, рекомендации ВОЗ, 2000):

- наличие кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости (рис. 19);
- наличие тофусов, подтвержденное исследованием кристаллов;
- как минимум 6 из следующих симптомов:
 - 1) наличие на рентгенограмме асимметричного отека сустава;
 - 2) отек или болезненность при пальпации первого метатарзо-фалангового сустава;
 - 3) гиперурикемия;
 - 4) максимальное развитие воспалительных симптомов в течение 1 дня;
 - 5) наличие моноартрита;
 - 6) наличие в анамнезе более чем одного приступа острого артрита;
 - 7) наличие гиперемии над суставами;
 - 8) наличие на рентгенограммах субкортикальных кист без эрозий;
 - 9) подозрение на наличие тофусов;

10) негативный результат посева синовиальной жидкости на стерильность во время острого приступа;

11) одностороннее поражение первого плюснефалангового сустава;

12) одностороннее поражение суставов свода стопы.

Пять или более признаков отмечают у 95,5% больных подагрой в ранней стадии заболевания. Для диагноза острого артрита характерны признаки 1, 4, 5, 6, 9, а хронического — 2, 3, 7, 8, 10, 11.

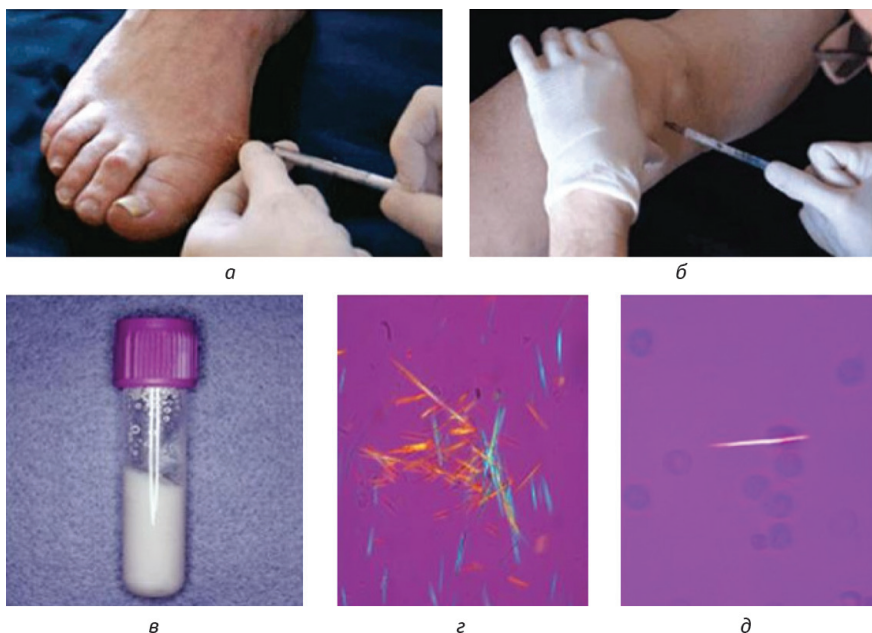


Рис. 19. Диагностическая пункция суставов: а — правого плюснефалангового, б — левого коленного, в — типичный аспират при подагре, г, д — кристаллы моноурата натрия в поляризационном микроскопе

♦ КАКОВ АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА С ПЕРВИЧНОЙ ПОДАГРОЙ С ПОЗИЦИИ СОВРЕМЕННЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ?

Алгоритм обследования пациента с первичной подагрой представлен в табл. 10.

Таблица 10

Алгоритм обследования пациента с первичной подагрой

(по Шостаку Н.А. и соавт., 2005)

Традиционные методы	Современные подходы: традиционные методы +
Определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови	Индекс массы тела, объем талии/объем бедер
Клиренс мочевой кислоты	Мониторинг артериального давления
Анализ синовиальной жидкости	Скрининг липидограммы
Рентгенологические признаки	Определение гликемии натощак, нарушенной толерантности к глюкозе

♦ НЕОБХОДИМО ЛИ АКТИВНО ВЫЯВЛЯТЬ ГИПЕРУРИКЕМИЮ?

Согласно Рекомендациям Европейской антиревматической лиги, гиперурикемией считается повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови выше 360 мкмоль/л. Гиперурикемия — основополагающий фактор риска развития подагры, в то же время сывороточный уровень мочевой кислоты не является критерием исключения или подтверждения подагры: у многих пациентов с гиперурикемией подагра не развивается. Вместе с тем, данные ряда исследований показали 4-кратное повышение риска развития подагры у мужчин и 17-кратное у женщин, если уровень мочевой кислоты был >360 мкмоль/л.

Следует, однако, помнить, что во время острой атаки болезни сывороточный уровень мочевой кислоты может быть нормальным. Уровень мочевой кислоты выше у женщин в период постменопаузы по сравнению с женщинами во время менопаузы и у городских жителей по сравнению с сельскими.

Гиперурикемия часто ассоциируется с ожирением, артериальной гипертензией, поражением почек, алкоголизмом и др., в некоторых популяциях ее распространенность достигает 40%. Понимание прогностической значимости гиперурикемии для лиц группы высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, поражения почек, развития хронической болезни почек и почечной недостаточности обуславливает необходимость активного скрининга гиперурикемии, особенно у пациентов с признаками метаболического синдрома.

♦ «БЕЗВРЕДНА» ЛИ БЕССИМПТОМНАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ?

По мнению некоторых исследователей, повышение мочевой кислоты может благоприятно влиять на организм. Например, E. O'Gowan утверждал, что по химической структуре мочевая кислота сходна с триметилированным ксантин кофеином и именно поэтому способна повышать умственную и физическую работоспособность. Многочисленные исследования 1960–1970-х годов подтверждали, что люди с гиперурикемией отличаются более высоким интеллектом и быстротой реакции. Однако большинство авторов настаивают на сравнительно небольшом биологическом эффекте гиперурикемии. К тому же возможное влияние на результаты исследований оказал социально-экономический статус участников. Тем не менее эти исследования являются подтверждением умеренного нейростимулирующего действия мочевой кислоты.

Другим полезным свойством мочевой кислоты считается ее способность действовать в качестве антиоксиданта, блокирующего супероксид, пероксинитрит и катализируемые железом окислительные реакции. Ряд авторов свидетельствуют о том, что при гиперурикемии мочевая кислота может быть одним из ключевых антиоксидантов плазмы крови и способна предотвращать окислительный стресс, связанный со старением, способствуя тем самым продлению жизни.

Как показали исследования, инфузионное введение мочевой кислоты людям повышает антиоксидантную активность сыворотки крови и улучшает функцию эндотелия. Способность гиперурикемии уменьшать пероксинитрит-опосредованное образование нитротирозина свидетельствует о нейропротекторных свойствах мочевой кислоты, что особенно важно при рассеянном склерозе, болезни Паркинсона, инсульте и других неврологических заболеваниях.

По данным эпидемиологических исследований, у лиц с гиперурикемией значительно реже отмечают рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и Альцгеймера, а инфузия мочевой кислоты может уменьшать неврологические проявления, полученные экспериментальным путем (например при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите). Недавние исследования продемонстрировали также, что благоприятный эффект мочевой кислоты при этих состояниях связан, скорее, не с ее нитротир-

розин-подавляющим антиоксидантным действием, а со способностью блокировать гематоэнцефалический барьер или с воздействием на астроглиальные клетки.

Наряду с данными о некоторых положительных эффектах мочевой кислоты, в большинстве работ гиперурикемию связывают с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и поражением почек. Так, повышение уровня мочевой кислоты ассоциировано с артериальной гипертензией, повышенной реабсорбцией натрия в проксимальных почечных канальцах, микроальбуминурией, протеинурией, поражением почек, ожирением, гипертриглицеридемией, низким содержанием холестерина липопротеидов высокой плотности, гиперинсулинемией, гиперлептинемией, гипoadипонектинемией, поражением периферических, сонных и коронарных артерий, эндотелиальной дисфункцией, окислительным стрессом, повышением концентрации ренина, эндотелина и С-реактивного белка.

Однако роль гиперурикемии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний вызывает много вопросов. Так, если острое повышение уровня мочевой кислоты оказывает антиоксидантное действие и благоприятно влияет на функцию эндотелия, то хроническая гиперурикемия, напротив, обуславливает развитие окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции. Возможно, это связано с различными внутриклеточным и внутрисосудистым влияниями острой и хронической гиперурикемии.

✦ НЕОБХОДИМО ЛИ КОНТРОЛИРОВАТЬ УРИКОЗУРИЮ?

Почечную экскрецию мочевой кислоты нужно определять у больных с семейным анамнезом подагры, при раннем ее дебюте (до 25 лет) и наличии мочекаменной болезни.

Определение экскреторного статуса, в частности отношения уровня мочевой кислоты к уровню креатинина, может использоваться для выявления *гиперпродуцентов* и принятия решения в пользу назначения урикостатигов. Однако такая тактика требует дальнейшего изучения. Необходимо указать факторы и трудности, влияющие на результаты исследования суточной урикозурии.

Во-первых, мочевая кислота, собираемая за сутки, имеет склонность к преципитации в моче, и для определения суточного количества необходимо создать условия для ее обратного растворения. Для этого необходимо нагреть собираемую мочу практически до 50 °С и отобрать порции мочи для исследования.

Во-вторых, лимитирующим фактором является снижение экскреции мочевой кислоты при артериальной гипертензии, гиперипсулинемии, гиперлептинемии и т.д. Поэтому данная рекомендация рассчитана на молодой контингент больных подагрой. Кроме того, в настоящее время практически отсутствуют урикозурики, поэтому независимо от уровня экскреции назначают аллопуринол.

✦ КАКОВЫ ТИПИЧНЫЕ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПОДАГРЫ?

- В дебюте болезни при остром приступе подагры можно определить лишь припухлость мягких тканей в области пораженного сустава.
- При хроническом течении характерны тофусы (рис. 20) и эрозии костной ткани (рис. 21).
- Тофусы на рентгенограмме выглядят как очаги неравномерного уплотнения мягких тканей (рис. 22), где иногда откладывается кальций.
- Костные эрозии имеют «штампованную» форму — *симптом «пробойника»* со склерозированной окантовкой и нависшими краями, которые образуются при разрушении коркового слоя костей — *симптом «вздутия костного края»*. Иногда эти эрозии называют «*крысиными укусами*» (рис. 23).
- Не характерно: сужение суставной щели (до поздних стадий болезни) и околосуставный остеопороз, свойственные большинству артритов.

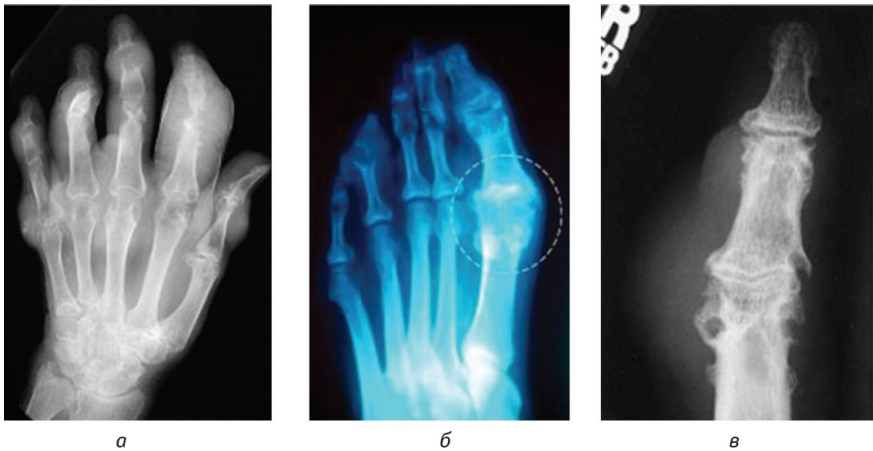


Рис. 20. Типичные рентгенологические признаки подагрического артрита: *а* — кистовидные образования различного размера и формы; *б* — краевые костные эрозии со склерозированными контурами; *в* — деструктивные изменения субхондральной кости и эпифизов с симптомом «крысиных укусов», симптом «пробойника»



Рис. 21. Рентгенологические признаки при подагрическом артрите правой кисти, тофусы

Таким образом, при остром подагрическом артрите рентгенологические изменения не всегда информативны и не стоит полагаться только на рентгенологическое исследование для диагностики подагры. Тем не менее в ряде ситуаций выполнение рентгенограмм вполне оправдано для проведения дифференциальной диагностики, например, с травмами и т.д. И если рентгенологическое исследование суставов бес-

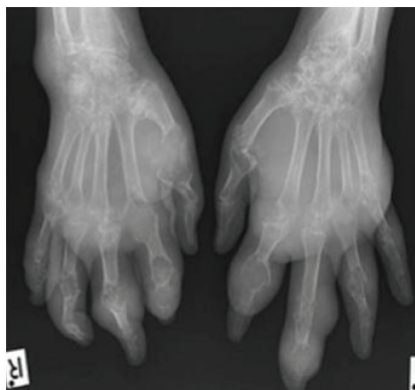


Рис. 22. Хроническая тофусная подагра. Типичные рентгенологические признаки хронического подагрического артрита, тофусы, уплотнение окружающих тканей

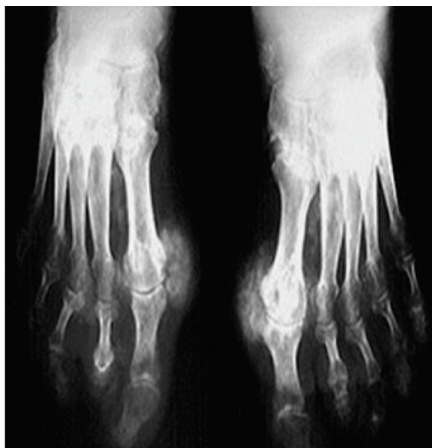


Рис. 23. Рентгенологические признаки хронического подагрического артрита типичной локализации, уплотнение окружающих тканей

полезно для ранней диагностики подагры, то весьма информативно при проведении дифференциальной диагностики и установлении типичных признаков хронического ее течения.

Формирование внутрикостных тофусов часто происходит одновременно с появлением подкожных тофусов, в связи с чем рентгенологическое исследование используется для определения тяжести тофусного поражения (рис. 24).

♦ КАКОВЫ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ СТАДИИ ПОДАГРЫ?

- I — большие кисты в субхондральном и более глубоких слоях костей, иногда уплотнение мягких тканей;
- II — большие кисты около суставов, мелкие эрозии на поверхности суставов;
- III — большие эрозии суставных поверхностей, остеолиз эпифизов, значительное уплотнение мягких тканей с отложением извести.

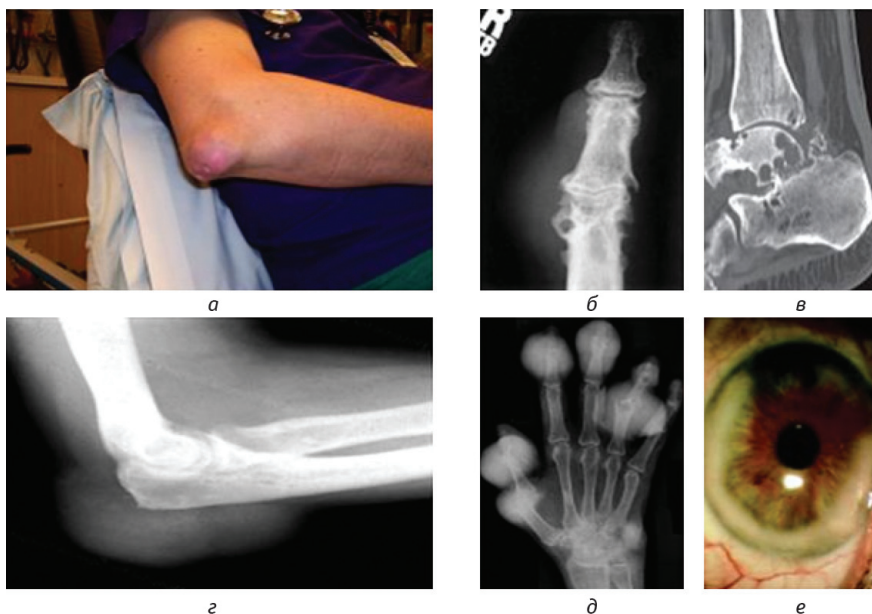


Рис. 24. Клинические и рентгенологические признаки подагры: *а, д* — тофусы; *б* — симптом «пробойника», *в* — симптом «крысиных укусов», *г* — «подагрическая рука»; *е* — тофус в радужной оболочке глаза

Рентгенологическая стадия подагры должна быть отражена при формулировании диагноза.

♦ КАКОВЫ НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПОДАГРЫ?

Новые технологии визуализации весьма полезны в изучении протяженности депозитов кристаллов мочевой кислоты в сочетании со структурными изменениями суставов в оценке ответа на уратснижающую терапию. Так, ультразвук, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, современные более чувствительные методы визуализации позволяют идентифицировать тофусы и другие признаки, которые могут не выявляться при обычном рентгенологическом исследовании.

Компьютерная томография весьма полезна для визуализации поражения костных структур, а магнитно-резонансная томография — мягких тканей, утолщения синовиальных мембран и признаков воспаления. Ультразвук позволяет изучить состояние хряща, мягких тканей, депозитов кристаллов моноурата натрия и воспаление синовиальных оболочек; тофусы исследуются с помощью эффекта Доплера. Двухэнергетическая компьютерная томография является очень чувствительной технологией для выявления тофусов и камней мочевой кислоты в почках.

♦ КАКОВЫ СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПОДАГРЫ?

Сегодня проанализированы сравнительные возможности различных рентгенологических методов исследования в диагностике подагры (табл. 11).

Значение дополнительных рентгенологических методов в диагностике подагры
(no Girish G., Melville D.M., Kaeley G.S. et al., 2013)

Метод	Рентгенологическое исследование	Ультразвуковое исследование	Компьютерная томография	Магнитно-резонансная томография
Эрозии	+	++	+++	++
Выпот	+	+++	++	+++
Пролиферация синовиальной оболочки	-	+++	+	+++
Тофус	+	+++	++	+++
Сужение суставной щели	+++	-	+++	+++
Патология сухожилий	-	+++	++	+++
Отек костного мозга	-	-	+	+++
Тофус или синовиальная васкуляризация	-	+++	-	+++

♦ КАКОВЫ ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПОДАГРЫ?

Этот широко распространенный сегодня, безопасный, не требующий применения контрастных веществ, доступный диагностический метод может применяться для диагностики подагры и оценки проводимой терапии. **Ультразвуковое исследование суставов** позволяет выявить отложение уратов в мягких тканях, суставах, хрящах, а также определить костные эрозии, наличие синовита и повышенной васкуляризации (рис. 25).

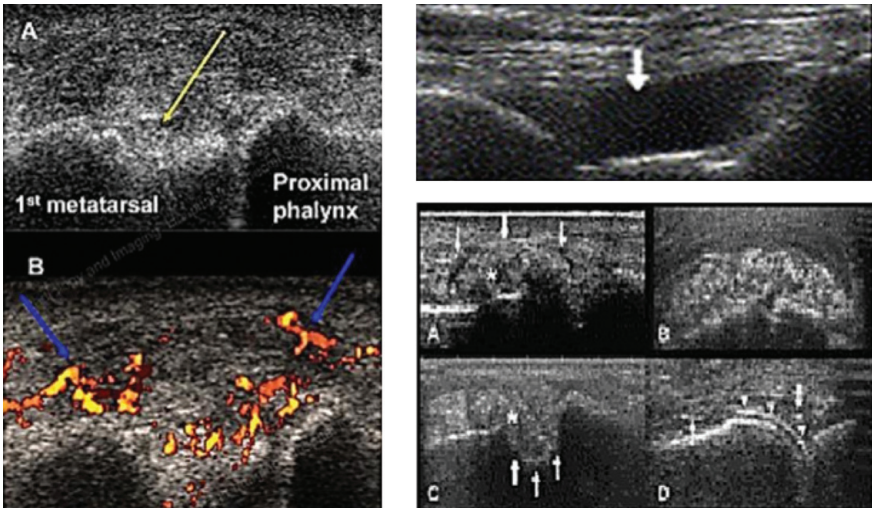


Рис. 25. Ультразвуковая сонография в том числе цветная доплерография суставов: признаки подагры

Так, с помощью ультразвукового исследования возможно определение депонирования моноурата натрия на поверхности гиалинового хряща в виде дополнительной светлой линии, расположенной параллельно линии перехода субхондральной кости в хрящ, которое носит название *симптома «двойного контура»*. Он определяется

при остром подагрическом артрите, у больных с приступами подагры в анамнезе и бессимптомной гиперурикемии. Чувствительность признака при подагре варьирует от 25 до 95%. Предполагается, что данный признак можно рассматривать в качестве раннего проявления заболевания до развития эрозий. Однако необходимы дальнейшие исследования как для определения его чувствительности и специфичности при ранней диагностике подагры, так и прогностического значения при бессимптомной гиперурикемии.

При подагре метод ультразвукового исследования позволяет также визуализировать **тофусы**. Определение тофусных структур способствует проведению ранних терапевтических мероприятий. Кроме того, ультразвуковое исследование — более чувствительный метод, чем рентгенография, для диагностики **краевых костных эрозий**, однако возможна недооценка размеров и количества эрозий по сравнению с магнитно-резонансной томографией. Специфичность ультразвуковой диагностики эрозий возрастает в случае наличия синовита или тофусов.

♦ КАКОВЫ ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПОДАГРЫ?

Компьютерная томография — высокочувствительный метод визуализации характерных для подагры **эрозий и тофусов**. Он позволяет идентифицировать агрегаты кристаллов уратов и проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями (рис. 26).

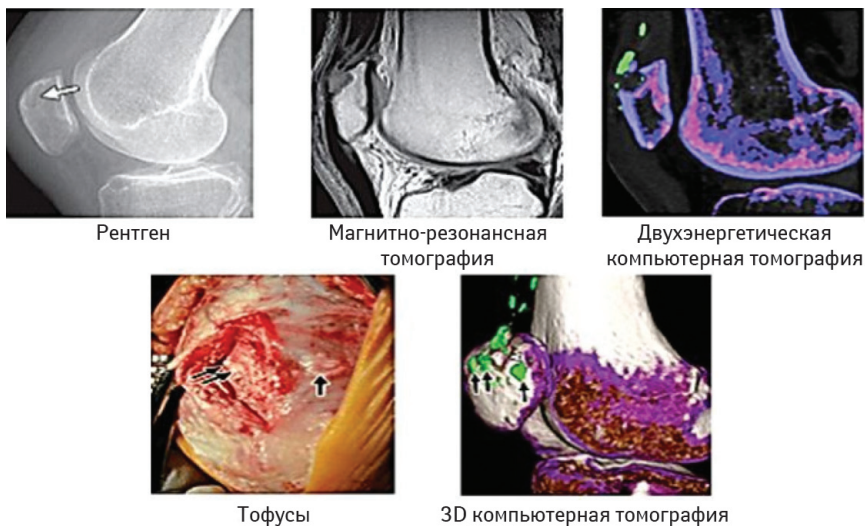
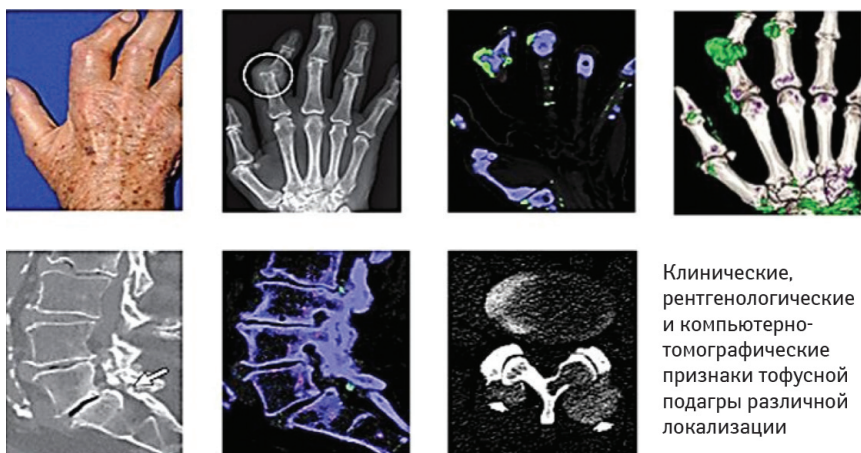


Рис. 26. Диагностические возможности компьютерной томографии при суставном синдроме

Этот метод отличается высокой точностью в выявлении тофусов, располагающихся как внутрикостно, так и в области сухожилий и мягких тканей; высокочувствителен при определении объема кристаллов уратов. Однако необходимы дальнейшие исследования для определения чувствительности и специфичности компьютерной томографии в выявлении наиболее ранней стадии подагры до образования агрегатов кристаллов (кристаллы размером менее 3 мм, микротофусы, отложения кристаллов на хряще и т.п.).

Метод компьютерной томографии может быть полезным в диагностике пациентов с высокой вероятностью тофусной подагры по клиническим данным, когда обычные диагностические тесты оказываются неубедительными. Особое значение метод приобретает при атипичной локализации подагры, например, при тофусном поражении позвоночника (рис. 27).



Клинические, рентгенологические и компьютерно-томографические признаки тофусной подагры различной локализации

Рис. 27. Признаки тофусной подагры. При помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии или Dual-Energy-СТ подагра может быть выявлена либо подтверждена как причина заболевания суставов. Отложения солей мочевой кислоты высвечиваются зеленым цветом

Собственные данные (Коваленко В.Н. и соавт., Патент Украины № 67036) свидетельствуют о новых возможностях ранней диагностики подагры при помощи компьютерной томографии, а также о том, что депозиты кристаллов моноурата натрия могут быть выявлены у пациентов не только в суставах, но и по ходу сухожилий, возможно, также в сосудистой стенке (рис. 28). Эти находки отмечали не только на стадии тофусной подагры, но и на более ранних стадиях, при обследовании больных с недифференцированной суставной патологией (в первую очередь при остеоартрозе с гиперурикемией).

Рутинное применение компьютерной томографии ограничивают, поскольку ее стоимость достаточно высока, к тому же при проведении данного исследования отмечается лучевая нагрузка.

♦ КАКОВЫ ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПОДАГРЫ?

Магнитно-резонансная томография позволяет визуализировать локализацию, размеры, структуру тофусов, изменения суставных хрящей, синовиальных оболочек, суставных сумок, идентифицировать отложения уратов в других органах и тканях, которые не определяются при рентгенографии (рис. 29).

Установлено, что в идентификации тофусов магнитно-резонансная томография превосходит стандартную рентгенографию. Так, чувствительность магнитно-резонансной томографии составляет 93,9%, специфичность — 80%, тогда как при рентгенографии — 80,6 и 66,7% соответственно. Существуют сообщения о развитии тофусов в дебюте подагры, в частности до манифестации классических признаков артрита.

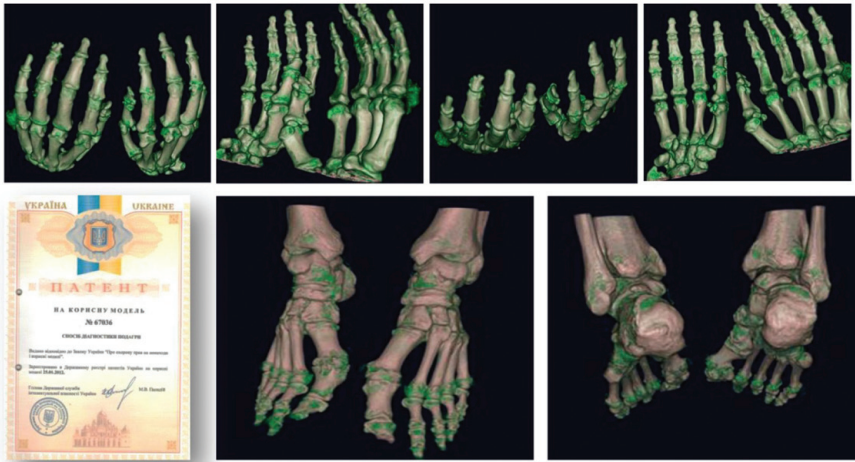


Рис. 28. Способ ранней диагностики подагры при помощи компьютерной томографии (Коваленко В.Н. и соавт., Патент Украины № 67036), кристаллы моноурата натрия отмечаются у пациентов не только в суставах, а и по ходу сухожилий, возможно, также в сосудистой стенке

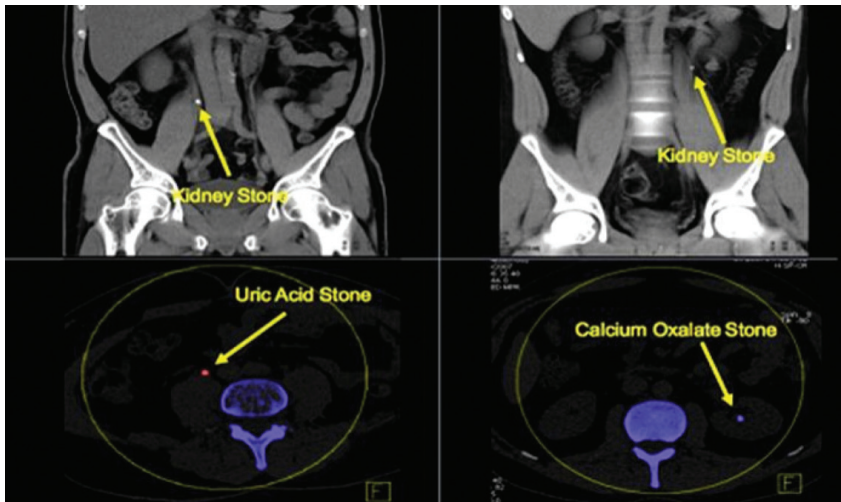


Рис. 29. Технологии магнитно-резонансной томографии в диагностике уратного уролитиаза

Именно такие данные могут быть получены при помощи магнитно-резонансной томографии. Однако существуют определенные трудности в трактовке ее результатов, поскольку изображение тофусов отличается вариабельностью. Магнитно-резонансная томография с гадолинием рекомендуется при проведении дифференциальной диагностики с остеомиелитом.

♦ КАКОВЫ КЛИНИЧЕСКИЕ АКЦЕНТЫ В ОБСЛЕДОВАНИИ БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ?

С клинической точки зрения важно понимать диагностическую ценность данных дополнительных методов исследования при обследовании больных подагрой (табл. 12).

Таблица 12

Клинические аспекты и диагностические возможности дополнительных методов исследования при подагре

Исследование	Возможности
Мочевая кислота в сыворотке крови	Для выявления фоновых уровней и мониторинга уратснижающей терапии. Может снижаться во время приступа подагры
Общий анализ крови	Для выявления/исключения миелопролиферативного синдрома; лейкоцитоз может быть маркером септического процесса
Функция почек	Сочетание хронической болезни почек и гиперурикемии. Коррекция дозы аллопуринола, колхицина при хронической болезни почек ≥ 3 стадии. Осторожность следует соблюдать при применении высоких доз нестероидных противовоспалительных препаратов при хронической болезни почек ≥ 3 стадии
Функция печени	Мониторинг безопасности
Экскреция мочевой кислоты	Для оценки риска образования камней в почках. Урикозурики противопоказаны у пациентов с высоким уровнем экскреции мочевой кислоты. Диагностика синдрома гиперпродукции
Липиды и глюкоза	Ассоциация подагры и метаболического синдрома
Функция щитовидной железы	Особые показания: применение фебуксостата
Методы визуализации	Выявление патологии кости, тофусов, поражения мягких тканей

♦ КАКОВЫ НЕДОСТАТКИ ДИАГНОСТИКИ ПОДАГРЫ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ?

Необходимо заметить, что, невзирая на четко очерченные и достаточно доступные диагностические подходы, подагру диагностируют на протяжении первого года болезни лишь в 25% клинических случаев, другие 75% — распознаются на 7–8 году заболевания. Известен факт, что чем позднее установлен диагноз и назначено лечение, тем вероятнее формирование хронического течения подагры. С учетом этого весьма важным является анализ причин поздней диагностики болезни:

- позднее обращение больного за помощью в связи с длительным доброкачественным течением патологии после первого приступа, невысокой частотой приступов, наличием «успокоительного» периода между приступами из-за отсутствия каких-либо жалоб и с иллюзией выздоровления, доступность нестероидных противовоспалительных препаратов в аптечной сети;
- крайне редко используются лабораторные методы верификации кристаллов (с акцентом на то, что их отсутствие в синовиальной жидкости не исключает подагру окончательно!);
- недостаточная диагностическая активность врачей относительно пункции суставов, а ведь для диагностики необходимо мизерное количество синовиальной жидкости — лишь «отпечаток» на предметном стекле; и поэтому эта диагностическая процедура не зависит от размера сустава;

- не всегда определяется уровень мочевой кислоты в сыворотке крови и, что особенно важно, не в соответствующие сроки; *диагностическим правилом является* обязательное исследование уровня мочевой кислоты через некоторое время после утихания впервые возникшего артрита (обычно во время приступа уровень мочевой кислоты снижен);
- рентгенологическое исследование дистальных отделов стоп, которое на ранних стадиях болезни не выявляет специфических изменений;
- при подагре не осуществляется комплексный подход к диагностике наличия метаболического синдрома и оценке суммарного сердечно-сосудистого риска.

Таким образом, важным выводом анализа недостатков диагностического процесса в реальной клинической практике является то, что все они связаны в первую очередь с уровнем подготовки врача по данному вопросу и его профессиональной мотивацией.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

♦ С КАКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЛЕДУЕТ ПРОВОДИТЬ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНУЮ ДИАГНОСТИКУ ПОДАГРЫ?

При типичном дебюте диагноз подагры не вызывает трудностей. Затруднения при диагностике возникают тогда, когда острый подагрический артрит в дебюте протекает атипично (примерно $\frac{1}{3}$ пациентов), еще отсутствуют тофусы, не развились типичные рентгенологические признаки.

Что касается суставного синдрома — в первую очередь следует проводить дифференциальную диагностику с его проявлениями при следующих системных заболеваниях и обменных поражениях:

- ревматоидный артрит;
- реактивные артриты;
- ревматический (стрептококковый) полиартрит;
- остеоартроз;
- обменные артропатии:
 - ✓ пирофосфатная артропатия (хондрокальциноз);
 - ✓ гидроксипатитная артропатия (острый кальцифицирующий периартрит);
- псориазическая артропатия.

Дифференциальная диагностика при впервые возникшем приступе подагры должна проводиться с острыми моноартритами различной этиологии (псевдоподагрой, псориазической артропатией, при которых поражается первый палец стопы и может наблюдаться гиперурикемия), а по остроте воспалительного процесса — с септическим артритом (табл. 13) или, например, рожистым воспалением.

В отличие от подагры, для рожистого воспаления характерным признаком поражения кожи является наличие демаркационного вала, который отделяет участок поражения. При рожистом воспалении выявляют также связь со стрептококковой инфекцией, часто можно наблюдать потертости, раны, другие повреждения кожи и отмечается клинический эффект от применения антибиотиков. Рожистое воспаление обычно начинается с лихорадки, озноба, головной боли, миалгии, и только через 10–24 ч от начала заболевания появляется боль в пораженной конечности. Решающее значение имеет определение уровня мочевой кислоты в крови.

Против диагностирования рожистого воспаления свидетельствуют:

- нечеткость воспаления;
- отсутствие эффекта антибактериальной терапии;
- отсутствие реакции лимфатических сосудов.

При проявлениях артропатии дифференциальный анализ следует проводить с другой почечной патологией.

Острый суставный ревматизм, палиндромный ревматизм

Ревматизмом чаще болеют дети и подростки. Заболевание начинается, как правило, через 2 нед после перенесенной ангины. Типично наряду с явлениями артрита и поражение сердца. В крови выявляют повышение титра противострептококковых антител. Суставный синдром быстро ликвидируется под влиянием терапии салицилатами.

При подагре — отсутствие кардита, кристаллы мочевой кислоты — везде.

Ревматоидный артрит. Для ревматоидного артрита характерно постепенное развитие болезни с поражением проксимальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставов кистей (табл. 14).

Дифференциальная диагностика острых артритов

Диагноз	Характеристика поражения суставов	Лейкоцитоз синовиальной жидкости	Бактериоскопия по Граму/результаты посева	Наличие кристаллов в синовиальной жидкости	Результаты рентгенографии
Подагра	Метатарзофаланговые, среднеплюсневые или коленные суставы; верхние конечности при первом приступе — реже	$2 \times 10^9 - 50 \times 10^9 / \text{л}$	Негативная	Игольчатые, негативное двойное преломление в поляризационном микроскопе	Острая подагра: асимметричный отек. Хроническая подагра: периартикулярные эрозии с нависающими краями
Псевдоподагра (отложение пирофосфата кальция)	Коленные, лучезапястные или первые метатарзофаланговые суставы	$2 \times 10^9 - 50 \times 10^9 / \text{л}$	Негативная	Ромбовидной формы, незначительное двойное преломление	Отек мягких тканей, хондрокальциноз
Септический артрит	Чаще коленные суставы (возможно поражение любого сустава)	$> 50 \times 10^9 / \text{л}$	Положительная	Отсутствие кристаллов	Наличие выпота в суставе; часто в сочетании с кристаллическим артритом

Таблица 14

Дифференциальная диагностика подагры и ревматоидного артрита

(по Яременко О.Б., Микитенко А.М., 2013)

Признак	Подагра	Ревматоидный артрит
Возраст, пол	Средний, чаще мужской	Средний, чаще женский
Характер поражения суставов	Острые приступы, чаще один сустав	Подострый симметричный полиартрит
Преимущественная локализация	1-й плюснефаланговый, реже — другие	2-3-й пястно-фаланговые
Внесуставные проявления	Тофусы, лихорадка, нефропатия	Ревматоидные узелки, лихорадка, серозит
Рентгенологические признаки	Сужение суставной щели, дефекты в эпифизах («пробойники»), эрозии	Эрозии, околоуставный остеопороз
Лабораторные признаки	Гиперурикемия, гиперурикозурия	Ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
Течение	Рецидивирующее, хроническое	Прогрессирующее
Информативные диагностические методы	Мочевая кислота в крови, кристаллы моноурата натрия в синовиальной жидкости или содержимом тофуса	Ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

При ревматоидном артрите наблюдается симметричность вовлечения суставов в патологический процесс, утренняя скованность, быстро развивающиеся мышечные атрофии, нарушение функции суставов, ревматоидная кисть. Из лабораторных показателей для ревматоидного артрита характерно стойкое и отчетливое повышение скорости оседания эритроцитов, выявление ревматоидного фактора, через несколько месяцев от начала заболевания — типичные рентгенологические признаки I стадии ревматоидного артрита. Необходимо учитывать, что повышение скорости оседания эритроцитов может отмечаться и на фоне подагрической атаки, кроме того, у 30% больных подагрическим артритом выявляется ревматоидный фактор в низких титрах.

- ✓ При подагре нет утренней скованности.
- ✓ Иногда с тофусами путают и ревматоидные узелки, чаще располагающиеся периостально вблизи локтевого отростка (табл. 15).
- ✓ Случаи сочетания ревматоидного артрита и подагры (сосуществование двух форм) отмечают редко, описания их весьма немногочисленны. Высказывают мнение, что гиперурикемия и подагра препятствуют развитию ревматоидного артрита.
- ✓ Сочетание подагры и ревматоидного артрита (чаще серонегативного) характеризуется более мягким клиническим течением, что объясняется иммунодепрессивным действием мочевой кислоты. Аналогичный вариант течения болезни имеет место при сочетании подагры с болезнью Бехтерева.

Таблица 15

Отличительные признаки узелковых образований при подагре и ревматоидном артрите
(по Яременко О.Б., Микитенко А.М., 2013)

Характеристика образований	Тофусы	Ревматоидные узелки
Локализация	В области суставов и окружающих их мягких тканей, ушных раковин, ахилловых сухожилий, на тыльной поверхности кистей	Поднадкостнично и в подкожной клетчатке, часто в местах, подверженных давлению и травматизации: на проксимальной трети разгибательной поверхности предплечья, реже — на кистях в области межфаланговых и пястно-фаланговых суставов, в мягких тканях подушечек пальцев и на ладонях
Консистенция	Хрящевая, иногда «каменная»	Напоминает плотную резину
Размеры	От нескольких миллиметров до десятков сантиметров	От нескольких миллиметров до 3–4 см
Количество	Множественные, часто сливаются в конгломераты	Чаще единичные, не образуют конгломераты
Болезненность при пальпации	Безболезненные	Часто болезненные
Подвижность при локализации в области локтевого сустава	Подвижны, легко берутся в кожную складку	Неподвижны, не берутся в кожную складку (расположены поднадкостнично на локтевой кости)
Эффект противОВОспалительной терапии	Не исчезают, могут вскрываться	Могут полностью исчезать

✓ Отсутствует эффект от применения колхицина.

Остеоартроз. Одной из важных отличительных особенностей остеоартрита является отсутствие выраженных воспалительных явлений в суставах и местной гиперемии кожи. Болевой синдром при остеоартрозе нарастает к вечеру, после физических нагрузок, наблюдаются «стартовые» боли, часто отмечают *Геберденовские* узелки. Иногда их расценивают как подагрические узлы, тофусы. Для остеоартроза характерны остеофиты, локализирующиеся на боковых поверхностях эпифизов, признаки субхондрального остеосклероза, сужение суставных щелей, отсутствует значительная и стойкая гиперурикемия.

Инфекционные артриты. Особенно актуален клещевой боррелиоз (болезнь Лайма) с учетом сезонности, который проявляется различными клиническими вариантами, в том числе «псевдоподагрическим».

Псориатический артрит. Как при подагре, так и при псориатической артропатии, характерна гиперемия пораженных суставов. Однако при псориазе поражение суставов симметрично, характерны мышечные атрофии, быстрое нарушение функции. В патологический процесс вовлекаются дистальные межфаланговые суставы кистей, болевой синдром не носит приступообразного характера, характерны псориатические высыпания на коже.

Реактивные артриты. При реактивном артрите суставной синдром обычно стойкий, но при этом отсутствует гиперурикемия. Реактивные артриты обычно развиваются на фоне инфекционного заболевания или сразу после него. Важным в диагностическом плане является выявление в крови больного повышенного титра антител к таким инфекционным возбудителям, как иерсиния, токсоплазма, гонококк, хламидия и др.

Также в ходе дифференциальной диагностики следует принимать во внимание такие заболевания, как **гонорейный артрит, посттравматический артрит, интермиттирующий гидроартроз.**

Псевдоподагра (хондрокальциноз). Термин «хондрокальциноз» используют для обозначения рентгенологических проявлений заболевания в виде кальцификации суставного хряща. Дифференциальная диагностика подагры и хондрокальциноза затруднительна.

Пирофосфатная артропатия. Накопление кристаллов пирофосфата кальция в хрящах и околосуставных тканях может приводить к возникновению гаммы суставных проявлений — от асимптоматических вариантов до острого или хронического артрита. При этом заболевании также отмечается приступообразная боль в суставах. Однако суставные кризы при хондрокальцинозе более продолжительные (от 1 до 5–6 нед). Редко отмечается гиперемия пораженных суставов. Чаще поражаются коленные, лучезапястные и голеностопные суставы. Отсутствует гиперурикемия.

Псевдоподагра — острая форма болезни отложения кристаллов пирофосфата кальция. Абсолютным признаком хондрокальциноза является выявление в синовиальной жидкости или в синовиальной оболочке сустава кристаллов кальция пирофосфата. Следовательно, для диагностики необходима пункция сустава и микроскопическое исследование синовиальной жидкости и/или биопсия синовиальной оболочки. Рентгенологически псевдоподагра проявляется и кальцификацией менисков коленных суставов или отложением кальция на гиалиновое вещество суставного хряща (обызвествление хрящей). В подобных случаях на рентгенограмме виден двойной контур края кости. Отложение кальция может быть и в сухожилиях.

Деформация стопы типа *hallux valgus*. При этом заболевании с внешней стороны I пальца, возле плюсне-фалангового сустава, обычно образуются омокшелости и бурсит.

Ксантоматоз. При этом заболевании наблюдаются мелкие узелки, подобные тофусам. Биопсия узелков и их гистологическое исследование позволяют в подобных случаях уточнить диагноз.

Оксалатная артропатия. Отложение кристаллов оксалата кальция в суставах, преимущественно у больных с хронической почечной недостаточностью.

Микрокристаллический артрит, индуцированный введением лекарственных средств. Наблюдают (редко) как побочный эффект внутрисуставного введения глюкокортикоидов.

♦ КАКИЕ ЕЩЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ АРТРОПАТИИ СЛЕДУЕТ УЧИТЫВАТЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В ДИАГНОСТИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ?

В клинической практике значительно реже, но могут выявлять и другие кристаллические артропатии (табл. 16).

Таблица 16

Кристаллические артропатии (Международная классификация болезней X пересмотра)

(по Шостаку Н.А. и соавт., 2003)

Наследственные артропатии	Идиопатические артропатии	Артропатии при других болезнях
<ul style="list-style-type: none"> • наследственный хондрокальциноз • артрит с выделением кристаллов оксалата кальция 	<ul style="list-style-type: none"> • апатитная болезнь, в том числе «плечелопаточный» синдром • другой хондрокальциноз (псевдоподагра, болезнь отложения пирофосфата кальция) • кальцифицирующий периартрит • кальцифицирующий тендинит, бурсит 	<ul style="list-style-type: none"> • системная склеродермия • полимиозит • после введения глюкокортикоидов • опухолевый кальциноз

♦ ВОЗМОЖНЫ ЛИ ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ПЕРВОГО ПЛЮСНЕФАЛАНГОВОГО СУСТАВА?

Диагностика артрита первого плюснефалангового сустава, который возник впервые, может быть осложнена, поскольку подобная клиническая картина может выявляться при инфекции мягких тканей, бурсите большого пальца стопы, остеоартрозе, саркоидозе, псориатическом артрите, псевдоподагре и др.

Наибольшее сходство с подагрой по остроте воспалительного процесса имеют септический и травматический артриты. Рентгенологическое исследование в этом случае может быть полезным лишь для установления наличия перелома. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови во время подагрического приступа может не превышать норму (обычно он снижается в это время на фоне повышения выделения мочевой кислоты почками), поэтому такое лабораторное исследование на момент активного артрита неинформативно. В этих клинических случаях единственным методом верификации диагноза может стать пункция пораженного сустава. При классическом течении в пользу травматического артрита будут свидетельствовать данные о гемартрозе. Для выявления кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости достаточно одной ее капли для отпечатка на стекле и исследования при помощи поляризационного микроскопа. Важным признаком в пользу подагры может стать быстрый регресс воспаления при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов.

✦ КАКОВЫ ОЧЕВИДНЫЕ ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ В РЕАЛЬНОЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ?

- Быстрое уменьшение выраженности острого приступа.
- Профилактика рецидивов подагрических приступов.
- Профилактика либо замедление скорости развития заболевания и его осложнений.
- Профилактика либо устранение факторов, ассоциированных с подагрой и ухудшающих ее течение (ожирение, метаболический синдром, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, гипертриглицеридемия, диетическая коррекция нежелательных пищевых предпочтений и др.).

Лечебная тактика при подагре основывается на немедикаментозных и медикаментозных принципах оказания медицинской помощи пациенту.

✦ КАКОВА РОЛЬ ПАЦИЕНТА В ЛЕЧЕБНОМ ПРОЦЕССЕ?

Согласно общепринятому мнению экспертов пациент занимает ведущее место в лечебном процессе и только его осознанное взаимодействие с врачом и приверженность к рекомендациям определяет клиническую эффективность лечебных мероприятий. Именно поэтому специальные образовательные программы для пациентов с подагрой и членов их семей включают следующие элементы специальной подготовки:

- обучение изменению образа жизни, диетическому режиму, исключению алкоголя, уменьшению массы тела при ожирении, отказу от курения, регулярному контролю уровня мочевой кислоты в крови;
- информирование о симптоматике острого подагрического артрита, обострении хронической подагрической артропатии и последствиях неконтролируемой гиперурикемии;
- обучение быстрому купированию подагрической суставной атаки (всегда иметь *таблетку в кармане* — нестероидные противовоспалительные препараты); отказ от анальгетиков);
- информирование о назначаемых лекарственных средствах (дозировки, побочные эффекты, взаимодействие с другими препаратами, назначаемыми по поводу сопутствующих заболеваний).

✦ КАКОВА СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТУ С ПОДАГРОЙ?

С момента выхода в свет первых клинических рекомендаций по ведению подагры экспертов Европейской антиревматической лиги в 2006 г. на мировом фармацевтическом рынке появились новые препараты. В 2016 г. были опубликованы обновленные Рекомендации Европейской антиревматической лиги по лечению подагры (*Richette P., Doherty M., Pascual E. et al., 2016 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis, 2016*). В создании рекомендаций приняли участие 15 ревматологов, 1 радиолог, 2 врача общей практики, 1 стипендиат, занимающийся научной работой, 2 больных подагрой и 3 эпидемиолога из 12 стран Европы.

Основные принципы терапии подагры согласно обновленным рекомендациям Европейской антиревматической лиги 2016

А. Каждый пациент с подагрой должен быть полностью информирован о патофизиологии заболевания, наличии эффективных методов лечения, коморбидных забо-

леваниях, принципах терапии острого приступа артрита и элиминации кристаллов уратов путем пожизненного снижения сывороточного уровня мочевой кислоты ниже целевого уровня.

- Несмотря на то что подагра считается излечимым заболеванием, терапия этой патологии для большинства пациентов пока еще не является оптимальной. В недавно опубликованных исследованиях было доказано, что менее 50% больных подагрой получают уратснижающую терапию, а при ее назначении в большинстве случаев применяют дозы, недостаточные для эффективного снижения уровня мочевой кислоты до целевых значений. С момента публикации последних рекомендаций в 2006 г. выявлены препятствия для эффективного лечения подагры, отмечена значимость недостатка знаний о сущности заболевания, подчеркнута значимость последующего несоблюдения терапевтических рекомендаций. В одном обсервационном исследовании установлен факт более высокого комплаенса к уратснижающей терапии хорошо обученных пациентов, что сопровождалось повышением (на 92%) эффективности лечения в течение 12 мес.

В. Каждый пациент с подагрой должен получать рекомендации относительно образа жизни: уменьшение массы тела при необходимости, отказ от употребления алкоголя (особенно пива и крепких алкогольных напитков) и подслащенных напитков, исключение переедания, чрезмерного потребления мяса и морепродуктов. Следует поощрять потребление обезжиренных молочных продуктов. Необходимо рекомендовать регулярные физические упражнения.

- С момента публикации последних рекомендаций во многих исследованиях было доказано, что снижение массы тела, достигнутое посредством соблюдения диеты или бариатрического вмешательства, является эффективным способом уменьшения содержания мочевой кислоты. Регулярная физическая нагрузка может снизить высокий уровень смертности, ассоциированный с хронической гиперурикемией.
- Доказана взаимосвязь между употреблением мяса, алкоголя и повышением риска развития подагры и острой подагрической атаки.
- Модифицируемые факторы риска, в том числе употребление сладких напитков, апельсинового и яблочного сока, пищи, богатой фруктозой, были описаны еще в 2006 г. В соответствии с данными эпидемиологических исследований существует обратная корреляция между употреблением кофе, вишни и развитием подагры; вишня может снизить частоту развития острых подагрических атак. В ряде исследований зафиксирована аналогичная взаимосвязь между приверженностью к молочным продуктам, особенно обезжиренному молоку и низкокалорийному йогурту, и уровнем урикемии.

С. Каждый пациент с подагрой должен быть систематически скринирован для выявления коморбидных заболеваний и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая почечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, инсульт, атеросклероз периферических артерий, ожирение, гиперлипидемию, артериальную гипертензию, сахарный диабет и курение, профилактика и терапия которых должны рассматриваться как неотъемлемая часть лечения подагры.

- Важность скрининга и лечения артериальной гипертензии, гипергликемии и ожирения у пациентов с подагрой была подчеркнута в предыдущих рекомендациях. С тех пор во многих исследованиях было показано, что гиперурикемия и подагра ассоциированы с хроническим заболеванием почек. В одном популяционном американском исследовании определена распространен-

ность хронических заболеваний почек (≥ 2 стадии) у пациентов с высоким уровнем урикемии ≥ 10 мг/дл (549,9 мкмоль/л) и больных подагрой: она составила 86 и 53% соответственно. Хроническое заболевание почек может являться основным фактором риска развития подагры, а подагра — причиной возникновения ренальной дисфункции. Следует рассчитывать скорость клубочковой фильтрации при установлении диагноза подагры в соответствии с классификацией хронических заболеваний почек и регулярно контролировать этот показатель одновременно с измерением уровня мочевой кислоты. Этот пункт также подчеркивает необходимость диагностики других значимых сопутствующих заболеваний, особенно ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, инсульта, заболеваний периферических артерий, сахарного диабета, так как широкомасштабные эпидемиологические исследования доказали, что гиперурикемия и/или подагра — независимые факторы риска развития указанных заболеваний и летального исхода, обусловленного кардиоваскулярными нарушениями.

◆ КАКИЕ НОВЫЕ АКТУАЛЬНЫЕ АКЦЕНТЫ ДЛЯ ВРАЧЕЙ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ?

11 основных тезисов по ведению больных подагрой (European League Against Rheumatism, 2016), предполагающих базисную квалификационную подготовку врача в области диагностики и лечения гиперурикемии и/или подагры:

1. Лечение во время острых приступов подагры должно быть назначено как можно раньше. Необходимо обучать пациентов распознавать обострение заболевания и самостоятельно принимать препараты. Выбор терапии должен быть основан на предыдущем положительном опыте, на наличии противопоказаний, числе и типе пораженных суставов, времени от начала острого приступа заболевания.

2. Терапией первой линии является назначение колхицина (в течение первых 12 ч) в нагрузочной дозе 1 мг, с последующим приемом 0,5 мг через 1 ч в первый день, и/или нестероидный противовоспалительный препарат (в комбинации с ингибитором протонной помпы, если необходимо), орального кортикостероида (30–35 мг/сут, эквивалентных преднизолону, в течение 3–5 дней) или внутрисуставная аспирация с инъекцией стероида.

Колхицин и нестероидный противовоспалительный препарат не должны назначаться больным с тяжелой почечной недостаточностью. Колхицин также противопоказан больным, получающим ингибиторы Р-гликопротеина и ингибиторы СYP 3A4 (например циклоспорин, кларитромицин).

3. У пациентов с частыми обострениями подагры и противопоказаниями к колхицину, препаратами выбора должны быть нестероидные противовоспалительные препараты, стероиды (орально и в виде инъекций), блокаторы интерлейкина-1.

4. Профилактическая терапия показана в первые 6 мес уратснижающего лечения. С этой целью применяют колхицин в дозе 0,5–1 мг/сут (снижение дозы необходимо больным со снижением функции почек). Альтернативой колхицину являются нестероидные противовоспалительные препараты в низкой дозе.

5. Использование уратснижающей терапии должно обсуждаться с каждым пациентом. Такое лечение показано всем лицам с ≥ 2 обострениями заболевания в год, имеющими тофусы, уратную артропатию и/или камни в почках. Начинать лечение рекомендовано сразу после установления диагноза подагры у больных в возрасте младше 40 лет или с концентрацией мочевой кислоты >8 мг/дл (480 мкмоль/л) и/или имеющих сопутствующие заболевания (почечная недостаточность, артериаль-

ная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность).

6. Начальным целевым уровнем мочевой кислоты следует считать <6 мг/дл (360 мкмоль/л), у пациентов с тофусами, частыми обострениями, хронической артропатией необходимо стремиться к сывороточной концентрации <5 мг/дл (300 мкмоль/л).

7. Уратснижающую терапию следует начинать с низких доз с последующим титрованием.

8. У больных с нормальной функцией почек аллопуринол рекомендован как препарат первой линии. Стартовая доза — 100 мг/сут, с дальнейшим повышением на 100 мг каждые 2–4 нед. Если не удается достичь целевого уровня мочевой кислоты, необходимо перейти с аллопуринола на фебуксостат или урокозурики (пробенецид или бензбромарон). С этих препаратов можно начинать терапию, если отмечается непереносимость аллопуринола.

9. У больных с почечной недостаточностью титрование дозы аллопуринола нужно проводить под контролем клиренса креатинина.

10. У пациентов с тяжелым микрокристаллическим артритом, сопровождающим развитием тофусов и низким качеством жизни, при невозможности достижения требуемого уровня мочевой кислоты показано назначение пеглотиказы.

11. В случае развития подагры у лиц, находящихся на терапии петлевыми или тиазидными диуретиками, при возможности нужно произвести замену мочегонного препарата. Больным подагрой с артериальной гипертензией следует назначать лозартан или блокаторы кальциевых каналов, пациентам с гиперлипидемией — статины или фенофибрат.

Несмотря на большое количество международных и национальных рекомендаций по лечению подагры, внедрение в практику новых противоподагрических препаратов, реальная врачебная практика свидетельствует о том, что количество больных хронической тофусной подагрой не уменьшается и лишь их меньшая часть получает эффективную помощь.

♦ КАКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ВОЛНЮТ ВРАЧЕЙ В МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПО ДАННЫМ МЕЖДУНАРОДНОЙ ПРОГРАММЫ «ЗЕ-ИНИЦИАТИВА» (EVIDENCE, EXPERTISE, EXCHANGE, 2013)?

Небезынтересным фактом является общность клинических вопросов в международном информационном поле, волнующих практикующих врачей. Именно в п. 3 документа «*Зе-инициативы*» (2013) представлены ответы на наиболее значимые вопросы, касающиеся лечения, в свете данных доказательной медицины (первые 2 пункта рассмотрены в разделе диагностики).

3. Какова роль глюкокортикоидов, колхицина и нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов интерлейкина 1 и парацетамола в лечении острой подагры?

• При остром приступе подагры следует назначать низкие дозы колхицина (до 2 мг/сут), нестероидных противовоспалительных препаратов и/или глюкокортикоидов (внутрисуставно, перорально или внутримышечно в зависимости от сопутствующих заболеваний и риска развития неблагоприятных реакций). Уровень доказательности — 1b.

4. Какие изменения образа жизни (например диета, ограничение потребления алкоголя, уменьшение массы тела, отказ от курения и/или занятия лечебной физкультурой) являются эффективными для лечения и профилактики подагры?

- Пациентам следует рекомендовать здоровый образ жизни, включая снижение избыточной массы тела, регулярное выполнение физических упражнений, отказ от курения, отказ от излишнего приема алкоголя и подслащенных сахаром напитков. Уровень доказательности — 5.

5. Каковы эффективность, соотношение стоимость/эффективность и безопасность уратснижающих препаратов (аллопуринола, фебуксостата, пегуриказы, бензбромарона и пробенецида) в лечении подагры? Какую последовательность или комбинацию уратснижающих препаратов рекомендовать?

- Аллопуринол должен быть препаратом первой линии уратснижающей терапии; в качестве альтернативы могут использоваться урикозурики (например бензбромарон, пробенецид) или фебуксостат; уриказа в качестве монотерапии должна рассматриваться только у больных с тяжелой подагрой, у которых все другие формы терапии неэффективны или противопоказаны. Уровень доказательности — 2b.

6. Какое лечение является наилучшим для предотвращения острого приступа при проведении уратснижающей терапии и как оно должно проводиться? Каково оптимальное время начала уратснижающей терапии после острого приступа подагры?

- Когда назначается уратснижающая терапия, пациент должен быть проинструктирован о возможном риске обострений артрита и их терапии. Профилактика должна проводиться при помощи колхицина (до 1,2 мг/сут), а при наличии противопоказаний для его назначения или плохой переносимости могут быть использованы нестероидные противовоспалительные препараты или низкие дозы глюкокортикоидов. Продолжительность профилактики зависит от индивидуальных особенностей пациента. Уровень доказательности — 5.

7. Как сопутствующие заболевания (например метаболический синдром, кардиоваскулярные, желудочно-кишечные заболевания, гастроинтестинальные болезни и почечная недостаточность) влияют на выбор при подагре конкретных препаратов (например колхицина, аллопуринола и других уратснижающих средств) при остром приступе артрита, хронической подагре и для профилактики острого приступа артрита?

- У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью аллопуринол может быть использован при тщательном мониторинге неблагоприятных реакций с назначения низкой начальной дозы (50–100 мг) и титрованием до достижения целевого сывороточного уровня мочевой кислоты. Фебуксостат и бензбромарон — альтернативные препараты, которые могут быть использованы без регулирования дозы. Уровень доказательности — 4.

8. Какой должна быть цель лечения и как должны пациенты с подагрой наблюдаться в динамике (например сообщенный пациентом результат (исход), клинические, биохимические данные и/или методы визуализации)?

- Цель лечения — сывороточный уровень мочевой кислоты — ниже 360 мкмоль/л (6 мг/дл) и, в конечном счете, отсутствие атак подагрического артрита и рассасывание тофусов; мониторинг должен включать контроль сывороточного уровня мочевой кислоты, частоты приступов артрита и размеров тофусов. Уровень доказательности — 2b.

9. Как следует справляться с тофусами?

- Для устранения тофусов следует обеспечить устойчивый сывороточный уровень мочевой кислоты, предпочтительно ниже 300 мкмоль/л (5 мг/дл); опера-

тивное лечение требуется лишь в отдельных случаях (например при компрессии нервов или других мягких тканей, а также при развитии инфекции). Уровень доказательности — 2b.

- Чем ниже уровень мочевой кислоты, тем выше скорость, с которой тофусы уменьшаются в размерах, что указывает на необходимость более низкого целевого уровня мочевой кислоты при наличии тофусов. Каких-либо серьезных исследований, посвященных хирургическому лечению тофусов, нет, и с мнением экспертов трудно не согласиться. Кроме того, при хирургическом удалении тофусов часто развиваются осложнения в виде плохо заживающих свищевых ходов, а также некротических изменений в области наложенных швов.

10. Можем ли мы предотвратить подагрический артрит, поражение почек и сердечно-сосудистые события, снижая сывороточный уровень мочевой кислоты у пациентов с бессимптомной гиперурикемией? Если да, то какими должны быть целевые уровни мочевой кислоты?

- Фармакологическое лечение бессимптомной гиперурикемии для профилактики подагры, заболеваний почек или кардиоваскулярных событий не рекомендуется. Уровень доказательности — 2b.

♦ КАКОВ ОБОБЩЕННЫЙ АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ?

В реальной клинической практике актуальным является алгоритм лечения подагры, основанный на уточнении типа гиперурикемии (рис. 30).



Рис. 30. Алгоритм лечения подагры

(адаптировано по Яременко О.Б., Микитенко А.М., 2013)

♦ КАКОВЫ СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРОЛЯ ПОДАГРЫ?

Основа современной стратегии лечения подагры — достижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови $<6,0$ мг/дл (360 мкмоль/л), и чем ниже уровень, тем лучше результаты (уменьшение количества атак, размеров и количества тофусов). Очевидно, что добиться такого результата без диетических рекомендаций и применения уратснижающей терапии в большинстве случаев невозможно. Именно поэтому такая терапия должна быть рассмотрена и обсуждена с каждым пациентом с установленным диагнозом подагры после первых проявлений заболевания (рис. 31).

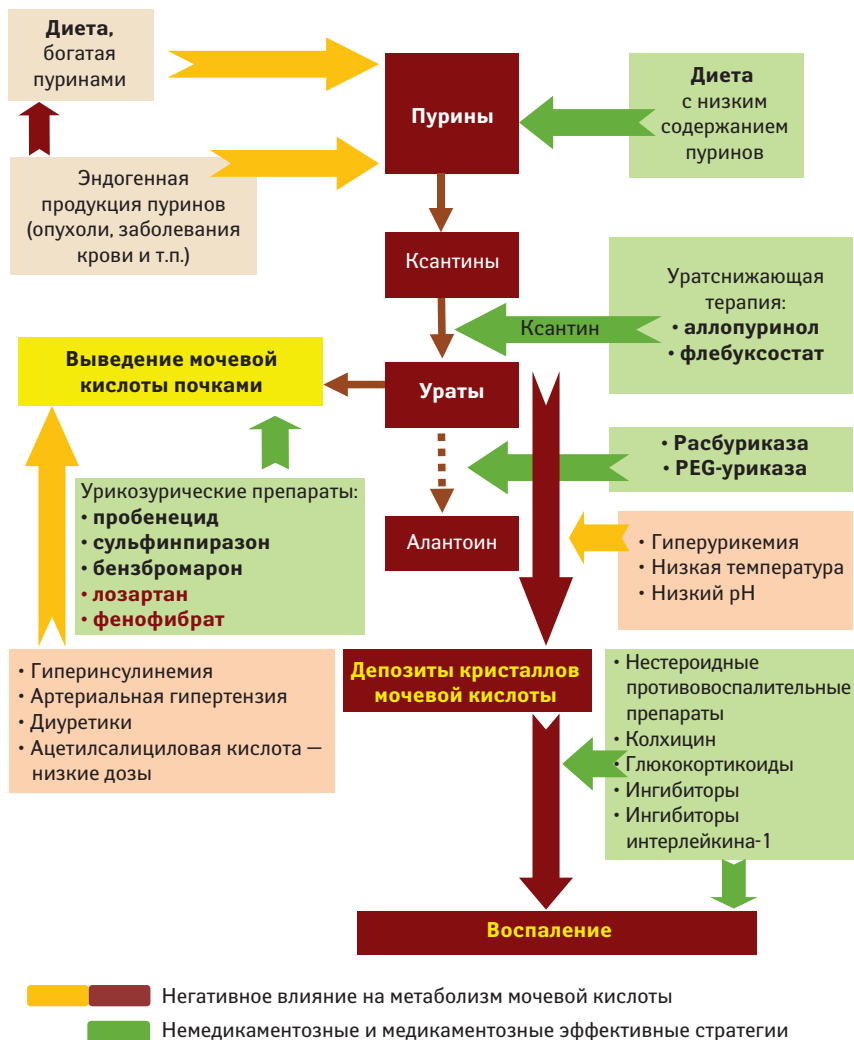


Рис. 31. Патогенетические механизмы подагры и терапевтические стратегии (адаптировано по American College of Rheumatology, 2012)

Такая таргетная стратегия уратснижающей терапии снижает частоту приступов артрита, а в случае растворения кристаллов мочевой кислоты, в том числе тофусных отложений, при сохраняющейся нормоурикемии (целевом уровне мочевой кислоты сыворотки крови) — предотвращает возможность возникновения новых приступов, улучшает качество жизни, уменьшает негативное влияние гиперурикемии на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, функцию почек и смертность. Недавно было проведено международное многоцентровое исследование, одной из целей которого было установление критериев оценки пациентом результатов терапии подагры. Оказалось, что главное реальное пожелание пациентов с подагрой, соответствующее «удовлетворительному контролю над заболеванием», — отсутствие или наличие не более одного приступа артрита в год. И только комплаенс врача и больного, основанный на доверии, взаимопонимании, информированности и взаимодействии, способен обеспечить приверженность к лечению и полный эффективный контроль заболевания.

♦ КАКОВА ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ПОДАГРОЙ?

Весьма удачной и актуальной является тактическая формула, предложенная М.А. Becker (2010): «Подагра — как спички»: нестероидные противовоспалительные препараты — гасят огонь, колхицин (профилактически) — держит спички мокрыми, ингибиторы ксантиноксидазы — удаляют спички». Понимание сценария течения подагры определяет современную врачебную тактику и ее эффективность (рис. 32).



Рис. 32. Сценарий течения подагры и врачебная тактика

♦ КАКОВЫ РЕКОМЕНДАЦИИ EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM 2016 ПО ЛЕЧЕНИЮ ОБОСТРЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ?

Ключевые тезисы терапевтического успеха при подагре определены рекомендациями European League Against Rheumatism 2016 (рис. 33).

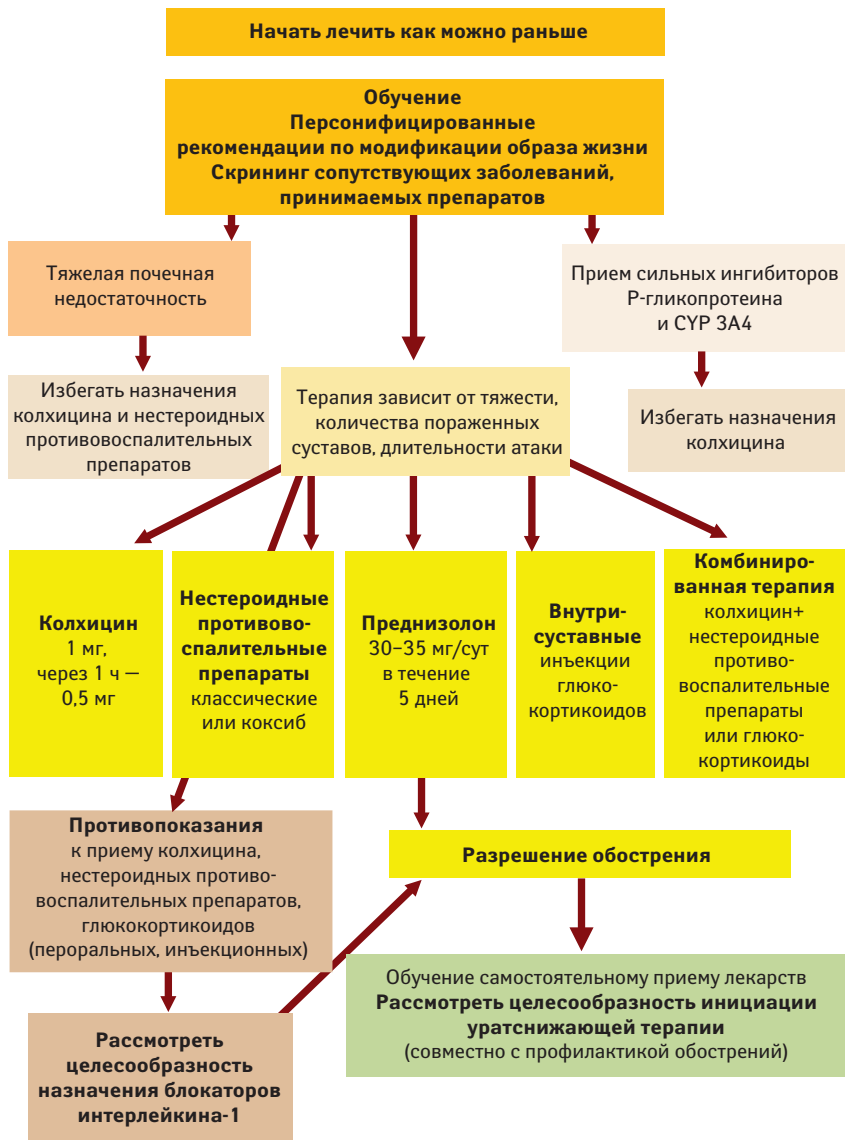


Рис. 33. Рекомендации European League Against Rheumatism 2016 по лечению подагры

✦ КАКОЙ ДОЛЖНА БЫТЬ ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТУ С ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ?

Во-первых, необходимо определить индивидуальные относительно конкретного пациента факторы риска (ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, гипер- и дислипидемия, микроальбуминурия и др.), провести стратифи-

кацию по риску сердечно-сосудистых осложнений и определить суммарный риск по шкале SCORE.

Во-вторых, своевременно (неотложно!) планировать лечение гиперурикемии, которое состоит в восстановлении баланса между продукцией мочевой кислоты и ее выведением. Своевременное выявление и адекватное лечение больных с гиперурикемией важно потому, что этот фактор риска является модифицируемым, то есть таким, который поддается коррекции и может оказать влияние на изменение прогноза развития сердечно-сосудистых осложнений и жизни к лучшему.

Независимо от стадии заболевания, от асимптоматической гиперурикемии до хронической тофусной подагры, всем пациентам должны быть даны рекомендации по соблюдению низкопуриновой диеты и образу жизни.

Базисная терапия предполагает применение урикодепрессивных препаратов (аллопуринола, тиопуринола, фебуксостата, оротовой кислоты), которые можно комбинировать с урикозурическими (пробенецид, сульфинпиразон, бензбромарон, бензйодарон, этамид), а в случае наличия уrolитиаза — назначать уриколитические препараты.

Нефармакологические методы дополняют, но не заменяют базисное лечение подагры. К ним относятся мероприятия по уменьшению массы тела, необходимость придерживаться низкопуриновой диеты (стол № 6 и 6е по М. Певзнеру), ограничение употребления алкоголя (особенно пива и вин, содержащих молибден — кофактор ксантиноксидазы), фито-, бальнео-, физиотерапия.

♦ ЧТО ОЗНАЧАЕТ БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ ПОДАГРЫ?

Базисная терапия направлена на нормализацию пуринового обмена. Главный ее принцип — длительное, непрерывное применение противоподагрических препаратов (урикодепрессивных, урикозурических и комбинированных) до достижения целевого сывороточного уровня мочевой кислоты <6 мг/дл (360 мкмоль/л), который должен поддерживаться на протяжении всей жизни пациента.

Любая базисная уратснижающая терапия должна начинаться с низких доз препаратов и впоследствии титроваться путем повышения, пока целевой сывороточный уровень мочевой кислоты не будет достигнут. Такая тактика постепенного повышения дозы уратснижающих препаратов преследует несколько задач:

- снижение частоты острых приступов артрита в первые месяцы после инициации лечения;
- обеспечение лучшей приверженности к лечению;
- возможности использования минимальных эффективных доз, что снизит вероятность развития дозозависимых нежелательных реакций.

Сегодня уратснижающая терапия может применяться и с целью снижения кардиоваскулярного риска, и улучшения качества жизни пациентов с подагрой благодаря непосредственному снижению риска метаболических нарушений и состояний, как и их осложнений, ассоциированных с сывороточными уровнями мочевой кислоты.

♦ КАКАЯ ТАКТИКА РЕКОМЕНДОВАНА EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM 2016 ПО КОРРЕКЦИИ ГИПЕРУРИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ?

Ключевым критерием эффективности терапевтических подходов в лечении подагры является коррекция гиперурикемии (рис. 34).

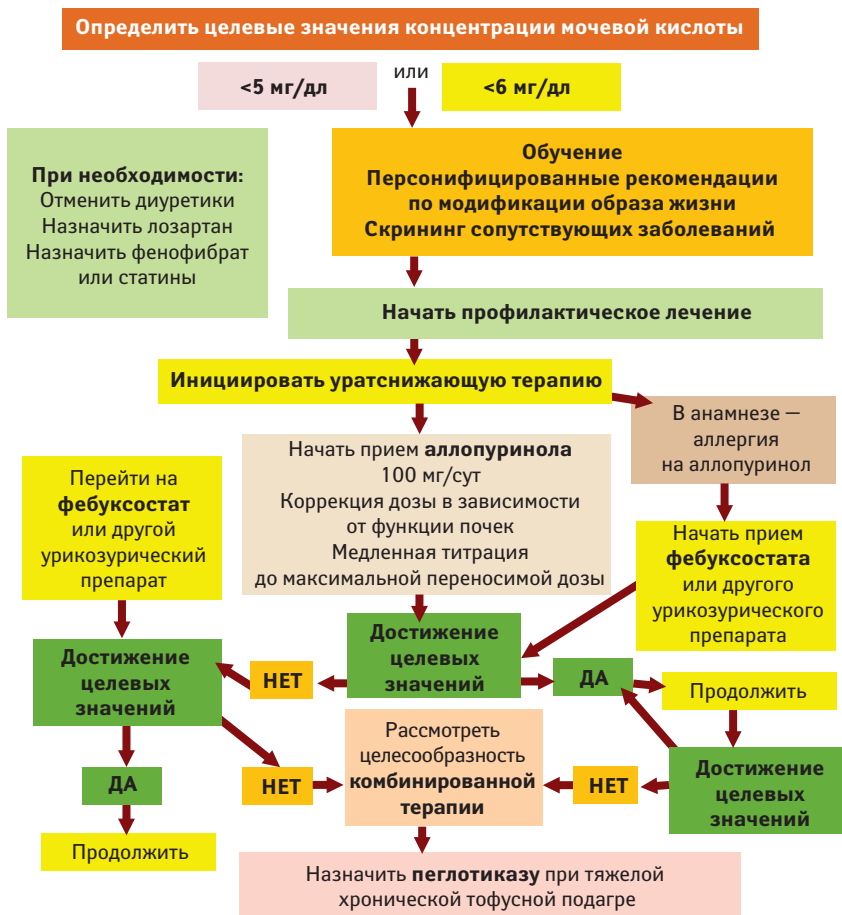


Рис. 34. Рекомендации European League Against Rheumatism 2016 по коррекции гиперурикемии

✦ КОМУ НАЗНАЧАЕТСЯ УРАТСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ?

- Клинические проявления: 2 и более атаки подагры, наличие тофусов, наличие мочекаменной болезни.
- Группы риска: артериальная гипертензия, ожирение, гиперлипидемия, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II.
- Редкие почечные синдромы (например магний-теряющая почка).

✦ КАКИМ ОБРАЗОМ ДОСТИГАЕТСЯ ГИПОУРИКЕМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ?

Существует 3 механизма достижения гипоурикемического эффекта (рис. 35):

- 1) усиление выведения мочевой кислоты почками (пробенецид, бензбромарон, магниева соль оротовой кислоты);

- 2) уменьшение образования мочевой кислоты (угнетение ксантиноксидазы аллопурином и фебуксостатом; магниевая соль оротовой кислоты);
- 3) прямая деградация растворимых уратов (пеглотиказа).

♦ КАКОВЫ ЗАДАЧИ УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ?

- Уменьшение выраженности/устранение подагрических атак.
- Замедление прогрессирования хронической болезни почек;
- снижение кардиальных рисков при наличии метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, артериальная гипертензия;
- уменьшение размеров тофусов.

Снижение концентрации мочевой кислоты обеспечивает непосредственное улучшение функции почек, восстановление эффекта петлевых диуретиков, кардиопротекторный эффект, уменьшение необходимости применения нестероидных противовоспалительных препаратов, оказывающих негативный вазопрессорный кардио- и ре-нальные эффекты.

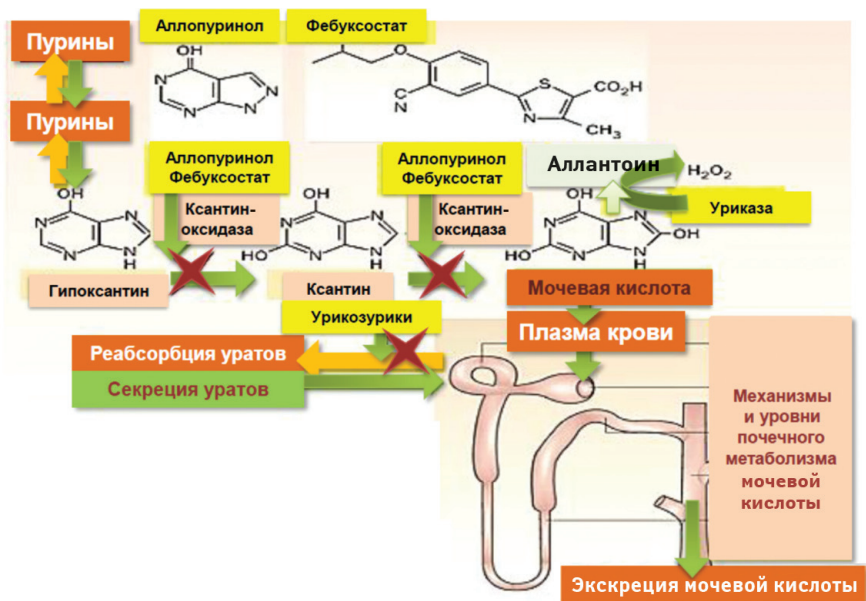


Рис. 35. Метаболизм мочевой кислоты и механизм действия уратснижающих и урикозурических препаратов

♦ КАКИЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИМЕНЯЮТСЯ С УРИКОДЕПРЕССИВНОЙ ЦЕЛЬЮ?

Урикодепрессивные препараты угнетают образование мочевой кислоты в организме человека, основные из них:

- **Аллопуринол.** В соответствии с Рекомендациями European League Against Rheumatism, аллопуринол является основным урикодепрессивным препаратом в программе уратснижающей терапии при хронической гиперурикемии. Этот препарат блокирует фермент ксантиноксидазу, вследствие чего угнетается преобразование гипоксантина в ксантин и далее — в мочевую кислоту. Аллопури-

нол также оказывает мощное антиоксидантное действие, с которым и связывают его позитивное влияние на состояние больных с гиперурикемией.

Аллопуринол эффективнее плацебо даже в низких дозах (300 мг/сут), повышение дозы до 600–800 мг/сут приводит к достижению целевого уровня мочевой кислоты у 75–85% пациентов. Следует помнить, что максимальная доза препарата — 900 мг/сут. Но даже низкие его дозы (300 мг/сут) могут быть эффективны в 30–50% случаев. Метаанализ свидетельствует о схожей частоте побочных эффектов и высоком профиле безопасности применения различных уратснижающих препаратов. Повышение дозы аллопуринола необходимо не только для снижения частоты обострений, которые в этом случае развиваются реже, но и для снижения риска развития кожных реакций.

Недавнее популяционное исследование в Великобритании показало, что прием аллопуринола при подагре ассоциирован со снижением риска смерти на 19%.

Аллопуринол в высоких дозах (600 мг/сут) у пациентов со стенокардией показал себя в качестве эффективного антиишемического средства, а у пациентов с сердечной недостаточностью те же высокие дозы препарата двукратно снижали смертность, хотя механизм этого клинического эффекта пока до конца не изучен.

- ✓ Действие препарата начинается на 2-е сутки, период полувыведения достигает 22 ч, что дает возможность назначать его однократно на протяжении суток в утренние часы, когда концентрация мочевой кислоты достигает максимальных значений. Средняя суточная доза составляет 400–800 мг. После прекращения приема препарата содержание мочевой кислоты возвращается к исходному уровню уже через 4–6 дней, что, как правило, сопровождается ухудшением течения суставного синдрома. Поэтому препарат долго, беспрерывно следует принимать в поддерживающих дозах.
- ✓ Прием аллопуринола может сопровождаться некоторыми редкими, но потенциально опасными для жизни эффектами. Так, могут отмечаться эритематозное десквамативное высыпание с зудом от умеренного до тяжелого токсического эпидермального некролиза, лихорадка, гепатит, эозинофилия, ухудшение функции почек — этот симптомокомплекс называют *синдромом гиперчувствительности к аллопуринолу*. Данный синдром опосредован реакцией больных на метаболит этого препарата — оксипуринол. У пациентов пожилого возраста отмечают более высокий риск развития катаракты. В обычных условиях период полувыведения оксипуринола составляет 20 ч, а при почечной недостаточности может достигать 10 сут.
- ✓ По рекомендациям экспертов European League Against Rheumatism, в случае возникновения синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу следует попытаться улучшить состояние больного при помощи нефармакологических методов (коррекции диеты, ограничения употребления алкоголя, уменьшения массы тела и др.). В случае неэффективности этих мероприятий рекомендуется провести десенсибилизацию к аллопуринолу. Однако она не показана пациентам с тяжелыми побочными реакциями или с синдромом гиперчувствительности к аллопуринолу.
- ✓ Аллопуринол может усиливать действие непрямых антикоагулянтов, повышает концентрацию теофиллина, в связи с чем требуется снижение дозы теофиллина.

Таким образом, целесообразно титрование дозы аллопуринола, и, если результат не достигнут, следующим шагом будет замена на другой ингибитор ксантиноксидазы (febуксостат).

- **Фебуксостат** — 2-(3-циано-4-изобутоксифенил)-4-метилтиазол-5-карбоксовая кислота, мощный селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы, метаболизируется в печени и почти не экскретируется почками, что позволяет применять его при неэффективности терапии аллопуринолом, при непереносимости аллопуринола, в том числе из-за аллергических реакций, у пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью.

В Украине, как и в Европе, препарат зарегистрирован в дозах 80 и 120 мг, последняя — максимальная суточная доза, возможность достижения целевого уровня мочевой кислоты при применении которой превышает 80% начальной дозы 40 мг. Титрование в течение 2 нед до 80 мг, при недостижении целевого уровня мочевой кислоты — до 120 мг в течение 2 нед. Средняя эффективная доза 80 мг в 1,5–2 раза эффективнее 300 мг аллопуринола.

Клинические исследования показали высокую эффективность этого препарата в сравнении с аллопуринолом, при этом профиль безопасности и переносимости фебуксостата значительно превосходит таковой аллопуринола. Отдельно следует отметить, что при лечении фебуксостатом не требуется коррекции дозы у пациентов пожилого возраста и его применение не противопоказано у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Согласно Рекомендациям Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency — EMA) 2013 г., с некоторой осторожностью следует применять фебуксостат у пациентов с уже диагностированными ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью, несмотря на то, что в исследованиях показано значительное снижение общей и кардиальной смертности у пациентов с гиперурикемией на фоне лечения фебуксостатом. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) не указывает на подобные ограничения при применении фебуксостата.

- **Пеглотиказа.** Пациентам с кристалл-верифицированной тяжелой, изнуряющей хронической тофусной подагрой и низким качеством жизни, у которых целевой сывороточный уровень мочевой кислоты не достигнут при применении любых других доступных лекарственных препаратов в максимальной дозе (включая комбинации), показана пеглотиказа.

Пеглотиказа, препарат пегилированной уриказы, продуцируемый генетически модифицированным штаммом *Escherichia coli* и катализирующий окисление мочевой кислоты в аллантаин, — последний шанс при рефрактерности к ингибиторам ксантиноксидазы, урикозурикам и их комбинации. Назначение препарата позволяет достичь целевого уровня мочевой кислоты у 42% пациентов, но широкое его применение ограничено из-за частых аллергических реакций и высокой стоимости.

Пеглотиказа — 8 мг, внутривенная инфузия один раз в 2 нед на протяжении 12–16 нед. Контроль уровня мочевой кислоты, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы перед каждой инфузией. Требуется премедикации антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами. Профилактика обострения должна быть начата за ≥ 7 дней до введения пеглотиказы.

- ✓ Высокий риск инфузионных реакций (26% против 5% при введении плацебо) даже при проведении премедикации, особенно у пациентов без ответа на лечение и при наличии антител к пеглотиказе. Анафилактические реакции развиваются у 5% пациентов (в группе плацебо — 0%). Нет данных относительно безопасности и эффективности пеглотиказы при перерыве в лечении больше чем 4 нед. Не назначать пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; назначать осторожно больным с застойной сердеч-

ной недостаточностью (мало данных о безопасности, в клинических исследованиях зафиксированы осложнения).

- **Тиопуринол.** Действие тиопуринола связано с блокадой глутаминфосфорибозилтрансферазы. Препарат назначают в дозах, аналогичных аллопуринолу.
- **Оротовая кислота** (витамин В₁₂) — природный метаболит, промежуточный продукт в образовании пиримидиновых нуклеотидов. Формирование пуриновых нуклеотидов тесно связано с синтезом пиримидиновых нуклеотидов. В регулировании этого соотношения важную роль играет 5-фосфорибозилпирофосфат, путем связывания которого можно получить гипоурикемический эффект. Оротовая кислота повышает также урикозурию. Установлена способность оротовой кислоты стимулировать синтез аденозинтрифосфата в клетке, что улучшает ее энергетическое обеспечение. Усиливая образование рибозы, она активирует пентозный цикл и оказывает противовоспалительное действие. Хорошо известно гиполипидемическое действие оротовой кислоты. Эффективность 2000 мг оротовой кислоты в снижении уровня мочевого кислоты в плазме крови сопоставима с 300 мг аллопуринола. Едва ли не самым главным приоритетом препарата является его безопасность. Не существует также противопоказаний для его назначения при подагрической нефропатии, как при латентном, так и при уrolитиазном и протеинурическом ее вариантах. Лечение оротовой кислотой проводят курсами по 3 нед в дозе 1,5–3 г/сут в 3 приема до еды с перерывами на 3 нед (лучшим выбором является ее магниевая соль).
 - ✓ Абсолютные противопоказания для оротовой кислоты неизвестны, за исключением гиперкалиемии, когда можно назначать ее магниевую соль. Среди доступных на украинском рынке препаратов для коррекции гиперурикемии следует обратить внимание на препарат оротата магния, выпускающийся в таблетках по 500 мг. Противопоказаниями для назначения магния оротата являются повышенная чувствительность к компонентам препарата, гипермагниемия, гипокальциемия, мочекаменная болезнь (фосфатные и кальциево-магниевые конкременты), нарушение функции почек, выраженная брадикардия и атриовентрикулярная блокада (I–II степени), а также детский возраст. Как недостаток его применения возможна диарея. Этот препарат может быть использован при непереносимости/плохой переносимости аллопуринола или как самостоятельная альтернативная терапия, в том числе у беременных и кормящих. Более половины беременных, имеющих повышенный уровень мочевого кислоты и эпизодические проявления подагры, начиная со II триместра. С учетом способности снижать аппетит, его применение у данной категории пациентов становится особенно привлекательным.
- **Фенофибрат.** Единственный среди фибратов существенно снижает уровень мочевого кислоты и замедляет темпы прогрессирования подагрического поражения почек.
- **Тиениловая кислота** (диуретик) — имеет преимущественно уридепрессивное действие, существенно снижает содержание мочевого кислоты в сыворотке крови уже через несколько часов после первого приема, назначается большим подагрой с артериальной гипертензией в дозе 250 мг/сутки в 1–2 приема на протяжении нескольких месяцев или лет.
 - ✓ Чтобы предотвратить острое повышение содержания мочевого кислоты в моче после ее приема (камни, острая закупорка канальцев уратами с почечной недостаточностью), за 3 дня до назначения отменяют другие диуретики, рекомендуют также достаточный водный режим на протяжении

3 дней до назначения и собственно при назначении. Не комбинируют с антагонистами альдостерона и снижают дозу антикоагулянтов при совместном назначении.

- **Сибутрамин** — препарат, который используется для уменьшения массы тела у больных ожирением. По результатам последних исследований, лечение сибутрамином способствует значительному снижению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови.

◆ **КАК ПРАВИЛЬНО ПЛАНИРОВАТЬ ДОЛГОВРЕМЕННУЮ УРАТСНИЖАЮЩУЮ ТЕРАПИЮ В ИНТЕРЕСАХ БОЛЬНОГО ПОДАГРОЙ?**

Общепринятым критерием эффективности программ медицинской реабилитации пациентов с хроническими заболеваниями сегодня является качество жизни. Установлено, что к улучшению показателя «качественно прожитый год жизни» (quality-adjusted life-year — QALY) приводят назначение фебуксостата в фиксированной дозе или при эскалации дозы, что позволяет эффективнее контролировать гиперурикемию, а также замена аллопуринола фебуксостатом или фебуксостата аллопуринолом.

Опубликованы данные фармакоэкономического анализа 5-летнего применения аллопуринола и фебуксостата, который показал, что при незначительно более высокой стоимости фебуксостат позволяет на 30% повысить вероятность хорошего ответа на лечение.

Наиболее экономически и клинически оправданна схема *«аллопуринол — фебуксостат»*, обосновывающая стартовую тактику уратснижающей терапии с аллопуринолом и последующей его заменой на фебуксостат при недостижении у пациента целевых уровней мочевой кислоты в сыворотке крови. У некоторых пациентов с подагрой аллопуринол неэффективен даже в максимальной дозе.

Еще в 2008 г. Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (*National Institute for Health and Clinical Excellence — NICE*) представил результаты фармакоэкономического анализа терапии фебуксостатом в дозах 80, 120 мг и аллопуринолом в дозе 300 мг в течение 1 и 2 лет. Эффективность проводимой терапии составила 16 574 и 15 545 фунтов стерлингов за качественно прожитый год жизни соответственно. Эксперты института рекомендовали использовать фебуксостат у пациентов с подагрой, которые нечувствительны к аллопуринолу или имеют противопоказания к его назначению.

◆ **ЧТО ДОЛЖЕН ЗНАТЬ ВРАЧ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ АЛЛОПУРИНОЛОМ?**

Аллопуринол — неселективный ингибитор фермента ксантиноксидазы. Он препятствует превращению гипоксантина в ксантин и далее в мочевую кислоту. Ее содержание в крови снижается, одновременно уменьшается урикозурия. Как следствие, отсутствует риск образования уратных камней в мочевых путях. Препарат можно применять при патологии почек, но без выраженной почечной недостаточности. Лечение аллопуринолом продолжается многие годы, практически непрерывно.

Показаниями для назначения аллопуринола являются:

- подтвержденный диагноз «хронический подагрический артрит»;
- гиперсекреция мочевой кислоты (более 800 мг/сут без диеты и более 600 мг при низкопуриновой диете);
- поражение почек со снижением клиренса креатинина менее 80 мл/мин;
- образование тофусов в мягких тканях и субхондральной кости;
- нефролитиаз;

- стойкое повышение уровня мочевой кислоты более 13 мг/дл у мужчин и более 10 мг/дл — у женщин;
- противопоказания к назначению урикозурических препаратов;
- проведение цитотоксической терапии или рентгенотерапии по поводу лимфо-пролиферативных заболеваний;
- подагра, не контролируемая урикозурическими агентами и колхицином, манифестирующая затяжными атаками и/или неконтролируемой гиперурикемией;
- признаки подагрической нефропатии.

При выборе аллопуринола в качестве уратснижающей терапии необходимо помнить следующее:

- не рекомендуется начинать терапию при острой суставной атаке;
- назначать следует не ранее чем через 2 нед после купирования приступа острого артрита, постепенно титровать дозу до эффективной, отслеживая возможные нежелательные явления;
- если приступ развился на фоне терапии аллопуринолом, прием препарата следует продолжить, но снизить дозу;
- необходимо тщательное титрование дозы;
- для профилактики острых приступов артрита, иногда возникающих на старте лечения, и предупреждения развития аллергических и тяжелых побочных реакций начальные дозы должны быть низкими;
- о правильном подборе дозы свидетельствует скорость снижения уровня гиперурикемии — не более 0,1–0,6 мг/дл, или 10% от исходных цифр в течение месяца;
- для профилактики острого приступа в начале приема аллопуринола возможно назначение низких доз колхицина или нестероидных противовоспалительных препаратов;
- при отмене аллопуринола отмечается быстрое (в течение 3–4 дней) повышение уровня мочевой кислоты;
- после возникновения артрита требуются повторные исследования уровня мочевой кислоты, поскольку во время приступов ее уровень обычно ниже, чем в период между приступами.

Начальная доза аллопуринола составляет 50–100 мг/сут, затем ее ежедневно повышают на 100 мг и доводят до 200–300 мг при легких и до 400–500 мг при средних и тяжелых формах заболевания. Тем не менее в клинической практике широко используемая доза аллопуринола составляет 300 мг/сут (90–95% пациентов с подагрой), но для контроля гиперурикемии этого довольно часто бывает недостаточно. Экспертами Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США одобрены дозировки до 800 мг/сут.

Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови начинает снижаться на 2–3-й день терапии и достигает нормальных значений на 7–10-й день. По мере уменьшения гиперурикемии снижается и доза аллопуринола. Стойкая нормализация урикемии, как правило, отмечается через 4–6 мес, после чего назначается поддерживающая доза — 100 мг/сут.

Снижение частоты и интенсивности приступов, размягчение и рассасывание тофусов наблюдают через 6–12 мес приема препарата. После продолжительного лечения могут полностью исчезнуть хронические суставные проявления.

Заметного влияния на подагрическую нефропатию препарат не оказывает. При снижении функции почек доза аллопуринола определяется исходя из значений клиренса креатина. Если клиренс креатина не более 60 мл/мин, суточная доза может составлять 200 мг, менее 40 мл/мин — не должна превышать 100 мг, ниже

10 мл/мин — 100 мг 1 раз в 3 дня. Применение более высоких доз может усугубить хроническую почечную недостаточность. Это связано с тем, что аллопуринол блокирует пуриновый распад до ксантина, уровень последнего в крови и в моче возрастает многократно. Ксантинемия и ксантинурия негативно воздействуют на почки.

Среди недостатков терапии аллопуринолом указывают на развитие серьезных нежелательных реакций в виде прогрессирующей почечной недостаточности, гепатотоксичности, аллергических реакций, в том числе тяжелых: синдрома *Стивенса — Джонсона*, эпидермальный некролиз, *DRESS*-синдром (синдром лекарственно-индуцированной гиперчувствительности с эозинофилией). К возможным причинам развития таких тяжелых реакций на аллопуринол относят носительство гена *HLA-B 5801*, которое с высокой частотой отмечают в разных этнических популяциях, особенно распространено в Азии (17%).

Побочные реакции на аллопуринол:

- отмечают в 5–20% случаев;
- чаще — обострение подагры;
- реже — макулопапулезные высыпания (2–3,5%);
- редко — синдром гиперчувствительности к аллопуринолу. Среднее время развития — на 3-й и 5-й неделе: лихорадка, острый дерматит, острый гепатит, нефрит, лейкоцитоз, эозинофилия.

Эффективное лечение основано на ранней диагностике, своевременной немедленной отмене препарата, поддерживающих мероприятиях. Эффективность стероидов не доказана.

Взаимодействие аллопуринола с другими препаратами может быть клинически значимым. Так, сочетанное применение *аллопуринола* с *ампициллином* либо *амоксцициллином* повышает риск развития аллергических реакций, кожных проявлений и анафилактических реакций; при применении с *каптоприлом* замедляет метаболизм теофиллина. При сочетанном применении с *непрямыми антикоагулянтами* или *производными кумарина* необходимо снизить дозы последних, так как возникает ингибирование метаболизма и повышение эффективности, необходим более частый контроль показателей свертывания крови. При применении препарата с *азатиоприном*, *меркаптопурином*, *циклофосфамидом* повышается не только терапевтический эффект, но и токсический эффект последних. При сочетании с высокими дозами *салицилатов* снижается эффективность самого препарата.

Противопоказаниями к применению аллопуринола служат выраженные нарушения функции печени, гемохроматоз, бессимптомная гиперурикемия (кроме злокачественных заболеваний с гиперурикемией), беременность, детский возраст.

♦ ПОЧЕМУ НУЖНЫ НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ?

Необходимость введения в клиническую практику новых препаратов, обладающих патогенетическим действием при подагре, была подтверждена результатами наблюдательного исследования CACTUS, проведенного во Франции и Греции. В исследовании приняли участие 3079 пациентов с подагрой. Средний уровень мочевой кислоты — 8,7 мг/дл. Все пациенты получали рекомендации по диете и модификации образа жизни. На момент включения в исследование 81,5% из них получали уратснижающую терапию, преимущественно аллопуринол.

Изучены причины недостаточной эффективности лечения подагры и его прекращения пациентами. Среди причин прекращения приема препарата указывали: отсутствие эффекта в отношении снижения уровня мочевой кислоты — 47% пациентов,

отсутствие уменьшения выраженности симптомов болезни — 34%, плохой комплаенс — 23%.

Однако существует мнение, что низкая чувствительность к аллопуринолу отмечается редко и связана, как правило, с низким комплаенсом, неадекватными дозами и продолжающимся употреблением пациентами алкоголя.

♦ ЧТО ДОЛЖЕН ЗНАТЬ ВРАЧ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ФЕБУКСОСТАТОМ?

Фебуксостат — это новые возможности уратснижающей терапии (European League Against Rheumatism, 2016). Это — мощный селективный непуринный ингибитор ксантиноксидазы, его константа ингибирования *in vitro* составляет <1 нМ. Установлено, что фебуксостат в отличие от аллопуринола подавляет активность как окисленной, так и восстановленной формы фермента (аллопуринол связывается только с окисленной формой фермента, и эта связь более слабая). При этом ингибирование ксантиноксидазы осуществляется посредством образования высокоаффинных связей. Фебуксостат практически не влияет на активность других ферментов пуринового и пиримидинового метаболизма.

Характерен естественный печеночный метаболизм: глюкуронизация и оксидация. Почечная экскреция фебуксостата и активных метаболитов <10% дозы.

Препарат показан больным подагрой, не ответившим на лечение аллопуринолом или имеющим противопоказания к его назначению.

Производитель препарата *Аденурик®* (фебуксостат) — *Menarini International Operations Luxembourg S.A. (LUX)*. После перорального приема Аденурик® абсорбируется быстро и в большом объеме — от 82 до 86%. Период полувыведения составляет от 4 до 18 ч и зависит от дозы препарата. Прием пищи не влияет на скорость всасывания и концентрацию вещества в плазме крови.

Связь активного вещества с белками крови достигает практически 100%. Метаболизируется Аденурик® преимущественно в печени, благодаря связыванию с глюкуронилтрансферазой и в незначительной степени с участием ферментов системы цитохромов P450. Около 50% препарата выводится с мочой в связанном виде.

Начальная терапевтическая доза фебуксостата составляет 80 мг/сут. Если в течение месяца концентрация мочевой кислоты в крови не снижается до целевых значений, дозу повышают до 120 мг/сут.

Эффект терапии отмечается через 4–5 нед, исчезновение симптомов — в течение 3–4 мес.

Важно, что фебуксостат в отличие от аллопуринола не ассоциируется с прогрессированием хронической почечной недостаточности. Фармакокинетика препарата не изменяется у пациентов с легкой или средней степенью почечной дисфункции.

Взаимодействие Аденурика с другими препаратами клинически незначимо. Ибупрофен и варфарин не влияют на связывание фебуксостата с белками плазмы крови. Получены данные об отсутствии взаимодействия фебуксостата с колхицином, напроксеном, индометацином.

Противопоказаниями для приема фебуксостата являются индивидуальная непереносимость и хроническая сердечная недостаточность. С особой осторожностью следует применять препарат при развитии гиперурикемии на фоне химиотерапии. Из наиболее частых (меньше одного случая на тысячу) побочных эффектов следует отметить головокружение, тошноту, диарею и головную боль.

◆ КАКОВА ТАКТИКА УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК?

В соответствии с Рекомендациями European League Against Rheumatism (2016) у пациентов с нарушенной функцией почек максимальная доза аллопуринола должна быть скорректирована исходя из клиренса креатинина. Если целевой сывороточный уровень мочевой кислоты не может быть достигнут при этой дозе, пациента следует перевести на прием фебуксостата либо бензбромарона с аллопуринолом или без него, исключая пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин.

У этой категории пациентов следует помнить о повышении риска развития тяжелых аллергических реакций в рамках синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу, вероятность которого повышается при сниженной почечной функции, что служит основанием для индивидуального вычисления допустимой дозы препарата в зависимости от скорости клубочковой фильтрации.

Развитие таких реакций происходит редко, может быть связано с носительством гена *HLA B5801*, отмечаемого преимущественно в популяциях стран Азии (Корея, Тайвань и др.). Высокий уровень смертности при их развитии требует строгого контроля применения препарата в случае наличия факторов риска. Однако существуют исследования, ставящие под сомнение необходимость лимитирования дозы аллопуринола при хронической почечной недостаточности.

Препаратами выбора при хронической болезни почек являются фебуксостат и урикозурики. У пациентов с хронической болезнью почек эффективность фебуксостата превышает таковую аллопуринола в случае применения последнего в низких дозах, рассчитанных исходя из клиренса креатинина.

◆ КАКИЕ ПРЕПАРАТЫ ИСПОЛЗУЮТСЯ С УРИКОЗУРИЧЕСКОЙ ЦЕЛЬЮ?

Большой проблемой является отсутствие в Украине зарегистрированных урикозуриков (препараты, повышающие выведение мочевой кислоты почками) без перспективы их появления в ближайшее время. В большинстве случаев для адекватной терапии достаточно аллопуринола и фебуксостата, но для некоторых пациентов, резистентных к терапии ингибиторами ксантиноксидазы, урикозурические препараты — это едва ли не единственная возможность контролировать заболевание.

Использование урикозурических средств ограничено: их назначают только как альтернативу аллопуринолу при почечном типе гиперурикемии с недостаточным выведением мочевой кислоты (<1,8 ммоль/сут), но лишь при отсутствии хронической почечной недостаточности, уролитиаза, заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта. Необходимо отметить, что у почти половины больных есть такие противопоказания. Необходимо принять во внимание и то, что при гиперпродукции уратов, снижении диуреза и наличии почечных конкрементов урикозурические средства обуславливают увеличение выделения мочевой кислоты почками, способствуют выпадению ее кристаллов в мочевых путях, провоцируя приступы почечной колики.

- **Пробенецид.** На протяжении 1-й недели применяют в дозе 0,25 г 2 раза в сутки. В случае недостаточного эффекта через 3–4 дня дозу начинают повышать каждую неделю на 0,5 г. Между приступами хронической подагры назначают поддерживающую терапию пробенецидом в дозе 0,25 г 1–2 раза в сутки. Препарат нельзя комбинировать с аллопуринолом (усиление выраженности побочных эффектов).



Рис. 36. Алгоритм лечения острого подагрического артрита
(по Максудовой А.Н., Салихову И.Г., Хабирову Р.А., 2008)

- ✓ Наиболее частыми побочными эффектами являются головная боль, диспепсия, диарея, дерматит, лихорадка, анемия. Предостережение: возможно обострение подагры.
- **Сульфинпиразон.** Назначают в дозе 0,2–0,6 г/сут в 2–4 приема на протяжении 2–6 мес. Препарат является производным пиразолона, поэтому проявляет противовоспалительную активность. У больных с сердечной недостаточностью сульфинпиразон может усиливать отечный синдром.
 - ✓ Возможны тяжелые осложнения со стороны почек, печени, провоцирует обострение язвенной болезни, в связи с чем для плановой терапии не используется.
- **Бензбромарон.** Не только усиливает выделение уратов почками (тормозит канальцевую реабсорбцию), но также тормозит синтез пуриновых оснований и всасывание мочевой кислоты из кишечника. Его дозу можно не снижать при умеренной почечной недостаточности (в отличие от аллопуринола). Для него

не характерны серьезные побочные реакции (у 3–4% пациентов развивается диарея и зудящая кожная сыпь), однако необходим контроль лечения в связи с гепатотоксичностью. Назначают по 50–100 мг 3 раза в сутки. Можно комбинировать с аллопуринолом.

- **Комбинированный препарат, содержащий 100 мг аллопуринола и 20 мг бензбромарона** — сочетает действие обоих антиподагрических средств: ингибирует синтез мочевой кислоты и повышает ее экскрецию с мочой. Назначают по 1 таблетке в сутки.
- **Этебенецид.** По выраженности урикозурического эффекта уступает сульфипиразону и пробенециду. Препарат принимают в дозе 0,35–0,7 г 4 раза в сутки на протяжении 10–12 дней с последующим перерывом на протяжении 5–7 дней (в год необходимо 3–4 курса лечения).
- **Ферментные препараты** разрушают мочевую кислоту. Уратоксидаза окисляет мочевую кислоту, превращая ее в неактивный алантоин, который быстро растворяется в воде и выводится из организма с мочой. Препараты назначают при компенсированной стадии хронической почечной недостаточности по 1000–2000 ЕД в сутки на протяжении 2 недель.
- **Лозартан.** Оказывает урикозурическое действие путем блокады реабсорбции уратов и единственный среди других антигипертензивных препаратов достоверно снижает уровень мочевой кислоты в плазме крови.
- **Энтеросорбция** — прием сорбентов приводит к фиксации уратов на поверхности препаратов, не препятствует их всасыванию в кровь (30% мочевой кислоты реабсорбируется из желудочно-кишечного тракта), что ведет к снижению урикемии.

♦ КАКОВ АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА?

В соответствии с современными Рекомендациями European League Against Rheumatism (2016) лечение острого приступа артрита при подагре должно начинаться как можно раньше. Хорошо информированные пациенты должны быть обучены самостоятельному принятию решения о начале терапии при появлении первых симптомов. Выбор препарата должен быть основан на данных предшествующего собственного опыта пациента и наличии противопоказаний к инициации приема того или другого лекарственного средства. Пациенту предлагается держать «*таблетку в кармане*», хотя данная рекомендация основана исключительно на мнении экспертов.

В качестве препаратов первой линии противовоспалительной терапии рассматриваются нестероидные противовоспалительные препараты, колхицин и глюкокортикостероиды. Сравнительно недавний систематический обзор показал, что нестероидные противовоспалительные препараты (в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2), глюкокортикостероиды (перорально и внутримышечно), колхицин и ингибитор интерлейкина-1 (канакинумаб) являются эффективными методами лечения при острых приступах (рис. 36).

Наиболее сложным является выбор препарата, осуществляемый исходя из анализа противопоказаний (табл. 17). По некоторым данным, частота абсолютных или относительных противопоказаний к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов в зависимости от частоты приступов артрита (чем она выше, тем вероятнее наличие противопоказаний) у пациентов с подагрой колеблется от 78,7 до 91,5%, колхицина — от 46,5 до 47,1%, глюкокортикоидов — от 87,3 до 96,4%.

При наличии абсолютных противопоказаний и/или неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, колхицина и глюкокортикоидов,

Фармакотерапия острой подагры
(адаптировано по Terkeltaub R.A., 2003)

Препарат/дозы	Предостережения	Комментарии
Нестероидные противовоспалительные препараты		
Индометацин по 50 мг 3 раза в сутки на протяжении 4–10 дней Сулиндак по 200 мг 2 раза в сутки Диклофенак по 75 мг 2 раза в сутки Нимесулид по 100 мг 2 раза в сутки Мелоксикам 7,5–15 мг 1 раз в сутки (<i>per os</i> , внутримышечно)	Применять с осторожностью у пациентов пожилого возраста, больных с почечной, сердечной недостаточностью, язвенной болезнью, заболеваниями печени и у тех, кто принимает антикоагулянты (варфарин) Не назначать ацетилсалициловую кислоту и производные пропионовой кислоты!	Любой нестероидный противовоспалительный препарат эффективный кроме ацетилсалициловой кислоты и производных пропионовой кислоты (кетопрофен, напроксен)! Применять до уменьшения выраженности симптомов + от нескольких дней до недели после
Глюкокортикостероиды		
Преднизолон <i>per os</i> по 20– 40 мг в сутки 2–3 дня, потом постепенно снизить дозу за 10–14 дней Метилпреднизолон 20–40 мг внутрисуставно однократно Метилпреднизолон 80–120 мг внутримышечно однократно	Не назначать пациентам с септическим поражением суставов и с осторожностью назначать больным с сахарным диабетом	Любой глюкокортикостероид <i>per os</i> эффективен. Внутрисуставное введение считается лечением выбора только тогда, когда поражены 1–2 легкодоступных сустава
КОЛХИЦИН		
Колхицин по 0,6 мг <i>per os</i> 2–3 раза в сутки Дозы (в зависимости от клиренса креатинина): • 50 мл/мин: 0,6 мг 2 раза в сутки • 35–50 мл/мин: 0,6 мг/сут • 10–34 мл/мин: 0,6мг в 2–3 дня • <10 мл/мин: не назначать!	Не назначать пациентам с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью, поскольку это может привести к супрессии костного мозга и нейромиопатии	Избегать внутривенного введения; лучше начинать лечение в первые 24 ч от начала приступа; наиболее частые побочные эффекты — тошнота, рвота и диарея; пациентам пожилого возраста необходимо снизить дозу

а также отсутствии текущей инфекции, с целью купирования острого артрита возможно применение моноклональных антител к интерлейкину-1 (канакину-маб).

Целесообразность персонализированного выбора режима терапии обусловлена и индивидуальными особенностями больного, и гетерогенностью собственно подагрического процесса, протекающего с вовлечением многих органов и систем организма, что существенно модифицирует фармакодинамику препаратов, приводя к кумуляции нежелательных эффектов.

♦ КАКОВЫ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ?

Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами занимает лидирующие позиции в лечении как при остром приступе, так и хронического подагрического артрита. Считается, чем раньше назначен препарат, тем быстрее может быть достигнут анальгетический эффект. Нестероидные противовоспалительные препараты следует применять в максимальных суточных дозах, которые могут быть снижены по мере уменьшения выраженности симптоматики. Выбор конкретного нестероидного противовоспалительного препарата во многом зависит от личных предпочтений. И селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, и традиционные нестероидные противовоспалительные препараты эффективны при лечении острых приступов подагрического артрита. По эффективности инъекционные формы не превосходят пероральные.

Недавний систематический обзор, объединяющий результаты 6 рандомизированных клинических исследований (851 пациент), продемонстрировал одинаковый эффект эторикоксиба (120 мг/сутки), индометацина и диклофенака при остром артрите, с лучшей у эторикоксиба переносимостью со стороны желудочно-кишечного тракта. Другой селективный ингибитор циклооксигеназы-2 — целекоксиб также продемонстрировал сопоставимый с индометацином эффект в отношении умеренной и выраженной боли у пациентов с острым подагрическим артритом. Еще в одном систематическом обзоре был сделан вывод о том, что нестероидные противовоспалительные препараты и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 демонстрируют эквивалентные преимущества в плане уменьшения выраженности боли, отечности и улучшения общего самочувствия, однако традиционные нестероидные противовоспалительные препараты отличаются более высокой частотой отмены из-за побочных эффектов.

♦ КАКИМ НЕСТЕРОИДНЫМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ СЛЕДУЕТ ОТДАВАТЬ ПРЕДПОЧТЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПРИСТУПА ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА?

Нестероидные противовоспалительные препараты считаются лекарственными средствами первой линии. Они должны применяться в максимальной суточной дозе и отменяются через 1–2 дня после уменьшения выраженности симптомов артрита. Желательно назначать препараты, обладающие доказанной эффективностью в отношении острой боли. По эффективности инъекционные формы не превосходят пероральные.

Большинство сравнительных исследований показали сопоставимую эффективность ряда нестероидных противовоспалительных препаратов. В то же время результаты крупного рандомизированного исследования продемонстрировали, что нимесулид в дозе 200 мг/сут по сравнению с диклофенаком натрия в дозе 150 мг/сут быстрее купирует симптомы артрита при подагре и может быть эффективен даже у пациентов с негативным опытом приема других нестероидных противовоспалительных препаратов, олиго- и полиартритом, длительностью артрита более 3 мес. Наиболее часто применяют нимесулид и пациенты с подагрой самостоятельно, без предписаний врача, используя нестероидные противовоспалительные препараты для купирования приступов артрита.

По мнению экспертов, эффективность нимесулида при острой боли, когда воспаление является преобладающим компонентом, может быть объяснена быстрым началом анальгетического действия — через 15 мин после приема. Последнее обусловлено максимально быстрым высвобождением препарата благодаря гранулированной

форме выпуска. Кроме того, нимесулид обладает хорошим профилем безопасности. Сказанное предполагает возможность широкого применения препарата для лечения острой боли.

Нимесулид является одним из наиболее популярных в Украине нестероидных противовоспалительных препаратов. Это лекарственное средство было синтезировано доктором G. Moore в биохимической лаборатории ЗМ (подразделение «Riker Laboratories») и лицензирован в 1980 г. швейцарской фирмой. Сегодня его назначают в 50 странах мира, а именно в странах Европейского Союза, Южной и Центральной Америки, Китае, Индии, странах Юго-Восточной Азии. Главным преимуществом нимесулида как селективного ингибитора циклооксигеназы является значительно более низкий риск развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с традиционными неселективными нестероидными противовоспалительными препаратами.

Объективная оценка данных литературы не подтверждает существовавшую до недавнего времени мысль некоторых зарубежных авторов (более с эмоциональной, но не научной составляющей) о более высоком уровне гепатотоксичности нимесулида по сравнению с другими нестероидными противовоспалительными препаратами. По данным доказательной медицины, нимесулид является не более опасным относительно влияния на функциональное состояние печени, чем другие представители этого класса препаратов. Частота побочных эффектов при его длительном применении не превышает 1,5%, а риск повышения артериального давления существенно ниже, чем при использовании других нестероидных противовоспалительных препаратов.

Получены также данные об отсутствии негативной динамики биохимических показателей повреждения гепатоцитов или проявлений холестаза при лечении подагры нимесулидом. Особое внимание привлекают данные, свидетельствующие об отсутствии ухудшения печеночных показателей у больных, которые принимали нимесулид, с существенно повышенным исходным уровнем аланинаминотрансферазы. Эти результаты свидетельствуют об отсутствии существенной гепатотоксичности у нимесулида и позволяют его назначать при наличии показаний даже у больных с признаками сопутствующей патологии печени.

✦ КАКОВА РОЛЬ КОЛХИЦИНА В КУПИРОВАНИИ ОСТРОГО ПРИСТУПА ПОДАГРЫ?

Альтернативой нестероидным противовоспалительным препаратам как лекарственное средство первой линии может стать колхицин. В Европе (за исключением Франции) он уступает нестероидным противовоспалительным препаратам по частоте применения и популярности. Колхицин — алкалоид, получаемый из растения *Colchicum autumnale* — безвременника осеннего, используется для лечения острой подагры на протяжении многих десятилетий. Согласно современным международным и национальным рекомендациям для купирования острой атаки артрита целесообразным считается назначение у большинства пациентов низких доз колхицина (1,5 мг в первые сутки (1 мг сразу и через 1 час еще 0,5 мг) и по 1 мг со следующего дня).

Клиническая практика показывает, что эффективность низких доз колхицина была эквивалентна высоким в том случае, если колхицин в низких дозах назначали в течение первых 12 ч после начала острого приступа артрита. Колхицин оказывается гораздо менее эффективным, если его назначают после 12–24 ч от начала приступа. Именно при раннем назначении низкие дозы препарата не уступают по эффективности высоким, но в первом случае вероятность развития побочных реакций невысока и сопоставима с плацебо, во втором —

достигает 100%. Соответственно, более позднее назначение может потребовать более высоких доз препарата, что практически всегда заканчивается развитием нежелательных реакций.

В случаях почечной недостаточности или при лечении статинами и врач, и пациент должны проявлять осторожность в отношении потенциальной нейро- и миотоксичности колхицина как средства профилактики острых приступов артрита. Следует также избегать сочетанного назначения ингибиторов Р-гликопротеина (циклоспорин А) или ингибиторов СYP 3A4 (кларитромицин, эритромицин, кетоконазол, дилтиазем, верапамил и др.). Кроме того, отличительной чертой колхицина является отсутствие прямого анальгетического действия, и моментального уменьшения боли ожидать не следует.

♦ КАК НАЗНАЧАТЬ ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ ПРИ ОСТРОМ ПРИСТУПЕ ПОДАГРЫ?

Назначение глюкокортикоидов для купирования острого приступа подагры возможно в виде внутрисуставных (после удаления синовиальной жидкости), внутримышечных инъекций или внутрь.

Пероральный прием преднизолона в суточной дозе 30–35 мг/сут демонстрирует высокую эффективность и рекомендуется экспертами Американского колледжа ревматологов и Европейской антиревматической лиги в качестве терапии первой линии при лечении острого приступа подагры. При этом стартовая доза преднизолона 30–35 мг/сут назначается на несколько (3–6) дней с последующей быстрой (в течение 1 нед) полной отменой.

Внутримышечное введение глюкокортикоидов может быть применено в случае полиартикулярного поражения суставов. Внутрисуставные инъекции стероидов оказываются очень эффективными и рекомендованы как Американским колледжем ревматологов, так и Европейской антиревматической лигой, при моно- или полиартикулярном поражении суставов, несмотря на отсутствие рандомизированных клинических исследований.

Однако важно отметить, что, вопреки бытующему мнению, прием преднизолона не эффективнее применения нестероидных противовоспалительных препаратов. Так, сравнение двух режимов терапии (преднизолон 35 мг/сут и напроксен 1000 мг/сут) у пациентов с острым подагрическим артритом показало отсутствие различий в динамике интенсивности боли при сопоставимой частоте нежелательных эффектов. Кроме того, глюкокортикоиды не безопаснее нестероидных противовоспалительных препаратов, поскольку они способны усугубить течение артериальной гипертензии и сахарного диабета.

Преднизолон в дозе 30–35 мг/сут хотя и эффективен, но не превосходит по анальгетическому действию и безопасности напроксен и индометацин. Пока прием глюкокортикоидов при купировании острого приступа артрита при подагре не получил широкого распространения, по крайней мере в нашей стране, хотя это могло бы расширить возможности терапии в некоторых случаях. По данным недавнего исследования, внутримышечная инъекция 7 мг бетаметазона эффективнее диклофенака натрия в дозе 75 мг 2 раза в сутки, что подтверждает возможность применения инъекционных форм глюкокортикоидов; тем не менее опасность огульного использования инъекций глюкокортикоидов недооценивается.

Возможно назначение коротких курсов глюкокортикоидов (парентерально метилпреднизолон по 500 мг на протяжении 2 дней или бетаметазон 7 мг однократно). Клиническая эффективность глюкокортикоидов достигает лишь 50%, нежелательным является развитие *синдрома рикошета* (повторное обострение артрита), но терапия

Глюкокортикоиды для локальной инъекционной терапии

Препарат	Максимальная разовая доза	Характеристика
Бетаметазона дипропионат и фосфат	1 мл (5 мг дипропионата и 2 мг фосфата) во флаконе или шприце	Действие быстрое и длительное. Периартикулярное введение не сопровождается местными дегенеративными осложнениями. Не вызывает микрокристаллических реакций
Триамцинолона ацетонид	40 мг (1 ампула)	При периартикулярном введении возможны атрофические изменения тканей — вплоть до разрыва сухожилий. При введении в сустав нередки системные реакции (артериальная гипертензия, дисменорея)
Метилпреднизолона ацетат	40 мг (1 ампула)	Препарат средней длительности действия. Не вызывает системных эффектов и дегенеративных изменений тканей. Из-за высокой разовой дозы возможны микрокристаллические реакции при периартикулярном введении
Гидрокортизона ацетат	125 мг (1 флакон)	Препарат короткого действия. Не вызывает системных эффектов и атрофии тканей. При периартикулярном введении нередки микрокристаллические реакции. В состав препарата входит лидокаин (0,5% раствор)

глюкокортикоидами может служить своеобразным «мостом» к назначению антигиперурикемической программы лечения.

Следует учитывать метаболические нарушения при лечении глюкокортикоидами: повышение артериального давления — до 47% случаев, безболевая ишемия миокарда по данным мониторинга электрокардиограммы — у 13% пациентов, повышение уровня глюкозы и иммунореактивного инсулина в сыворотке крови — у 23%, повышение уровня холестерина — у 47% и уровня триглицеридов — у 14%.

Таким образом, терапия глюкокортикоидами требует тщательного мониторинга в условиях стационара для предупреждения нежелательных побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы.

♦ КАКОВЫ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛОКАЛЬНОЙ ИНЪЕКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА?

Врачебная практика требует дифференцированного подхода к выбору глюкокортикоидов для локальной инъекционной терапии (табл. 18).

♦ КАКОВЫ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ВНУТРИСУСТАВНОГО ВВЕДЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ?

При остром подагрическом приступе (моноартрите) высокоэффективно локальное внутрисуставное введение глюкокортикоидов как короткого (гидрокортизон), так и пролонгированного действия.

Противопоказаниями являются сомнения относительно диагноза (септический артрит), гнойные повреждения кожи вокруг сустава, выраженный остеопороз.

♦ КАКОВЫ ДОЗЫ И ПОРЯДОК ВНУТРИСУСТАВНОГО ВВЕДЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ?

Тактика внутрисуставного применения глюкокортикоидов в терапии подагры и дозы препаратов основываются на размерах и количестве суставов (табл. 19).

Таблица 19

Дозы глюкокортикоидов для внутрисуставного введения

(адаптировано по Тер-Вартаньян С.Х. и соавт., 1997)

Размер и количество суставов	Доза препарата, мл	Частота введения	Повторное введение в другие суставы
Крупные (коленные), 1	1,0	Не чаще 1 раза в 3 мес	Через 7 дней
Средние (локтевые, плечевые), 2	0,5		
Мелкие (межфаланговые, пястно-фаланговые), 4-5	0,1-0,2	Не чаще 1 раза в 1,5-2 мес	

♦ КАКОВЫ ОСОБЕННОСТИ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ПОДАГРЫ?

Лечение острого приступа подагрического артрита желательно начинать в первые 24 ч, что позволяет быстро купировать симптомы. Известны следующие 3 основных направления лечения подагрического артрита: колхицин, нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды.

Препаратами первого выбора для лечения острой подагры общепризнаны нестероидные противовоспалительные препараты. Считается, что при раннем их назначении, в первые 48 ч приступа, выбор лекарственного средства не имеет значения (кроме ацетилсалициловой кислоты, которая способствует утяжелению клинических симптомов).

В случае невозможности применения колхицина, нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов целесообразно назначение ингибиторов интерлейкина-1. В некоторых странах Европы, в том числе в Украине, зарегистрирован препарат канакинумаб. Он показан пациентам с тяжелым хроническим подагрическим артритом, резистентным к другой противовоспалительной терапии, или с сопутствующими заболеваниями, лимитирующими прием нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов и колхицина, в отсутствие текущей инфекции.

Эффект канакинумаба превышает таковой глюкокортикоидов и колхицина, при этом сохраняется на протяжении 2-3 мес. Указанный период является оптимальным для назначения уратснижающих препаратов, так как каждый из них, независимо от механизма действия, в первые месяцы применения увеличивает риск новых приступов артрита.

◆ КАКОВЫ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОДАГРЕ?

Показаниями для назначения глюкокортикоидов служат:

- хронический подагрический артрит;
- пожилой возраст;
- наличие противопоказаний к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов (гастропатия, хроническая почечная недостаточность), сопутствующие заболевания в фазе обострения;
- длительность моно- или олигоартрита более 5 мес;
- длительность моно- или олигоартрита более 1 мес, несмотря на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами.

Удаление синовиальной жидкости и введение внутрисуставно глюкокортикоидов может быть эффективным и безопасным лечением при острой атаке. Несмотря на широкое применение на практике, рандомизированных контролируемых исследований не проводили. Отмечена высокая частота развития синдрома отмены (*rebound-синдрома*).

◆ СУЩЕСТВУЮТ ЛИ МЕТОДЫ МЕСТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИ ПОДАГРИЧЕСКОМ АРТРИТЕ?

Пациентам с острым и хроническим артритом назначают:

- артикулярные аппликации 20–33% раствора диметилсульфоксида в соединении с 15% раствором поливинилпирролидона и этидроновой кислоты ежедневно по 30 мин на протяжении 10 дней;
- 2% раствор этидроновой кислоты применяют еще и *per os* по 15 мл 2 раза в сутки до приема пищи курсами по 2 нед ежемесячно;
- артикулярные аппликации смеси диметилсульфоксида с жидкими формами нестероидных противовоспалительных препаратов.

◆ КАКОЙ УРОВЕНЬ УРИКЕМИИ СЛЕДУЕТ СЧИТАТЬ ОПТИМАЛЬНЫМ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ?

В Рекомендациях European League Against Rheumatism (2016) по лечению подагры была сохранена стратегия поддержания сывороточного уровня мочевой кислоты ниже целевого (<6 мг/дл; 360 мкмоль/л, точки насыщения, выше которой возникает вероятность кристаллизации, а ниже — кристаллы рассасываются). Эта терапевтическая цель лечения подагры позволяет достичь полного контроля над болезнью и отражает современные возможности уратснижающей терапии.

Однако обновленный вариант рекомендаций предполагает снижение порогового значения мочевой кислоты сыворотки крови до более низкого (<5 мг/дл; 300 мкмоль/л) у пациентов с тяжелой тофусной подагрой, так как в этом случае наблюдается почти линейная обратная зависимость между сывороточным уровнем мочевой кислоты и скоростью рассасывания тофусов. В последующем, при полном рассасывании отложений кристаллов и при отсутствии приступов артрита (как правило, для получения такого эффекта требуется несколько лет), целевой уровень может быть изменен на стандартный. Данное положение согласуется с рекомендациями Американского колледжа ревматологов, но не соответствует Британским национальным рекомендациям, в которых целевой уровень мочевой кислоты <5 мг/дл (300 мкмоль/л) рекомендуется поддерживать вне зависимости от тяжести подагры.

О необходимости поддержания такого низкого сывороточного уровня мочевой кислоты ведутся дискуссии, поскольку в физиологических концентрациях мочевая

кислота может реализовывать антиоксидантные и нейропротекторные свойства, а при крайне низких значениях мочевой кислоты сыворотки крови возрастает риск развития нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, что послужило поводом определить нижний предел уровня мочевой кислоты (<3 мг/дл; 180 мкмоль/л), многолетнее поддержание которого нежелательно.

Подобные данные, косвенно подтверждающие нейропротекторное действие мочевой кислоты, были продемонстрированы и у пациентов с подагрой при изучении риска развития у них болезни Альцгеймера. Однако эти данные противоречивы. Так, недавний метаанализ, включивший 11 исследований, неожиданным образом засвидетельствовал отсутствие различий в сывороточном уровне мочевой кислоты при болезни Альцгеймера по сравнению со здоровыми людьми.

Вместе с тем данные одного из фрагментов крупного исследования *Rotterdam Scan Study* продемонстрировали прямую корреляцию между сывороточным уровнем мочевой кислоты и атрофией белого вещества головного мозга, а также худшими показателями по шкалам, оценивающим когнитивные функции у пациентов с гиперурикемией.

♦ **КАКОВЫ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПОСТОЯННОГО ЛЕЧЕНИЯ МАНИФЕСТНОГО ТЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ – «СИМПТОМНОЙ» ГИПЕРУРИКЕМИИ?**

Пожизненное назначение антигиперурикемических лекарств показано в следующих случаях (табл. 20):

- ✓ более 2–3 случаев приступов подагры за 1–2 года;
- ✓ нефролитиаз (уратные или кальциевые камни);
- ✓ образование тофусов;
- ✓ хронический подагрический артрит с образованием костных эрозий;
- ✓ асимптомная гиперурикемия, при концентрации мочевой кислоты в крови >12 мг/дл или содержании мочевой кислоты в суточной моче >1100 мг (с целью снижения риска развития уратного нефролитиаза).

Пациентам в возрасте моложе 40 лет при очень высоком уровне мочевой кислоты в сыворотке крови (более 480 мкмоль/л) и/или с коморбидностью (хроническая почечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность) уратснижающая терапия должна назначаться сразу же после установления диагноза. Ключевым тезисом фармакотерапии является достижение целевого уровня мочевой кислоты у пациентов с хронической подагрой (рис. 37).

Препарат первой линии терапии – аллопуринол. Его применяют для лечения подагры уже более 50 лет, он достаточно хорошо изучен. Терапия аллопуринолом начинается с дозы 50–100 мг/сут, каждые 2–4 нед доза повышается на 50–100 мг до достижения целевого уровня мочевой кислоты (<360 мкмоль/л). Такие дозы и режим приема снижают риск обострений артрита и возникновения кожных аллергических реакций.

Эффект аллопуринола дозозависимый, поэтому низкие дозы (≤ 300 мг/сут) позволяют достичь целевого уровня мочевой кислоты менее чем в половине случаев. В большинстве случаев оправдано применение высоких доз – до 900 мг/сут, хотя такая терапия сопряжена с высоким риском развития нежелательных побочных явлений, особенно тяжелых кожных реакций.

С осторожностью препарат следует применять при наличии хронической болезни почек. Эффективность аллопуринола в отношении замедления прогрессирования хронической болезни почек пока не доказана.

**Фармакотерапия для снижения уровня уратов
у пациентов с хронической подагрой**
(адаптировано по Terkeltaub R.A., 2003)

Препарат/дозы	Предостережения	Комментарии
Аллопуринол по 50–300 мг/сут (максимальная суточная доза — 800 мг) Коррекция начальной дозы по клиренсу креатинина: • ≥ 90 мл/мин: 300 мг • 60–89 мл/мин: 200 мг • 30–59 мл/мин: 100 мг • 10–29 мл/мин: 50–100 мг • < 10 мл/мин: применять очень осторожно!	<ul style="list-style-type: none"> • Может вызвать приступ острой подагры, синдром гиперчувствительности, незначительные высыпания. • Не применять вместе с азотиоприном. • Взаимодействует с варфарином 	<ul style="list-style-type: none"> • Не назначать 4–6 нед после острого приступа! • одновременное назначение колхицина (по 0,6 мг 1–2 раза в сутки) может предупредить повторный приступ; • титровать дозу до достижения уровня мочевой кислоты менее 0,355 ммоль/л; • во время острых приступов продолжать ранее назначенное лечение
Пробенецид сначала по 250 мг 2 раза в сутки, постепенно повышать дозу до 500 мг/сут	<ul style="list-style-type: none"> • может вызвать острый приступ подагры, дисфункцию желудочно-кишечного тракта, высыпания или развитие нефролитиаза; • влияет на выделение почками других препаратов; • осторожно назначать вместе с гепарином 	<ul style="list-style-type: none"> • придерживаться адекватной гидратации организма (приблизительно 2 л в сутки); • не применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой в низких дозах; • неэффективный при клиренсе креатинина < 50 мл/мин
Фебуксостат по 80–120 мг/сут	Не рекомендуется у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью!	<ul style="list-style-type: none"> • при противопоказаниях к аллопуринолу

Последние данные подтверждают, что длительный прием аллопуринола при подагре благоприятно влияет на отдаленный прогноз, вероятно, за счет снижения сердечно-сосудистого риска.

Препарат второй линии терапии — фебуксостат, другой ингибитор ксантиноксидазы. Лекарственное средство применяют в большинстве стран с 2009 г. Он более эффективен и безопасен при умеренном снижении скорости клубочковой фильтрации. Фебуксостат назначается в дозе от 40 до 120 мг/сут, медленное титрование дозы, как при назначении аллопуринола, не требуется. Это, с одной стороны, позволяет быстро достичь желаемого эффекта — снижения сывороточного уровня мочевой кислоты и растворения ее депозитов (тофусов), с другой — высока вероятность обострений артрита в первые месяцы терапии.

Стандартные дозы фебуксостата эффективнее аллопуринола в отношении снижения уровня урикемии (целевой уровень достигается чаще), в том числе у пациентов с хронической болезнью почек. При хронической болезни почек следует отдать предпочтение фебуксостату. Профиль сердечно-сосудистой безопасности препарата пока не изучен.



Рис. 37. Ключевой тезис Европейской антиревматической лиги: «Остановите страдания пациентов с подагрой! Поддерживайте уровень мочевой кислоты <6 мг/дл (360 мкмоль/л)»

Препарат третьей линии терапии — внутривенные инфузии **пеглотиказы**, препарата уриказы — фермента, метаболизирующего мочевую кислоту до безопасного аллантаина. Препарат, применяемый при резистентности к любым другим методам лечения, вводится каждые 2 нед. Стоимость 1 инъекции превышает 5000 дол. США, что ограничивает возможность его широкого применения.

В случае недостаточной эффективности ингибиторов ксантиноксидазы возможно назначение урикозуриков (бензбромарона, пробенецида, лезинурада), в том числе в комбинации с ингибиторами ксантиноксидазы. При асимптоматической гиперурикемии назначение уратснижающих препаратов неоправданно. Следует ограничиться терапией, направленной на коррекцию факторов риска.

Так как в начале приема любых уратснижающих препаратов риск развития артрита повышается, в первые 6 мес лечения должна быть рассмотрена возможность назначения профилактической противовоспалительной терапии колхицином или нестероидными противовоспалительными препаратами, назначаемыми в низких дозах с учетом рисков возникновения неблагоприятных событий.

♦ **КАК ЛЕЧИТЬ ТОФУСНУЮ ПОДАГРУ?**

Цель лечения тофусной подагры — эффективное снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, что способствует резорбции уратов из тофусов. Положительный результат можно получить при длительном лечении аллопуринолом. Концентрацию мочевой кислоты в крови следует поддерживать как минимум на 1,0 мг/дл ниже верхней границы нормы (6,8 мг/дл). Профилактический прием колхицина в таблетках или нестероидных противовоспалительных препаратов снижает частоту развития подагрических приступов.

♦ **О ЧЕМ СВИДЕТЕЛЬСТВУЮТ ДАННЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОДАГРЫ?**

В ходе масштабных клинических исследований (APEX, FACT, CONFIRMS, CACTUS, FORTE) фебуксостат доказал более мощный, чем у аллопуринола или плацебо, эффект (табл. 21).

Так, эффективность фебуксостата и аллопуринола сравнивали в 2 клинических исследованиях фазы III APEX и FACT. В обоих исследованиях фебуксостат оказался значительно эффективнее аллопуринола в дозе 300 мг/сут в снижении уровня

мочевой кислоты. При исходном уровне мочевой кислоты $\geq 0,600$ ммоль/л целевых значений достигли 41% пациентов при применении дозы фебуксостата 80 мг и 48% — дозы 120 мг, 9% — при приеме аллопуринола.

Удерживать целевой уровень мочевой кислоты в исследовании APEX удалось 48 и 65% получавших фебуксостат в дозах 80 и 120 мг соответственно и только 22%, принимавших аллопуринол, в исследовании FACT таковых оказалось 53, 62 и 21% соответственно.

Уменьшение зон тофусов зафиксировано у 83% пациентов, получавших 80 мг фебуксостата, у 66% пациентов, получавших 120 мг фебуксостата, и у 50% больных, получавших аллопуринол.

В исследовании FACT в группах фебуксостата 80 и 120 мг/сут значительно больше пациентов достигли уровня мочевой кислоты в сыворотке крови менее 300 ммоль/л на последнем визите, чем в группе аллопуринола 300 мг/сут — 47 и 66% против 13% соответственно. Различий в частоте обострений между 3 группами терапии не отмечено.

Исследование APEX включало пациентов с нарушением функции почек. Терапия фебуксостатом не только хорошо переносилась, но и была эффективной. Снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови наблюдалось у 44 и 45% пациентов, получавших 80 мг и 120 мг фебуксостата соответственно. В группе плацебо и аллопуринола уровень мочевой кислоты за время терапии не изменился.

Во время последних 3 визитов у пациентов в возрасте старше 65 лет значения мочевой кислоты менее 360 ммоль/л отмечены у 75%, получавших фебуксостат, и 46%, принимавших аллопуринол. Переносимость терапии фебуксостатом оценивалась как хорошая.

Пациенты, закончившие фазу III исследований FACT и APEX, были включены в открытую фазу исследования EXCEL. Двухлетние результаты исследования EXCEL продемонстрировали, что, благодаря поддержанию сывороточных концентраций мочевой кислоты на уровне 360 ммоль/л, более чем 97% пациентам не требовалось лечение обострений подагры. Размеры тофусов также уменьшились.

Пациенты, не достигшие сывороточного уровня мочевой кислоты менее 0,360 ммоль/л, были переведены с аллопуринола на фебуксостат. В результате уровень мочевой кислоты снизился у 67% пациентов. Лишь у 9%, переведенных с фебуксостата на аллопуринол, уровень мочевой кислоты не превышал 360 ммоль/л.

В обоих долговременных и двойных слепых исследованиях отмечена относительно высокая частота острых атак подагры в первые несколько недель после инициации лечения фебуксостатом и окончания профилактики колхицином или напроксеном.

В открытое клиническое исследование FOCUS, продолжавшееся 5 лет, были включены 116 пациентов, закончивших исследование II фазы. В течение всего периода наблюдения независимо от дозы фебуксостата количество достигших целевого уровня мочевой кислоты оставалось относительно стабильным: в первый год — 79% пациентов, во второй — 77%, в третий — 84%, четвертый — 90%. Число нуждающихся в противовоспалительной терапии уменьшилось, особенно в первые 2 года наблюдения.

Через 4 года терапии из 26 пациентов с тофусной подагрой у 76,9% наблюдалась значительная редукция тофусов. Среди нежелательных эффектов терапии указывали диарею, головную боль, гиперлипидемию, повышение уровня печеночных ферментов.

Таблица 21

Основные международные исследования по уратснижающей терапии с применением аллопуринола и фебуксостата у пациентов с подагрой

Исследование	Пациенты	Препараты сравнения, длительность лечения	Результаты, эффективность	Результаты, безопасность
ФАКТ (2005)	N=760, средний возраст — 52 года, уровень мочевой кислоты — 583,0±9,8 мкмоль/л	Аллопуринол 300 мг/сут и фебуксостат 80–120 мг/сут, 52 нед	В группе фебуксостата 80 мг достигали цели чаще, чем в группе аллопуринола 300 мг (53 и 21% соответственно)	Группы не различались по частоте побочных реакций и серьезных побочных реакций
АРЕХ (2008)	N=1073, средний возраст — 52 года, уровень мочевой кислоты — 583,0±9,8 мкмоль/л	Плацебо, аллопуринол 300 мг/сут и фебуксостат 80–120 мг/сут, 28 нед	Оба препарата эффективнее плацебо. В группе фебуксостата 80 мг достигали цели чаще, чем в группе аллопуринола 300 мг (76 и 41% соответственно)	Группы не различались по частоте побочных эффектов и серьезных побочных эффектов
EXCEL (2009) (открытая фаза исследований ФАКТ и АРЕХ)	N=1086, средний возраст — 51 года, уровень мочевой кислоты — 583,0±9,8 мкмоль/л	Аллопуринол 300 мг/сут и фебуксостат 80–120 мг/сут, 40 мес	Оба препарата при длительном применении способствовали достижению целевого уровня мочевой кислоты при сокращении частоты приступов, которые через 32 мес практически прекратились	-
CONFIRMS (2010)	N=2268, средний возраст — 53 года, уровень мочевой кислоты — 583,0±9,8 мкмоль/л	Аллопуринол 300 мг/сут и фебуксостат 40–80 мг/сут, 6 мес	В группе фебуксостата 80 мг достигали цели чаще, чем в группе аллопуринола 300 мг (67 и 42% соответственно)	Группы не различались по частоте побочных эффектов и серьезных побочных эффектов

В исследовании CONFIRMS сравнивали эффективность и безопасность фебуксостата и аллопуринола у 2269 пациентов. Фебуксостат назначали в дозах 40 и 80 мг/сут, аллопуринол — 200 или 300 мг/сут в зависимости от почечной функции (при скорости клубочковой фильтрации 30–59 мл/мин/1,73 м² доза аллопуринола составляла 200 мг/сут). Конечными контрольными точками были доля пациентов с сывороточным уровнем мочевой кислоты менее 6,0 мг/дл и с легкой или умеренной почечной дисфункцией, а также с уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови менее 6,0 мг/дл. Безопасность лечения оценивали по частоте возникновения сердечно-сосудистых событий и смерти.

В группах фебуксостата 40, 80 мг и аллопуринола первичные точки были достигнуты в 45, 67 и 42% случаев соответственно. Снижение уровня мочевой кислоты при нарушении функции почек было более значительным при применении фебуксостата в дозе 80 мг (72%), чем при использовании фебуксостата 40 мг (50%) и аллопу-

ринола (42%). Однако фебуксостат в дозе 40 мг продемонстрировал более высокую эффективность, чем аллопуринол ($p=0,021$). Частота побочных эффектов в группах терапии не различалась.

Сердечно-сосудистые осложнения в группе фебуксостата 40 мг не наблюдались, в группе фебуксостата 80 мг — отмечались в 0,4% случаев, как и в группе аллопуринола.

Таким образом, фебуксостат 80 мг оказался более эффективным по сравнению с фебуксостатом 40 мг и аллопуринолом. У пациентов с нарушением функции почек фебуксостат в обеих дозах был эффективнее, чем аллопуринол. Безопасность аллопуринола и фебуксостата была сопоставимой. Различий по побочным эффектам получено не было.

Метаанализ результатов 8 рандомизированных контролируемых исследований свидетельствует, что количество достигших уровня мочевой кислоты в сыворотке крови менее 6,0 мг/дл значительно выше в группах фебуксостата 80 и 120 мг/сут, чем в группах аллопуринола 100 или 300 мг/сут. Однако достижение целевых уровней сопоставимо между группами фебуксостата 40 мг и аллопуринола 300 мг. По безопасности фебуксостат во всех дозах сопоставим с аллопуринолом.

Таким образом, представленные данные дают основания полагать, что фебуксостат является эффективным средством для снижения уровня мочевой кислоты. Фебуксостат в дозе 80 мг/сут по эффективности превосходит аллопуринол в дозе 300 мг/сут, при этом обладает лучшим профилем безопасности и переносимости. Кроме того, при лечении фебуксостатом не требуется коррекции дозы у пациентов пожилого возраста, его применение не противопоказано лицам с хронической почечной недостаточностью.

♦ **КАКОВЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ПОДАГРЕ?**

Клинические проявления подагры не ограничиваются классическими приступами артрита и сопровождаются поражением почек (подагрическая нефропатия), характеризуются склонностью к камнеобразованию и формированию уратной нефропатии, связанной с постепенным отложением микролитов в интерстиции и пирамидках почек, развитием вялотекущего хронического воспаления, часто приводящего к снижению экскреторной функции почек. В связи с этим в комбинированной терапии больных подагрой следует учитывать высокий риск повреждения почек и применять препараты, способствующие растворению и предупреждению образования мочекислых и смешанных камней.

При всех клинических вариантах болезни, особенно при изолированной асимптоматической гиперурикозурии, нефролитолизе и уратной нефропатии, применяют средства, воздействующие на pH мочи (табл. 22). Изменение pH мочи способствует улучшению растворения оксалата кальция, препятствует его кристаллизации и комлексообразованию в моче.

При применении урикозурических препаратов необходимо препятствовать чрезмерному закислению мочи. Применение цитратных препаратов (калий-натрий-тригидропентацитратный комплекс) дополнительно к ингибиторам ксантиноксидазы у пациентов с гиперурикемией снижает уровень мочевой кислоты в крови, повышает скорость клубочковой фильтрации и улучшает функцию почек. А при уратной нефропатии длительное лечение частично восстанавливает функцию почек.

В этом плане интерес представляет и калия-натрия-гидроцитратный комплекс, продемонстрировавший существенное влияние на пириновый обмен: снижение уровня мочевой кислоты, повышение экскреции мочевой кислоты с мочой и поддержание

Средства, изменяющие рН мочи

Состав	Лекарственная форма	Применение
Препарат, содержащий пиперазин, натрия бензоат, гексаметилентетрамин, лития бензоат	Порошок в стеклянных банках по 100 г	Внутрь перед едой по чайной ложке в 0,5 стакана воды 3–4 раза в сутки
Препарат, содержащий кислоту лимонную, тринатрия цитрат, калия гидрокарбонат	Гранулы в пакетах по 200 г	От 2 раз в сутки по 1 мерной ложке до 3 раз в сутки по 2 мерных ложки
Продукт, содержащий экстракты фукуса, травы филлантуса нирури, травы десмодиума стираксolistого	Гранулы в упаковке по 3 г	По 3 г утром и днем после еды и 6 г вечером после еды

рН мочи на уровне 6,2–6,8. Более того, отмечено уменьшение размеров конкрементов в почках по данным ультразвукового исследования. Заслуживает внимания и факт независимого антигипертензивного эффекта и стабилизации артериального давления у пациентов с гиперурикемией и артериальной гипертензией. Препарат назначают по 3 мерные ложки в сутки (5–7,5 г гранул, что эквивалентно 44–66 ммоль щелочи), внутрь, после еды в 3 приема.

Препарат, содержащий пиридоксина гидрохлорид, магния цитрат, кислоту лимонную, натрия цитрат, калия цитрат, в отличие от остальных представителей группы цитратных смесей, способствует растворению камней из сочетания мочевой кислоты и щавелевокислого кальция.

При применении цитратных препаратов рекомендуется регулярное исследование рН мочи. Контроль рН мочи следует проводить при помощи индикаторных бумажных полосок и цветной шкалы.

◆ КАКИЕ ЕЩЕ ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИСПОЛЬЗУЮТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УРАТНОЙ НЕФРОПАТИИ?

Применение антимагнетитов, азатиоприна и 6-меркаптопурина при подагрической нефропатии основано на их тормозящем влиянии на синтез пуринов. Они способны повышать клубочковую фильтрацию, уменьшать протеинурию, отложение иммунных комплексов на базальных мембранах капилляров и клеточную гломерулярную пролиферацию. При почечной недостаточности они противопоказаны.

◆ КАК ПРЕДОТВРАТИТЬ РАЗВИТИЕ ОСТРОГО ПОДАГРИЧЕСКОГО ПРИСТУПА В НАЧАЛЕ ИЛИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ АНТИГИПЕРУРИКЕМИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ?

С целью профилактики развития острых приступов подагры на протяжении первых 6–12 мес лечения необходимо повышать дозу антигиперурикемического препарата постепенно, одновременно назначая низкие дозы нестероидных противовоспалительных препаратов 2 раза в сутки, или колхицин внутрь по 0,6 мг 2 раза в сутки. Если у больного отмечают хроническую почечную недостаточность, то дозы препаратов снижают в соответствии со степенью нарушения функции почек.

Профилактику следует начинать за 2 нед до начала уратснижающей терапии. У пациентов без тофусов профилактику следует проводить на протяжении 6 мес. Оптимальная длительность профилактики у пациентов с тофусами не определена, возможно, ее следует проводить вплоть до исчезновения тофусов.

◆ КАК ПЛАНИРОВАТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ПРОФИЛАКТИКУ НОВЫХ ПРИСТУПОВ ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА?

Необходимость медикаментозной профилактики обусловлена повышением частоты возникновения приступов артрита после назначения любой уратснижающей терапии, что способствует плохой приверженности к лечению. Возникновение таких приступов связано с дисперсией кристаллов моноурата натрия в начальной фазе их растворения. Эти вопросы следует детально обсуждать с пациентом. Рекомендуются проводить профилактику в течение 6 мес. Нестероидные противовоспалительные препараты (напроксен 250 мг 2 раза в сутки) и колхицин (0,6 мг/сут) продемонстрировали в этом отношении сопоставимую эффективность, а решение о назначении конкретного препарата принимает лечащий врач.

При длительном применении колхицина требуется максимальная осторожность в случае сочетанного назначения с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), но в противовес этому — потенциальная польза колхицина, связанная с профилактикой сердечно-сосудистых событий у пациентов с подагрой, сахарным диабетом и в общей популяции. Так, существуют данные о том, что 4-летний прием препарата ассоциировался с трехкратным снижением риска возникновения острого коронарного синдрома. В среднем профилактическая терапия проводилась чуть более полугода. Более длительное осуществление профилактического лечения вряд ли оправдано, так как учащение приступов происходит далеко не всегда, особенно при соблюдении правил титрования дозы аллопуринола.

◆ ЧТО НОВОГО В ЛЕЧЕНИИ ПОДАГРЫ?

В последние десятилетия развивается направление снижения общего содержания уратов у пациентов с тяжелой тофусной подагрой при помощи рекомбинантного фермента уриказы (в норме отсутствует у человека) — **разбуриказы**. Рекомбинантная уриказа превращает мочевую кислоту в алантоин. Этот препарат применяют для лечения синдрома лизиса опухолей, а в последнее время — и при резистентной к лечению тофусной подагре. Однако при длительном его применении может развиться антигенный ответ. Сегодня разработана пегилированная форма препарата с удлиненным периодом полувыведения и более низким риском развития аллергических реакций.

Препарат **пеглотиказа** (PEG-уриказа) является ферментом, метаболизирует мочевую кислоту в безвредное вещество, эффективен при резистентных случаях подагры, одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США в 2010 г. Пеглотиказа в дозе 8 мг (инфузии каждые 2 нед) у пациентов с тяжелой подагрой и рефрактерностью/непереносимостью адекватных доз урикодепрессивных препаратов может быть эффективной ~ у 40% пациентов. Однако высокий риск анафилаксии при внутривенном введении требует сочетания с антигистаминными препаратами.

Появление группы препаратов ингибиторов интерлейкина-1 если и не стало прорывом в лечении приступов артрита, то глобально изменило возможности симптоматической терапии у пациентов наиболее тяжелым течением заболевания, с резистентностью и/или наличием абсолютных противопоказаний к любой стандартной, в том числе, комбинированной терапии.

Применение ингибиторов интерлейкина-1 пока не слишком распространено из-за их высокой стоимости, но более эффективно, чем назначение инъекционных глюкокортикоидов и колхицина. В Украине зарегистрирован препарат **канакинумаба**, ингибитор интерлейкина-1, открывающий новые возможности в купировании боли и других признаков артрита, улучшении качества жизни пациентов с подагрой, ре-

зистентных к любой другой, в том числе, комбинированной, противовоспалительной терапии. Использование его для длительной профилактики артрита благодаря продолжительному периоду полувыведения позволяет снизить вероятность обострений уже в первые месяцы ее инициации.

На сегодня изучено влияние 3 ингибиторов интерлейкина-1 на течение подагры: **канакинумаб** (анти-интерлейкин-1 моноклональные антитела), **анакинра** и **рилонацепт** (препараты, предотвращающие связывание интерлейкина-1 с его рецептором).

На ежегодном Европейском конгрессе ревматологов в 2018 г. было репортировано, что канакинумаб значительно снижал частоту возникновения приступов подагры, более чем наполовину по сравнению с плацебо, независимо от базового уровня мочевой кислоты сыворотки крови. Канакинумаб — моноклональное антитело, которое блокирует воспалительный путь, опосредованный интерлейкином-1 и по механизму действия не влияет на сывороточный уровень мочевой кислоты. Он лицензирован для лечения некоторых редких аутовоспалительных заболеваний. На сегодня были опубликованы и данные о его эффективности в предотвращении приступов подагры у пациентов при наличии противопоказаний к стандартной терапии. В настоящее время препарат не одобрен для этого показания.

Эти данные являются вторичным анализом исследования CANTOS (*Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study*; 10 061 пациент с атеросклерозом, высокочувствительный С-реактивный белок ≥ 2 мг/л и повышенным сердечно-сосудистым риском), предполагавшего проверку воспалительной теории атеросклероза и применения канакинумаба с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Выявлено благоприятное влияние препарата на исходы, связанные с атеросклерозом, а также частоту приступов подагры. Канакинумаб не влиял на сывороточный уровень уратов, однако снижал уровень высокочувствительного С-реактивного белка.

Заслуживают внимания и данные последних исследований о применении канакинумаба в дозе 50 мг/сут на протяжении 16 нед как более эффективного препарата, для предотвращения атак подагрического артрита при инициации уратснижающей терапии по сравнению с колхицином в стандартной дозе.

Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США зарегистрировало препарат **лезинурада**, созданный американскими учеными. Он относится к группе селективных ингибиторов реабсорбции мочевой кислоты и обладает способностью блокировать URAT1, который является транспортером органических анионов, что способствует выведению мочевой кислоты из организма.

Эффективность лезинурада была доказана в ходе клинических исследований с участием более 1500 пациентов. Было установлено, что наиболее эффективным является прием препарата в суточной дозе 200 мг. Однако принимать лезинурад следует только в сочетании с ингибиторами ксантиноксидазы, так как он обладает нефротоксичностью. Согласно решению Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США компания-производитель должна провести дополнительные исследования для выявления других возможных побочных эффектов (в частности кардиотоксичности).

♦ **НУЖНО ЛИ ЛЕЧИТЬ БЕССИМПТОМНУЮ ГИПЕРУРИКЕМИЮ?**

Распространенность бессимптомной гиперурикемии среди населения составляет 2–13%. Многие годы врачи сомневались, но назначали гипоурикемические средства при бессимптомной гиперурикемии. В наши дни такая тактика признана

неоправданной и слишком дорогостоящей. Несмотря на высокий риск подагрического артрита при гиперурикемии, особенно при очень высокой концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, профилактическое применение гипоурикемических средств не имеет смысла, так как в большинстве случаев при гиперурикемии подагра так и не развивается. Более того, структурные изменения в почках и тофусы никогда не выявляются до первого приступа подагры.

Бессимптомную гиперурикемию нельзя считать причиной нарушения функции почек, и назначение гипоурикемических средств не влияет на течение заболевания почек. Хотя подагра часто сопровождается мочекаменной болезнью, а у многих пациентов с этой патологией отмечают гиперурикемию, риск образования камней при бессимптомной гиперурикемии не установлен. Нельзя также считать гиперурикемию независимым фактором риска развития атеросклероза.

Таким образом, ввиду высокой стоимости и токсичности гипоурикемических средств их назначение при бессимптомной гиперурикемии оправдано только при риске возникновения острой мочеислой нефропатии. Массовые обследования для выявления бессимптомной гиперурикемии также не оправданы. Однако если гиперурикемия выявлена, следует установить и по возможности устранить ее причину. Кроме того, необходимо лечить сопутствующие болезни, такие как артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет и ожирение. Пациентам без подагры и с уровнем сывороточной концентрации мочевой кислоты 540 мкмоль/л и ниже следует назначать немедикаментозное лечение.

Итак, асимптоматическая гиперурикемия не служит показанием к назначению соответствующего лечения. Необходима только коррекция предрасполагающих факторов. При этом именно правильное питание — основа лечения. Однако у пациентов с длительно повышенным (до 10 мг/дл) уровнем мочевой кислоты в крови риск развития острого приступа подагры повышен на 90%, и многие врачи назначают лечение до развития подагрической атаки.

♦ В КАКИХ СЛУЧАЯХ СЛЕДУЕТ ЛЕЧИТЬ БЕССИМПТОМНУЮ ГИПЕРУРИКЕМИЮ?

Единственное исключение составляет профилактика острой мочеислой нефропатии у больных с новообразованиями при назначении цитостатиков. Лечение бессимптомной гиперурикемии показано или при резком повышении уровня мочевой кислоты в крови, например, при синдроме распада опухоли, или при гиперурикемии высокой степени (концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови >12 мг/дл или содержание мочевой кислоты в суточной моче >1100 мг). У половины больных, имеющих такой высокий уровень мочевой кислоты в крови, отмечают уратный нефролитиаз.

♦ КАКОВЫ ОСОБЕННОСТИ КАРДИОПРОТЕКЦИИ ПРИ ПОДАГРЕ?

Признанные стандарты лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в мировой лечебной практике имеют обратную сторону возможных нежелательных воздействий лекарств на разные виды обмена, когда нарушение одного компонента гомеостаза приводит к каскаду патогенетических реакций, нарушая другие виды обмена с формированием модели метаболического синдрома. Именно таким образом повышается риск развития случаев терапевтически индуцированной подагры. В связи с этим особое значение приобретает *метаболическая безопасность* выбора лекарственных препаратов (отсутствие воздействия не только на липидный и углеводный обмен, но и на уровень мочевой кислоты в сыворотке крови) в программах длительного лечения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца,

хронической сердечной недостаточности, особенно у пациентов с гиперурикемией и подагрой.

Что касается лекарств, которые применяются в практической кардиологии, то сегодня об их влиянии на уровень мочевой кислоты в крови и липидный спектр известно следующее:

- **Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента** являются метаболически нейтральным классом препаратов, поскольку они не влияют на метаболизм пуринов, глюкозы и липидов. Существуют отдельные данные о том, что именно периндоприл как представитель ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента обладает свойством снижать уровень мочевой кислоты у больных артериальной гипертензией. Необходимо учитывать и то, что при длительном комбинированном приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с аллопуринолом возможно развитие нейтропении. При их назначении с нестероидными противовоспалительными препаратами в условиях хронической почечной недостаточности существенно повышается риск развития гиперкалиемии, побочных эффектов и снижается эффективность.
- **Блокаторы рецепторов ангиотензина II** (типа AT_1) могут быть альтернативой ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента при их непереносимости или неэффективности в лечении кардиологической патологии при подагре именно за счет метаболических эффектов (улучшение липидного спектра со снижением общего холестерина, повышением уровня липопротеидов высокой плотности, снижение содержания мочевой кислоты, что свойственно лозартану). Особенностью представителя этого класса препаратов — **лозартана** — является наличие уникального урикозурического эффекта, что позволяет использовать его при лечении пациентов как с метаболическим синдромом, так и с подагрой.
- **Блокаторы кальциевых каналов** не оказывают негативного влияния на уровни глюкозы и мочевой кислоты, а также метаболизм липидов. Наряду с кардиопротекторным действием (амлодипин, лацидипин, верапамил, дилтиазем) проявляют нефропротекторное действие, особенно у пациентов с подагрой, у которых отмечают как артериальную гипертензию, так и нефропатию, поскольку способны вызвать дилатацию афферентной артериолы клубочка, тормозить пролиферацию клеток мезангия и уменьшать степень протеинурии, пассаж макромолекул через мезангий (верапамил, дилтиазем). При комбинации блокаторов кальциевых каналов с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов кальциевых каналов с блокаторами рецепторов ангиотензина достигаются оптимальные кардио- и нефропротекторные эффекты.
- **Блокаторы бета-адренорецепторов** не могут быть использованы при подагре в связи с их гиперурикемическим эффектом. Считается, что только при применении кардиоселективных блокаторов бета-адренорецепторов при дисфункции миокарда левого желудочка не возникает существенного повышения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Что касается блокаторов бета-адренорецепторов с альфа-блокирующим эффектом, их воздействие на гиперурикемию неизвестно.
- **Диуретики.** Тиазидные диуретики обуславливают развитие подагры (тиазид-индуцированная подагра) или усиливают гиперурикемию и гиперкалиемию, поэтому назначение их при подагре, особенно при поражении почек, считается противопоказанным. Они потенцируют экскрецию уратов и повышают риск

развития хронического тубулоинтерстициального нефрита. При условии, что гидрохлоротиазид у пациента эффективно контролирует артериальное давление, возможно, следует рекомендовать постоянный, а не интермиттирующий прием диуретика, поскольку последняя схема повышает риск развития обострений подагры.

Преимущество при подагре отдают **антагонистам альдостерона**, механизм действия которых не обуславливает развитие гиперурикемии и образование в почках камней. При развитии хронической почечной недостаточности применение этих лекарств потребует контроля уровня калия в крови, а при терминальной стадии — отмены.

Несмотря на опасность развития или усиления выраженности гиперурикемии, **петлевые диуретики** назначают в случае отеочного синдрома при сердечной недостаточности и в клинических случаях, когда антагонисты альдостерона опасны в отношении развития гиперкалиемии. Гиперурикемический эффект петлевых диуретиков значительно ниже, чем у тиазидных. Считают, что оптимальным выбором диуретика при подагрических пороках сердца в случае развития сердечной недостаточности и артериальной гипертензии является **тиениловая кислота**, которая имеет не только диуретический и антигипертензивный, но и гиперурикемический эффект (преимущественно урикодепрессивный).

- **Блокаторы имидазолиновых рецепторов 1-го типа** являются метаболитически нейтральными препаратами, которые в ближайшее время, возможно, найдут свое место в лечении пациентов с метаболическим синдромом и подагрой.
- Не изучено влияние метаболитических кардиоцитопротекторов (*триметазидина, препаратов янтарной кислоты* и др.) на состояние пуринового обмена.

Таким образом, важными являются выводы о том, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы кальциевых каналов имеют слабый урикозурический эффект, но не снижают уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, а селективные блокаторы бета-адренорецепторов не влияют на ее уровень. Особое внимание привлекает препарат **лозартан** — единственный среди антагонистов AT1-рецепторов ангиотензина II, который благодаря особенностям фармакодинамики молекулы (но не активных метаболитов) существенно снижает уровень мочевой кислоты в сыворотке крови путем влияния на реабсорбцию уратов в проксимальных канальцах почек.

♦ НА ЧЕМ БАЗИРУЮТСЯ ПРИОРИТЕТЫ ЛОЗАРТАНА В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ?

Уникальный урикозурический эффект лозартана привлек внимание при анализе результатов исследования LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension* — Исследование влияния лозартана на конечные точки при гипертензии, 2002), в котором сравнивали активность лозартана и ателолола. Главные результаты исследования состояли в оценке риска возникновения первичных инсультов при 2 режимах терапии артериальной гипертензии. Было показано достоверное снижение риска возникновения фатального и нефатального инсульта у пациентов с изолированной систолической артериальной гипертензией (скорректированное снижение риска 40%; $p=0,02$), с фибрилляцией предсердий (скорректированное снижение риска 49%; $p=0,018$) и у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний (скорректированное и нескорректированное снижение риска 34%; $p<0,001$) в группе больных, которые принимали лозартан, в сравнении с ателололом.

В то же время на фоне лечения лозартаном было определено достоверное снижение частоты случаев возникновения сахарного диабета (скорректирован-

ное и нескорректированное снижение риска 25%; $p < 0,001$), что акцентировало метаболические эффекты препарата. Относительно урикозурического эффекта лозартана был проведен повторный анализ результатов исследования LIFE в зависимости от уровней мочевой кислоты в сыворотке крови и их динамики. Повышение содержания мочевой кислоты на протяжении исследования было достоверно более значительным ($p < 0,0001$) в группе больных, которые получали ателол (на $44,4 \pm 72,5$ мкмоль/л) по сравнению с пациентами, получавшими лозартан (на $17,0 \pm 69,8$ мкмоль/л).

Содержание мочевой кислоты и частота сердечно-сосудистых заболеваний в общей группе наблюдения были достоверно сильно связаны ($p < 0,0001$). Вклад содержания мочевой кислоты в воздействие лозартана на первичную комбинированную конечную точку составил 29% (14–107%), $p = 0,0004$. Связь между динамическим уровнем мочевой кислоты и повышенным сердечно-сосудистым риском оказалась сильнее у женщин ($p < 0,0001$) по сравнению с мужчинами ($p = 0,066$), хотя связь «пол–результат» была статистически незначительной ($p = 0,079$).

Таким образом, исследование LIFE первым продемонстрировало связь снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови с положительным влиянием на частоту возникновения осложнений при лечении артериальной гипертензии. Однако и сегодня досконально не выяснено, является ли это взаимодействие причинно-следственным.

Следует сделать акцент и на том, что лозартан также обладает способностью устранять гиперурикемию, связанную с применением тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Проведенные многочисленные исследования с различными комбинациями сартанов и тиазидных диуретиков продемонстрировали уникальность данного свойства молекулы лозартана. Ни один из сартанов, кроме лозартана, не обладал способностью снижать уровень мочевой кислоты при комбинации с тиазидными и тиазидоподобными диуретиками.

Эти данные позволяют рассматривать лозартан как препарат выбора у больных артериальной гипертензией с симптомной и бессимптомной гиперурикемией, в том числе вызванной применением тиазидных и тиазидоподобных диуретиков.

✦ ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ЛИ ЛОЗАРТАН ПОЗВОЛЯЕТ ОПТИМИЗИРОВАТЬ ПРОГРАММУ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ ИЛИ ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ ПРИ СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ?

Основанием для рациональной фармакотерапии у этой группы больных является главный обобщенный тезис: антигипертензивный препарат, кроме эффекта собственно снижения артериального давления, дополнительно должен снижать частоту развития сердечно-сосудистых осложнений, что является сутью первичной профилактики высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний.

В контексте первичной профилактики инсультов такая возможность доказана в исследовании LIFE для лозартана, который, безусловно, отвечает всем критериям метаболической безопасности и способствует существенному стабильному урикозурическому эффекту. В последнее десятилетие тактика по отношению к сартанам — блокаторам рецепторов ангиотензина II как к антигипертензивной группе препаратов, дорогостоящей альтернативе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, применение которой считали целесообразным лишь при их непереносимости, сегодня изменилась, показания к применению значительно расширились и включают различные варианты артериальной гипертензии высокого и очень высокого риска.

Результаты исследования LIFE RENAAL (*The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan*, 2001) доказали, что за счет предупреждения осложнений, угрожающих жизни, можно достичь значительного снижения расходов на ведение больных. Повысилась уверенность врачей в способности улучшить прогноз для широкого круга больных, учитывая появление в Украине высокоэффективного генерика лозартана, который продемонстрировал полную биоэквивалентность оригинальному лозартану, а в клинической практике — хорошую переносимость и приверженность пациентов при безоговорочном приоритете соотношения стоимость/клинический эффект.

♦ КАКОВЫ ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ КАРДИОПРОТЕКЦИИ ПРИ ПОДАГРЕ?

1. Диета с ограничением пуринов.
2. Диетическая коррекция гиперактивности симпатической нервной системы: ограничение употребления белков, поваренной соли, насыщенных жиров, уменьшение массы тела, отказ от курения. Назначение диеты, богатой ненасыщенными жирными кислотами.
3. Снижение активности основного заболевания: применение адекватных доз нестероидных противовоспалительных препаратов в виде различных лекарственных форм — растворы, таблетки, мази, ректальные свечи.
4. Адекватная и длительная уратснижающая терапия.
5. Отмена лекарств с негативным метаболическим воздействием: глюкокортикоидов (вызывают гипергликемию, гиперлипидемию и гиперурикемию); неселективных блокаторов бета-адренорецепторов (приводят к развитию гиперурикемии), тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (вызывают гиперурикемию, гипокалиемию), препаратов разных групп, которые вызывают гиперурикемию, — леводопы, этамбутола, ацетилсалициловой кислоты, никотиновой кислоты.
6. Отмена препаратов с кардиотоксическим действием — сердечных гликозидов, цитостатиков.
7. При коморбидных состояниях применение метаболически нейтральных групп кардиологических препаратов — ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов кальциевых каналов, блокаторов имидазолиновых рецепторов, блокаторов альфа-1 адренорецепторов и их рациональных комбинаций.
8. Антиагреганты (дипиридамо́л).
9. Антитромбоцитарные средства (клопидогрель, тиклопидин).
10. Контроль и адекватная коррекция артериальной гипертензии метаболически нейтральными классами антигипертензивных средств. Помимо лозартана (одобрен при подагре еще в 2006 г.), обновленные рекомендации включают блокаторы кальциевых каналов.
11. Коррекция и эффективный контроль гиперлипидемии: статины (аторвастатин), фенофибрат, которые обладают умеренным урикозурическим действием.

♦ МОЖНО ЛИ СЕГОДНЯ КОНТРОЛИРОВАТЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ С ЦЕЛЬЮ КАРДИОПРОТЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ?

Поскольку инсулинорезистентность в наше время признается важной патогенетической составляющей компонентов метаболического синдрома, то врачу в общей клинической практике необходимо четко знать фармакодинамический профиль основных кардиологических, а также антидиабетических препаратов, потому что они по-разному влияют на ее уровень (табл. 23).

Таблица 23

**Влияние сердечно-сосудистых и антидиабетических препаратов
на инсулинорезистентность**
(по Кайдашеву И.П. и соавт., 2009)

Препараты	Эффекты на инсулинорезистентность	Детали
Тиазолидинионы (глитазоны)	Благоприятный	Агонисты рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами-гамма, образование глюкозы в печени
Метформин	Благоприятный	
Антагонисты альфа ₁ -адренорецепторов, например, доксазозин	Благоприятный	
Антагонисты кальция	Эффект слабый, прямой эффект отсутствует (нейтральный)	
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	Благоприятный	Возможно, через ангиотензин II/эндотелин
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	Нет эффекта	
Исключение: телмисартан	Благоприятный	Агонизм рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами-гамма
Тиазидные диуретики	Неблагоприятный	Высвобождение панкреатического инсулина
Блокаторы бета-адренорецепторов	Неблагоприятный	
Антигипертензивные препараты центрального действия (клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин)	Возможно, слабые эффекты	Через депрессию симпатической нервной системы

Так, чрезвычайно интересными являются данные, полученные в последнее время, о том, что назначение **метформина** больным подагрой с нарушением углеводного обмена снижает уровень мочевой кислоты в среднем на 22% и снижает частоту приступов болезни.

♦ ОСОБЕННОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОДАГРЕ

Артериальная гипертензия у больных подагрой может быть как симптоматической при подагрической нефропатии, так и эссенциальной. Установлена положительная корреляционная связь между уровнями артериального давления и мочевой кислоты. Артериальной гипертензией является как фактором риска возникновения подагры, так и фактором, который ускоряет развитие хронической почечной недостаточности. Именно поэтому антигипертензивная терапия должна планироваться с учетом воздействия лекарств на метаболизм мочевой кислоты и наличие нефропротекторного эффекта.

Доказанным сегодня является влияние антигипертензивных препаратов на обмен мочевой кислоты, а именно: лозартан повышает экскрецию мочевой кислоты почти на 30%, а амлодипин угнетает реабсорбцию мочевой кислоты.

При необходимости включения в лечебные программы тиазидных диуретиков рациональной считается комбинация гидрохлоротиазида и лозартана, при этом последний нивелирует диуретик-индуцированную гиперурикемию и снижает риск возникновения приступов подагры. Известен и нефропротекторный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II и блокаторов кальциевых каналов, которым следует отдавать предпочтение в программах длительного контроля артериального давления у этой категории больных.

♦ КАКОВЫ ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ?

В этих клинических случаях лечение острых приступов подагры является сложной задачей. Терапия циклоспорином и почечная недостаточность служат относительными противопоказаниями для назначения нестероидных противовоспалительных препаратов, а назначение колхицина с азотиоприном может быть поводом для развития тяжелой нейтропении. Урикозурические препараты могут быть неэффективными вследствие низкой клубочковой фильтрации (<50 мл/мин). Наиболее безопасным является назначение глюкокортикоидов и введение их в суставы. Необходимо также время от времени делать посев синовиальной жидкости на флору.

♦ ЭФФЕКТИВНЫ ЛИ ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ И ВИТАМИННЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОДАГРЫ И ГИПЕРУРИКЕМИИ?

Оказывается, почти каждый четвертый пациент с подагрой использует пищевые добавки и витаминные комплексы, как с целью терапии артрита, так и для снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови.

Анализ клинических наблюдений свидетельствует о том, что применение альтернативных и комплементарных методов в 5 раз увеличивало стоимость лечения. Однако сегодня не выявлены лучшие результаты при добавлении к стандартной терапии альтернативных методов в показателях, отражающих качество жизни пациентов, частоту приступов артрита, уровень мочевой кислоты в сыворотке крови.

Следует отметить, что данные об эффективности альтернативных методов лечения острых артритов при подагре, за исключением применения криотерапии (низкий уровень доказательности), отсутствуют.

♦ КАКИМИ ДОЛЖНЫ БЫТЬ СОВЕТЫ БОЛЬНЫМ ПОДАГРОЙ?

Режим:

- физическая активность;
- нормализация массы тела (контроль объема талии, массы тела).

Обувь:

- внимание! Не носить узкую обувь;
- обувь должна быть соответствующей по размеру и комфортной;
- каблук не должен превышать 1,5–2 см.

Современный взгляд на диетические «предпочтения»

В отношении нефармакологических методов лечения и профилактики подагры Европейская антиревматическая лига еще в 2006 г. рекомендовала предоставлять пациентам полную информацию относительно заболевания и его лечения, оценивать сопутствующие заболевания, уменьшать массу тела и потребление калорий, ограничить потребление алкоголя. Согласно внесенным в 2014 и 2016 г. дополнениям не рекомендуются напитки с высоким содержанием фруктозы (например кукурузный

сироп), алкогольное и безалкогольное пиво (из-за высокой концентрации пуринов) и крепкие спиртные напитки, при этом 1–2 порции сухого вина в этом отношении интактны.

Потребление кофе обратно коррелирует с сывороточным уровнем мочевой кислоты и обуславливает снижение риска развития подагры, независимо от содержания в нем кофеина. Установлено, что обезжиренное, в том числе сухое, молоко снижает частоту приступов артрита. Недостовверное снижение сывороточного уровня мочевой кислоты отмечается при приеме 2 доз экстракта зеленого чая.

Новые данные о влиянии диетических факторов на риск развития гиперурикемии и подагры значительно отличаются от существовавших до недавнего времени диетических рекомендаций. Наряду с традиционным запретом продуктов с высоким содержанием пуринов (морепродукты, сардины, мясо) в настоящее время рекомендуется включение в рацион грибов и продуктов растительного происхождения, богатых пуринами (спаржа, цветная капуста, шпинат, чечевица, соя, овсяные хлопья). Получены убедительные данные о том, что они не повышают уровень мочевой кислоты и не обуславливают развитие подагры.

Суточное потребление белка не должно превышать 70 г, поскольку избыток белковой пищи усиливает продукцию эндогенных пуринов.

Ежедневное употребление нежирных молочных продуктов, в том числе низкожирового йогурта или 2 стаканов (480 мл) снятого молока способствует снижению заболеваемости подагрой. Содержащиеся в молочных продуктах белки: казеин и лактальбумин снижают уровень мочевой кислоты путем повышения ее экскреции с мочой.

✦ КАКОВЫ ДИЕТИЧЕСКИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ?

При гиперурикемии и подагре главная роль отводится диетическому питанию. Основная цель диеты — снижение содержания мочекислых соединений в организме. Если на 5–7-й день диетического питания уровень мочевой кислоты в крови не снижается, то речь идет, скорее всего, о *вторичной* подагре, вызванной сильным снижением фильтрации в почках или массивным распадом собственных тканей организма.

Основные диетические правила

- **Исключение или ограничение количества продуктов, богатых пуриновыми основаниями.**
- **Введение продуктов, не содержащих пуриновые основания или с низким их содержанием.** Данные продукты должны полностью покрывать потребности организма в калориях и питательных веществах (*белки, жиры, углеводы*).
- **Введение достаточного количества жидкости.** При употреблении большого количества жидкости (*не менее 2 л воды в день, не считая жидких блюд*) увеличивается количество циркулирующей крови и ускоряется фильтрация в почках. Благодаря увеличившемуся объему крови концентрация мочевой кислоты снижается и не происходит ее отложение в виде солей в мягких тканях. Интенсивная же фильтрация в почках препятствует отложению уратов в почечной лоханке и мочевом пузыре. При наличии хронических заболеваний почек нужно уточнить необходимость обильного питья у лечащего врача, так как в этом случае оно может привести к резкому повышению артериального давления.

- **Уменьшение массы тела.** В большинстве случаев избавление от избыточных килограммов улучшает работу внутренних органов, благодаря чему мочевая кислота лучше выводится из организма. Кроме того, уменьшается количество липидов и липопротеинов, циркулирующих в крови и способствующих накоплению мочевой кислоты.

Полезные комментарии

♦ Мясо молодых животных содержит больше пуриновых оснований, чем мясо взрослых животных, поэтому необходимо избегать или хотя бы ограничивать его употребление. Также рекомендуется ограничить употребление насыщенных жиров (подсолнечное масло, сливочное масло), так как в условиях гиперлипидемии становится затруднительной экскреция (выделение) мочевой кислоты почками.

♦ При подагре назначают **диету № 6 по М. Певзнеру**. Цель этой диеты состоит в нормализации обмена веществ (в особенности пуринов) и снижении образования в организме мочевой кислоты (табл. 24).

Таблица 24

Диеты № 6 и № 6е по химическому составу и энергетической ценности

Номер диеты	Белки (г)	Жиры (г)	Углеводы (г)	Энергетическая ценность (ккал)
6	80–90	80–90	350	≈2570
6е	70	80	240	≈1950

Режим питания при диете № 6 дробный, 4–6 раз в день. Кулинарная обработка продуктов обычная. Исключение составляет только обработка мяса, птицы и рыбы. Их необходимо предварительно отваривать, потому что при варке около половины пуриновых оснований, содержащихся в продукте, переходит в бульон. После варки мясные продукты можно использовать для приготовления различных блюд. От употребления в пищу полученного бульона лучше воздержаться. Мясные и рыбные блюда допускаются включать в меню не чаще 2–3 раз в неделю, при этом их не должно быть более 150 г.

♦ Раз в неделю рекомендуется проводить кефирные, молочные, фруктовые разгрузочные дни. При проведении разгрузочных дней пациент должен употреблять большое количество жидкости (не менее 2,5 л в день), если нет противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы.

♦ При избыточной массе тела рекомендуется ее уменьшить. Однако снижать массу тела необходимо медленно, приблизительно по 1 кг в месяц. Ни в коем случае не рекомендуется голодание, так как голодание, так же как и низкокалорийная диета, приводит к повышенному образованию кетоновых тел и к повышению содержания мочевой кислоты в крови с последующим приступом подагры.

♦ В период обострения болезни рекомендуются более строгие ограничения в диете. На весь период обострения назначается **диета № 6е по М. Певзнеру** (табл. 24), которая состоит преимущественно из жидкой пищи: молоко, молочнокислые продукты, кисели, компоты, фруктовые и овощные соки, овощные супы, жидкие каши.

♦ Учитывая уменьшенный объем растительных и особенно животных жиров в обеих диетах, пациентам необходимо назначить дополнительный курс приема витаминов. Дело в том, что некоторые витамины (A, D, E, K) являются жирорастворимыми и почти не содержатся в растительной пище. Чтобы не допустить возникновения гиповитаминоза и, как следствие, сопутствующих ему заболеваний, необходимо прини-

мать данные витамины дополнительно в составе витаминно-минеральных комплексов.

♦ Целесообразно выпивать жидкость до 2–2,5 л в сутки: воду с включением щелочных минеральных напитков (щелочная реакция мочи уменьшает превращение урата натрия в менее растворимую мочевую кислоту), снятое молоко, фруктовые соки, не содержащие сахар. В отличие от предыдущих диетических наставлений рекомендуются чаи (особенно зеленые), кофе.

♦ В чае содержится большое количество полифенолов и антиоксидантов, которые предотвращают окисление холестерина липопротеинов низкой плотности, подавляют активацию тромбоцитов и снижают содержание С-реактивного протеина.

♦ Доказано, например, что употребление более 5 чашек кофе в день оказывает умеренный урикозурический эффект. Длительное употребление кофе ассоциировано со снижением риска развития подагры. Этот напиток во многочисленных исследованиях показал способность уменьшать выраженность воспаления и дисфункции эндотелия, повышать чувствительность тканей к инсулину, снижать риск развития сахарного диабета 2-го типа.

Продукты, содержащие большое количество пуринов (более 150 мг на 100 г продукта):

- говяжьи внутренние органы (мозги, почки, печень, язык, поджелудочная железа);
- сардины;
- анчоусы;
- мелкие креветки;
- скумбрия;
- бобовые культуры.

Продукты с умеренным уровнем содержания пуринов (50–150 мг на 100 г продукта):

- большинство видов мяса (говядина, баранина, курятина);
- рыба;
- ракообразные.

Продукты с низким уровнем содержания пуринов (0–15 мг на 100 г продукта):

- молоко;
- сыр;
- яйца;
- икра рыб;
- крупы;
- орехи;
- мед;
- овощи и фрукты.

Диетические рекомендации при подагре

Исключить:

- мясо молодых животных и птиц (телятина, молодая баранина, цыплята), свинина; мясные бульоны; соусы; копчености, колбасы, консервы, холодец, печень, почки, мозги, язык;
- морепродукты; сардины и рыба других жирных сортов, особенно жареная; рыбные консервы, икра;
- соленые и острые сыры;
- пряности: перец, хрен, горчица;

- спиртные напитки: пиво! (50 мл этанола в сутки безопаснее, чем 250 мл пива), портвейн и подобные крепленые вина, водка, коньяк, виски;
- кремовые торты, пирожные;
- фруктоза и сахаросодержащие напитки;
- богатые фруктозой фрукты (яблоки, апельсины) и соки из них;
- малина, инжир, виноград.

Ограничить:

- отварное мясо (150 г, до 3 раз в неделю), домашняя птица, кролик, говядина, баранина;
- сало;
- отварная рыба нежирных сортов (160–170 г, до 3 раз в неделю);
- зеленый лук, петрушка, перец, редис, баклажаны, помидоры (до 2–3 штук в сутки);
- томатная паста, кетчуп;
- орехи — кедровые, миндаль, фисташки, фундук; семечки;
- изделия из слоеного и сдобного теста, белый хлеб;
- слива, авокадо.

Разрешено:

- супы овощные, картофельные, крупяные, холодные (окрошка, свекольник), борщи, отвары из нежирных сортов мяса, рыбы, птицы;
- масло растительное, сливочное;
- яйца (1 штука в день);
- крупы, макаронные изделия;
- молочные продукты, в том числе йогурт низкой жирности или снятое молоко;
- овощи (в любом количестве и в любой кулинарной обработке), в том числе богатые пуринами (спаржа, цветная капуста, шпинат, бобовые); грибы;
- томатный, сметанный, молочный соусы, лимонная кислота, лимонный сок, ванилин, корица, уксус, лавровый лист, укроп;
- 250 мл вина в день. **Рекомендуется не менее 3 безалкогольных дней в неделю!**
- конфеты, мед, мармелад, зефир;
- хлеб пшеничный и ржаной, выпечка;
- фрукты, сухофрукты и ягоды, особенно **вишня** (кроме нерекомендованных);
- морсы, кисели, компоты, квас, щелочные минеральные воды («Нафтуса», «Ессентуки № 17», «Лужанская», «Боржом», «Поляна Квасова»).

♦ МОЖНО ЛИ УПОТРЕБЛЯТЬ ПАЦИЕНТАМ С ПОДАГРОЙ ВИНО? ИМЕЕТ ЛИ ЗНАЧЕНИЕ КАЧЕСТВО ВИНА? ВАЖНО ЛИ СУХОЕ ВИНО ИЛИ КРЕПЛЕННОЕ?

Крепленые вина, конечно, нельзя употреблять пациентам с подагрой, в них много сахара, фруктозы. Вредность сухого вина, приготовленного по всем технологическим правилам, когда для его приготовления ничего не добавляется кроме винограда, минимальна. Хотя, конечно, все зависит от количества. Чрезмерное употребление вина может обуславливать развитие и усугубление течения подагры.

♦ МОЖНО ЛИ ГОЛОДАТЬ ПРИ ПОДАГРЕ?

Длительное голодание противопоказано. Доказано, что именно рациональная диета (приоритет низкокалорийной диеты в сравнении с ограничением пуринов) облегчает течение подагры, снижает гиперурикемию, снижает частоту и тяжесть приступов подагры, но не излечивает ее, поэтому лечение болезни, как

и соблюдение диетических правил, должно быть практически постоянным, пожизненным.

✦ ПОКАЗАНО ЛИ САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПОДАГРЕ?

- Больным подагрой показано санаторно-курортное лечение на грязевых и бальнеотерапевтических курортах с радоновыми, сульфидными, хлоридными, натриевыми, йодобромистыми водами.
- При поражении почек исключены курорты с сульфидными водами.
- В Украине подагру лечат на курортах: Карпаты, Закарпатье, Трускавец, Евпатория, Саки, Хмельник, Ирпень, Пуца-Водица, Немиров, Миргород, Моршин, Феодосия, Одесса.
- В Европе подагру лечат на курортах: Кьянчано Терме, Фьюджи, Италия; Слзник-Молдова, Румыния; Атомска баня, Сербия; Марианске-Лазне, Теплице, Карловы Вары, Чехия; Баден-Баден, Германия; Хисаря, Болгария; Баден, Австрия.
- В Японии эффективным является лечение на курорте Ноборибецу Онсэн на острове Хоккайдо.
- Противопоказано санаторно-курортное лечение при остром подагрическом приступе, частых приступах артрита, нарушении функции почек.

Примечание. Памятка для пациентов с подагрой прилагается.

✦ МОЖНО ЛИ ИЗЛЕЧИТЬ ПОДАГРУ?

Сегодня ревматологи считают, что подагра — один из немногих артритов, который можно вылечить.

Подагру как системное заболевание полностью излечить нельзя, но можно эффективно контролировать. В ранний период болезни те средства, которые затрачиваются на лечение для того, чтобы человек практически не терял трудоспособность, — минимальны. Стоимость вовремя начатого лечения существенно ниже стоимости терапии, начатой тогда, когда уже возникли осложнения. Если вовремя начать лечение, то пациент может принимать препараты и при этом жить как практически здоровый человек.

✦ КАКОВЫ РЕАЛИИ ПРОГНОЗА ПРИ ПОДАГРЕ?

Прогноз при подагре относительно благоприятный, особенно при проведении адекватной терапии. В 20–50% клинических случаев развивается нефролитиаз, осложняющийся вторичным пиелонефритом и развитием хронической почечной недостаточности — ведущей причины летальных исходов. Развитие хронической почечной недостаточности может быть также обусловлено подагрической нефропатией.

✦ ВОЗМОЖНА ЛИ ПРОФИЛАКТИКА ПОДАГРЫ?

В основе первичной профилактики подагры лежит диета и уменьшение массы тела у пациентов с высоким риском развития заболевания. Комплаенс врача и пациента, его приверженность к персонализированной программе лечения дает возможность улучшить прогноз для жизни и проводить вторичную профилактику: стабилизировать течение заболевания, избежать прогрессирования почечных осложнений, предупредить развитие или прогрессирование проявлений метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых событий.

✦ КАК ПОВЫСИТЬ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ К ЛЕЧЕНИЮ?

Как и при лечении любого заболевания, требующего регулярного приема лекарственных средств, эффективность терапии подагры и подагрического артрита в значительной мере зависит от приверженности пациентов лечению.

На Европейском конгрессе ревматологов в Амстердаме (European League Against Rheumatism, 2018) были продемонстрированы результаты значительного улучшения клинических исходов у больных подагрой, которые получали на мобильный телефон ежедневное текстовое сообщение о необходимости принять аллопуринол, что оказало существенную помощь в контроле уровней сывороточных уратов.

Сотрудники клиники при Национальном университете Сингапура (National University Hospital in Singapore) сообщили в онлайн-издании «*Journal of Clinical Nursing*», что средний показатель приверженности лечению в когорте пациентов с подагрой умеренный, лишь 44,4% пациентов показали высокий уровень выполнения врачебных рекомендаций. Ученые установили, что влияние на приверженность к лечению оказывали следующие факторы, которые следует учитывать при ведении пациентов с подагрой:

- вера в эффективность назначенных лекарственных препаратов;
- наличие жены/мужа;
- наличие сопутствующих заболеваний.

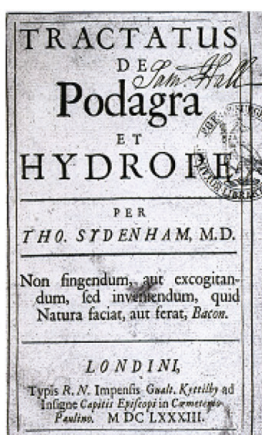
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Классическое описание подагрического артрита принадлежит выдающемуся английскому клиницисту Т. Sydenham, который сравнивал боль при подагре с болью «от сдавливания конечности прессом». В типичном случае боль локализуется на участке первого плюснефалангового сустава, возникает утром «с пением петухов», носит нестерпимый характер. Уже через несколько дней приступ подагры прекращается, больные о нем забывают и, по наблюдениям клинициста W. Osler, «могут получить призы на беговой дорожке». Важным диагностическим признаком подагрического артрита служит быстрое (через 3–5 дней) и бесследное исчезновение проявлений острого воспаления, что делает этот артрит «особенным». Однако при многократном повторении приступов полной ремиссии артрита уже не бывает.

Трудно найти болезнь, которую бы называли столь же образно: «болезнь королей», «болезнь выходного дня», «панская хворь», «капля яда», «старческое зло» — все эти определения отражают нестерпимые страдания больных. Но самыми яркими являются описания клинической симптоматики у пациентов с подагрой — героев художественных произведений известных литераторов, выдающихся знатоков человеческих душевных и физических страданий. Именно поэтому считаем целесообразным привести оригинальные фрагменты из известных и не очень известных произведений, которые, на наш взгляд, и сегодня являются лучшим примером для обучения актуальной теме настоящего времени — подагре как древнего заболевания в свете новых проблем. Но эпиграфом к этому разделу стоит привести профессиональные сомнения доктора Эндрю Мэнсона — героя романа А. Кронина «Цитадель»:

«Я приехал сюда, начиненный формулами, истинами, в которые все веруют. Например, что опухшие суставы — признак ревматизма... Знаете, всякие такие ортодоксальные истины! Ну, а теперь я открываю, что некоторые из них неверны...».

Желаем вам вновь вспомнить пропедевтические истины, погрузиться вечерами в мир жемчужин художественной литературы и сделать свои выводы, поскольку наша профессиональная сущность кроется в известном высказывании Марка Твена: «Если врач ничего не знает, кроме медицины, то вполне возможно, что он не знает и ее...».



«Больной ложится в постель и засыпает в добром здравии. Примерно в два часа ночи он просыпается от острой боли в большом пальце ноги, реже — в пяточной кости, голеностопном суставе или костях плюсны. Боль такая же, как при вывихе, да еще присоединяется ощущение холодного душа. Затем начинаются озноб и дрожь, несколько повышается температура тела. Боль, которая вначале была умеренной, становится все сильнее. По мере ее усиления усиливаются озноб и дрожь. Через некоторое время они достигают своего максимума, распространяясь на кости и связки предплюсны и плюсны. Присоединяется ощущение растяжения и разрыва связок: грызущая боль, чувство давления и распираания. Больные суставы становятся настолько чувствительными, что не переносят прикосновения простыни или сотрясений от шагов окружающих. Ночь проходит в мучениях и бессоннице, попытках поудобнее уложить больную ногу и постоянных поисках положения тела, не причиняющего боли; метания столь же продолжительны, что и боль в пораженном суставе, и усиливаются при обострении боли, поэтому все попытки изменить положение тела и больной ноги оказываются тщетными».

«Жертва отправляется в постель и ложится в полном здравии..., однако около двух часов ночи просыпается от боли в большом пальце ноги... Вскоре появляется чувство холода, озноба... Спустя некоторое время боль достигает предела... Она как будто то скручивает, то разрывает связки, то кусает и грызет кость, точно собака... Пытка продолжается всю ночь... Облегчение, наконец, наступает, но лишь к следующему утру...».



**И.А. Крылов. «Подагра и Паук», 1811.
Переработка одноименной басни Лафонтена, 1668–1694**

Подагру с Пауком сам ад на свет родил:
Слух этот Лафонтен по свету распустил.
Не стану я за ним вывешивать и мерить,
Насколько правды тут, и как и почему:
 Притом же, кажется, ему,
 Зажмурясь, в баснях можно верить.
 И, стало, нет сомненья в том,
 Что адом рождены Подагра с Пауком.
 Как выросли они и подоспело время
 Пристроить деток к должностям
(Для доброго отца большие дети — бремя,
 Пока они не по местам!),
 То, отпуская в мир их к нам,
 Сказал родитель им: «Подите
Вы, детушки, на свет и землю разделите!
 Надежда в вас большая есть,
 Что оба вы мою поддержите там честь,
 И оба людям вы равно надоедите.
 Смотрите же: отселе наперед,
 Кто что из вас в удел себе возьмет —
 Вон, видите ль вы пышные чертоги?
 А там, вон, хижины убоги?
 В одних простор, довольство, красота;
 В других и теснота,
 И труд, и нищета». —
 «Мне хижин ни за что не надо»,
 Сказал Паук. — «А мне не надобно палат»,
Подагра говорит: «Пусть в них живет мой брат.
 В деревне, от аптек подале, жить я рада;
 А то меня там станут доктора
 Гонять из каждого богатого двора».
Так смолвясь, брат с сестрой пошли, явились в мире.
 В великолепнейшей квартире
 Паук владение себе отмежевал:
 По штофам пышным, расцвеченным
 И по карнизам золоченым
 Он паутину разостлал
 И мух бы вдоволь нахватал;
 Но к рассвету едва с работою убрался,
 Пришел и щеткою все смел слуга долой.
Паук мой терпелив: он к печке перебрался,
 Оттоле Паука метлой.
 Туда, сюда Паук, бедняжка мой!
 Но где основу ни натянет,
Иль щетка, иль крыло везде его достанет
 И всю работу изорвет,

А с нею и его частехонько сметет.
Паук в отчаяньи, и за́ город идет
Увидеться с сестрицей.
«Чай, в селах», говорит: «живет она царицей».
Пришел — а бедная сестра у мужика
Несчастней всякого на свете Паука:
Хозяин с ней и сено косит,
И рубит с ней дрова, и воду с нею носит:
Примета у простых людей.
Что чем подагру мучишь боле,
Тем ты скорей
Избавишься от ней.
«Нет, братец», говорит она: «не жизнь мне в поле!»
А брат
Тому и рад;
Он тут же с ней уделом обменялся:
Вполз в избу к мужику, с товаром разобрался,
И, не боясь ни щетки, ни метлы,
Заткал и потолок, и стены, и углы.
Подагра же — тотчас в дорогу,
Простилася с селом;
В столицу прибыла и в самый пышный дом
К Превосходительству седому села в ногу.
Подагре рай! Пошло житье у старика:
Не сходит с ним она долой с пуховика.
С тех пор с сестрою брат уж боле не видался;
Всяк при своем у них остался,
Доволен участью равно:
Паук по хижинам пустился неопрятным,
Подагра же пошла по богачам и знатным;
И — оба делают умно.

Содержание басни встречается в «Camerarii fabulae» (1570) профессора Страсбургского университета Николая Гербеля (ум. 1560), ученика Иоганна Рейхлина и друга Эразма Роттердамского; затем в «Passe-Temps de messire François le Poulchre» (1597). Басню переводил на русский язык, кроме И.А. Крылова, В.К. Тредиаковский.



КАРМАННАЯ КНИЖКА
ДЛЯ БОЛЬНЫХЪ ПОДАГРОЮ
И
РЕВМАТИЗМАМИ
СРЕДСТВА,
ПРЕДОХРАНЯЮЩІЯ ОТЪ ВОЛЪЗНЕЙ
СИХЪ И ИЗЛѢЧИВАЮЩІЯ ОНЫЯ.
ДОКТОРА ДЮБУШЕТА,

Профессора Гигіены, Члена Парижскаго, Ліонскаго, Стразбургскаго, Нантскаго, Орлеанскаго, Валансіенскаго и Каенскаго Медицинскихъ Обществъ и проч : и проч :

Переводъ съ Французскаго.



МОСКВА.
1830.

*Сочинение д-ра Дюбушета, профессора гигиены.
Пер. с фр., Москва, тип. Армян. ин-та гг. Лазаревых, 1830*

Содержание: О подагре; О острой суставной подагре; О хронической суставной подагре; О постоянной суставной подагре; О подагре упавшей на нутрь; О отношениях подагры к летам, полу и сложениям; О причинах подагры; Площадное лечение подагры; Исцеляющее и основанное на правилах врачебной науки пользование острой и хронической подагры; Предохраняющія средства от подагры и излечивающія оную; О хроническом и остром ревматизме — о сходстве свойств его с подагрою, и о пользовании онаго.



А.С. Пушкин. «Дубровский», 1832

«Князю было около пятидесяти лет, но он казался гораздо старше. Излишества всякого рода изнурили его здоровье и положили на нем свою неизгладимую печать... Князь прихрамывал, устав от своей прогулки... После обеда Кирила Петрович предложил ехать верхом, но князь извинился... шутя над своею подагрой...»



А.С. Пушкин. «Евгений Онегин», 1833

«Во многом он бы изменился,
Расстался б с музами, женился,
В деревне, счастлив и рогат,
Носил бы стеганый халат;
Узнал бы жизнь на самом деле,
Подагру б в сорок лет имел,
Пил, ел, скучал, толстел, хирел...»



Н.А. Некрасов. «Кому на Руси жить хорошо?», 1863–1876

«Оставь мне, Господи, болезнь мою почетную.
По ней я — дворянин».



И.С. Тургенев. Из письма Л.Н. Толстому, 1882

«...Болезнь моя... вовсе неопасная, хоть и довольно мучительная; главная беда в том, что, плохо поддаваясь лекарствам, она может долго продолжаться и лишает меня способности движения...»



Н.П. Чехов, А.П. Чехов. «Московская езда», 1883



...Экипаж для подагриков и ревматиков. Лошадь необыкновенная: не жалеет, что ей не дают овса



...Когда часы с кукушкой пробили в столовой шесть, Шанто потерял последнюю надежду. Он с трудом поднялся с кресла у камина, где грел свои скованные подагрой ноги.

...этот приземистый, румяный человечек с брюшком на минуту задумался, устремив на небо свои голубые выпуклые глаза; коротко остриженные волосы покрывали его голову, словно белоснежная ермолка. Ему только что исполнилось пятьдесят шесть лет, но частые приступы подагры состарили его раньше времени.

...Привычным жестом он растирал себе ноги, боясь нового припадка.

...Шанто мрачно созерцал поданное ему жаркое.

— Что у вас еще, Вероника?

— Жареный картофель, сударь.

Шанто в отчаянии откинулся на спинку своего кресла.

— Хотите, принесу вареной говядины? — предложила кухарка.

Грустно покачав головой, Шанто отказался. Лучше уж хлеб, чем вареное мясо. Боже, какой обед! В довершение всего из-за непогоды и рыбы не купишь! Г-жа Шанто, евшая очень мало, с состраданием смотрела на мужа.

— Беденький! — вырвалось у нее. — Жаль мне тебя... Я было припасла тебе на завтрак подарок; но раз уж ты сегодня вечером остался голодным...

Она открыла свою сумку и достала паштет в горшочке. У Шанто разгорелись глаза. Паштет из гусиной печенки! Запретный плод! Любимое лакомство, строго-настрога запрещенное врачом!

— Но вот что, — продолжала жена, — я разрешаю тебе только одну тартинку с паштетом... Будь осторожен, иначе никогда больше не получишь.

Шанто дрожащими руками схватил горшочек. Ему часто приходилось переносить такое жестокое испытание, — страх перед приступом подагры боролся с желанием вкусно поесть, но жадность почти всегда побеждала. Уж очень вкусно! Лучше он потом потерпит боль.

Вероника видела, как Шанто положил себе большой кусок паштета, и, возвращаясь в кухню, проворчала:

— Хорош, нечего сказать! А уж как потом выть будет! Слово «выть» звучало естественно в ее устах, она так простодушно его произносила, что хозяева не обижались. Шанто поистине выл, когда у него начинался приступ подагры; все это знали, и никому не приходило в голову делать Веронике выговор за непочтительность.

Шанто с сорока лет стал страдать подагрой, и приступы болезни становились до того мучительными, что он заговорил о продаже дела.

Когда у Шанто обострялась подагра, ... удобно было подкатывать его в кресле к столу или вывозить на террасу. ...Шанто отворил дверь в спальню и на миг остановился. Ноги у него отяжелели; глухая боль свидетельствовала, что близится приступ, о чем накануне давали знать и распухшие суставы. Зачем только ел он гусиный паштет! Сейчас сознание своей вины приводило его в отчаяние...

...На третий день ночью у Шанто начался приступ подагры, приближение которого он предчувствовал. В течение недели у него уже покалывало в суставах, его знобило, малейшее движение внушало ему непреодолимый страх. С вечера он сравнительно спокойно лег спать, но в три часа утра боль возникла в большом пальце левой ноги. Вскоре она перешла в пятку, затем охватила всю щиколотку. До рассвета Шанто тихо стонал, покрывая испариной под своим одеялом. Он не хотел беспокоить окружающих; его подагра навредила ужас на весь дом, поэтому Шанто терпел до последней возможности и никого

не звал, стыдясь, что по собственной неосторожности вызвал приступ, и, зная, с какой злобой относятся к его недугу домашние.

Но когда около восьми часов утра Вероника проходила у его двери, Шанто уже не мог удержаться и вскрикнул от невыносимой боли.

— Так! Готово! — проворчала служанка. — Он уже воет.

Она вошла и увидела, что Шанто стонет, катаясь по подушкам.

— Вот хозяйка-то будет довольна! — проговорила Вероника. Лучшего утешения для больного она не могла придумать.

Действительно, когда хозяйку предупредили и она зашла к Шанто, у нее в отчаянии опустились руки.

— Уже! — сказала она. — Не успела я приехать, как началось.

За пятнадцать лет в ее душе накопилась ненависть к мужниной подагре. Она смотрела на его болезнь, как на личного врага, как на злодейку, которая отравила ей жизнь, расстроила карьеру сына, разрушила все ее честолюбивые планы. ...И, несмотря на свое доброе от природы сердце, она с содроганием и злобой относилась к приступам болезни, уверяя, что не способна ходить за больным и бессильна помочь.

— Боже мой, как я страдаю! — бормотал несчастный старик. — Сегодня приступ будет еще сильнее, чем в прошлый раз, я чувствую.

...в семье уже мало уповали на помощь врачей. За пятнадцать лет Шанто перепробовал всевозможные лекарства, но с каждым новым способом лечения болезнь только обострялась. Вначале приступы случались редко и были слабее, но со временем они участились и усилились. На сей раз боль охватила обе ступни и грозила перейти в колени. Врачи уже испробовали на больном три метода лечения. Его жалкое тело превратилось в объект врачебных экспериментов, на нем испытывали действие различных рекламных средств. Сперва врачи прибегали к обильным кровопусканиям, затем без меры стали давать слабительные, теперь его пичкали кодьхицином и литием. От потери крови организм еще больше ослабел и подагра из острой мало-помалу перешла в хроническую. Местное лечение оказалось безуспешным, пиявки вызывали анкилоз, олий затягивал приступы, нарывные пластыри оставляли язвы на теле. Поездки в Висбаден и Карлсбад не возымели никакого действия на больного, а курс лечения в Виши едва не убил его.

— Боже мой, как я страдаю! — повторял Шанто. — Точно собаки грызут мне ногу.

И он метался на постели, пристраивая свою ногу то так, то эдак, в надежде облегчить свои муки. Но приступ не прекращался, боли усиливались, каждое движение заставляло его жалобно стонать. Вскоре стоны превратились в непрерывный рев. Боли не давали больному опомниться, его бросало то в жар, то в холод и томила палящая жажда.

Г-жа Шанто, раздраженная воплями мужа, совершенно растерялась. Вероника хотела было поправить одеяло, тяжесть которого была для больного невыносима, но, едва она коснулась лишь его края своими грубыми ручищами, Шанто закричал еще громче, умоляя не трогать его. Вероника вызывала у него ужас, он утверждал, что она швыряет его, как узел грязного белья.

...Полина тихонько приблизилась к постели, детские пальцы легко и ловко отвернули одеяло. Шанто почувствовал минутное облегчение и принял ее услуги.

— Спасибо, крошка... Поправь вон ту складку. В ней, наверное, пятьсот фунтов. О, только не так быстро, я боюсь!

Однако боль возобновилась, стала еще сильнее...

Когда г-жа Шанто начала было прибираться в комнате, подняла шторы, поставила чашку на ночной столик, больной рассердился:

— Перестань ходить, прошу тебя, все кругом дрожит... Каждый твой шаг для меня, как удар молота.

Жена даже не пыталась извиниться или успокоить его. Этим всегда кончалось, его оставляли мучиться одного.

— Вот сейчас у меня такое чувство, будто мою ногу режут тупым ножом, отделяют косточку за косточкой, и при этом, честное слово, мне кажется, что ее горячей водой поливают.

Затем характер боли изменялся: точно железное кольцо сжимало ногу, мускулы напрягались, как натянутые струны скрипки, готовые лопнуть.

...Единственное средство — терпение и фланель, вы сами знаете!

...он осмотрел распухший палец на ноге, лоснившийся и багровый, затем ощупал колено, куда перекинулось воспаление; на кончике правого уха доктор обнаружил твердый и белый бугорок.

— Доктор, — простонал больной, — неужели вы не облегчите мои страдания?

Лицо Казанова стало серьезным. Его заинтересовал бугорок на ухе, этот подагрический узел. Новый симптом болезни вернул ему утраченную веру в медицину.

— Бог мой! — пробормотал он. — Попробую прописать щелочь и соли... Болезнь, очевидно, становится хронической.

Затем он рассердился:

— Вы сами тоже виноваты! Не соблюдаете режим, который вам указан... Никакого мочидона, вечно в кресле... и держу пари, что вы опять пили вино и ели мясо... Ведь правда? Признайтесь, ели вы что-нибудь возбуждающее?

— О, всего только маленький кусочек паштета, — робко признался Шанто.

Доктор воздел руки, словно призывая в свидетели силы небесные. Он вытащил из карманов своего широкого сюртука несколько склянок и стал готовить микстуру. Местное лечение ограничилось тем, что доктор обложил ногу и колено ватой, а сверху забинтовал клеенкой. Уезжая, доктор дал указания по уходу за больным Полине: каждые два часа ложку микстуры; овсяного отвара, сколько больной пожелает, но главное — строжайшая диета!

Шанто кричал целую неделю. Едва стала проходить левая нога, как начала болеть правая, и страдания возобновились с удвоенной силой. Весь дом трепетал. Вероника заперлась на кухне, чтобы не слышать криков; даже г-жа Шанто и Лазар иногда уходили из дому, их нервы не выдерживали.

Ночью боли становились особенно мучительными.

Шанто мучился уже три месяца. Ни разу еще у него не было такого затаянного приступа. Теперь старик блаженствовал, несмотря на сильный зуд в ногах: шелушилась кожа, но отек почти сошел.

Поверьте мне, сегодня вечером вам следует быть за столом воздержаннее. При таком здоровье не до разносолов.

Через несколько дней у Шанто начался сильный приступ подагры... Г-жа Шанто со злобой говорила, что у них не дом, а больница; ее муж с некоторых пор совершенно не покидает кушетки. В результате участвовавших припадков подагра завладела всем телом, поднималась от ступней к коленям, забралась в локти и наконец в кисти. Маленькая белая горошина на ухе исчезла, но появились другие, более значительные; все суставы опухли: подагрические узлы проступали всюду под кожей беловатыми бугорками, похожими на рачьи глаза. Это уже была подагра хроническая, неизлечимая, подагра, которая сводит суставы и обезображивает тело.

— Боже мой, как я страдаю! — повторял Шанто. — Левая нога совершенно одеревенела, нет возможности двинуть ни ступней, ни коленом... А как жжет локоть!.. Посмотри-ка...

Полина увидела на левом локте сильно воспаленную опухоль. Шанто особенно часто жаловался на этот сустав, в котором боль становилась невыносимой. Он

со вздохом протянул руку, не сводя с нее глаз; и действительно, рука Шанто представляла жалкое зрелище: суставы пальцев распухли, стали узловатыми, а скрюченный указательный палец, казалось, был раздроблен ударом молота.

— Я не могу лежать, помоги мне, пожалуйста... Только найду удобное положение, как начинается та же боль, — мне точно пилой пилят кости... Попробуй меня приподнять хоть немного. В течение часа приходилось раз двадцать менять положение. Он надеялся на облегчение, а между тем все никак не мог найти себе места.

...Приступы утратили свою остроту, но не прекращались, — наоборот, теперь они досаждали больному непрерывно и днем и ночью, становясь безмерной пыткой из-за его мучительной неподвижности. Шанто приходил в отчаяние. Сначала ему казалось, что какой-то зверь гложет ему ногу; теперь же все тело словно размалывали жерновами. Ничем нельзя было облегчить его страдания.

...хуже всего было то, что мучительная болезнь сделала его несправедливым и грубым...

Но самого верного товарища он имел в лице Минуш: кошка обожала плотно занавешенные комнаты больных и проводила целые дни в кресле возле кровати Шанто. Однако громкие стоны больного действовали, по-видимому, и на нее. Когда он кричал, она садилась, подвернув под себя хвост, и смотрела на его муки круглыми глазами, в которых светилось негодование и изумление мудрого существа, чей покой нарушен. Зачем он поднимает такой неприятный и бесполезный шум?

Каждый раз, провожая доктора Казэнова, Полина умоляла его:

— Может быть, вы ему впрыснете морфий? Его крики разрывают мне сердце.

Но доктор отказывался. К чему? Приступ возобновится с новой силой. Салицилка, видимо, ухудшила болезнь, и он предпочитает не давать новых лекарств. Однако он предполагал перевести больного на молочную диету, как только пройдет острый период. А пока строгая диета, мочегонные — и больше ничего.

— В сущности, — добавил доктор, — он обжора, который дорогой ценой оплачивает всякий лакомый кусочек. Он ел дичь, я знаю, я видел перья. Что поделаешь! Я его достаточно часто предупреждал, пусть страдает, если предпочитает объедаться и подвергать себя опасности!..

...душераздирающие вопли Шанто, от которых, казалось, дрожали стены.

Повторялась вечная история: Шанто поел и мучился от боли. У него не хватало сил бороться с собой, и он ел, твердо зная, что потом придется страдать, ел, одновременно наслаждаясь и замирая от страха.

...Шанто глухо застонал.

— Что, начинается?

— Начинается?.. Да теперь и не прекращается... я застонал, да? Чудно! Я иногда и сам не замечаю.

Шанто был ужасен. Он возбуждал теперь всеобщую жалость. Мало-помалу хроническая подагра изуродовала все его суставы, повсюду образовались известковые отложения, и они проступали в виде огромных наростов. Ноги, которых не было видно в башмаках, скрючились и стали похожи на лапы искалеченной птицы. А руки, выставленные напоказ, поражали своим безобразием; суставы были усеяны красными блестящими узловатыми опухольями, пальцы широко раздвинуты, кисти рук казались вывернутыми, особенно левая, обезображенная наростом величиной с небольшое яйцо. На левом локте, изуродованном громадной опухолью, началось изъязвление. Наступил полнейший анкилоз. Шанто не владел ни руками, ни ногами, немногие еще работавшие суставы хрустели при каждом движении, как будто встряхивают мешок с камушками. В конце концов, все тело его застыло в том положении, какое он принимал, чтобы легче переносить боль; наклонившись вперед и слегка скривившись

вправо, тело как бы приняло форму кресла, и даже когда Шанто укладывали спать, оно не выпрямлялось, а оставалось скрюченным. Боли не покидали его больше, опухоли увеличивались при малейшей перемене погоды, после рюмки вина или куска мяса, которые он позволял себе проглотить.

— Может быть, ты выпьешь чашку молока? — спросила его Полина. — Это тебя немного освежит.

— Не хочу я молока... — ответил он между двумя стонами. — Тоже хороша выдумка — их молочная диета! Я думаю, этим-то они меня и доконали... Нет, нет, ничего мне не надо, так будет лучше всего.

Тем не менее он попросил ее переменить положение левой ноги, потому что сам не мог ее передвинуть.

— Эта проклятая ножища здорово горит сегодня! Отодвинь ее подальше, вытяни! Вот так, спасибо... Какой славный денек! О господи, господи!

Устремив глаза на необъятный горизонт, он продолжал стонать, сам того не замечая. Стоять было для него теперь так же естественно, как дышать. Одетый в просторный фланелевый синий халат, скрывавший его руки и ноги, похожие на узловатые корни, Шанто сидел, уронив на колени свои обезображенные кисти; при свете солнечного дня они казались еще более жалкими...



А.П. Чехов. «Дядя Ваня», 1889

«Ночь.

Серебряков. ... Невыносимая боль! ...мне душно... Я сейчас задремал, и мне снилось, будто у меня левая нога чужая. Проснулся от мучительной боли. Нет, это не подагра, скорей ревматизм ... Двадцать минут первого... Но отчего мне так тяжело дышать? ...Говорят, у Тургенева от подагры сделалась грудная жаба. Боюсь, как бы у меня не было. Проклятая, отвратительная старость. Черт бы ее побрал...»

«— Вы писали, что он очень болен, ревматизм и еще что-то, а оказывается, он здоровехонек.

— Вчера вечером он хандрил, жаловался на боли в ногах, а сегодня ничего...»

«— Твой отец не спит. Когда он болен, его раздражает музыка...»

«Это у вас давняя болезнь. Вера Петровна, покойница, Сонечкина мать, бывало, ночи не спит, убивается... А если подагра, то ведь ты знаешь отлично, что к утру припадок кончится. Что же тут стонать? Экая важность!»



О. Генри. «Родственные души». Из сборника «Всего понемножку», 1911

«Вор быстро скользнул в окно и замер, стараясь освоиться с обстановкой. Всякий уважающий себя вор сначала освоится среди чужого добра, а потом начнет его присваивать.

Вор находился в частном особняке. Заколоченная парадная дверь и неподстриженный плющ подсказали ему, что хозяйка дома сидит сейчас где-нибудь на мраморной террасе, омываемой волнами океана, и объясняет исполненному сочувствия молодому человеку в спортивной морской фуражке, что никто никогда не понимал ее одинокой и возвышенной души. Освещенные окна третьего этажа в сочетании с концом сезона в свою очередь свидетельствовали о том, что хозяин уже вернулся домой и скоро потушит свет и отойдет ко сну. Ибо сентябрь — такая пора в природе и в жизни человека, когда всякий добропорядочный семьянин приходит к заключению, что

стенографистки и кабаре на крышах — тщета и суета, и, ощутив в себе тягу к благопристойности и нравственному совершенству, как ценностям более прочным, начинает ожидать домой свою законную половину.

Вор закурил сигарету. Прикрытый ладонью огонек спички осветил на мгновение то, что было в нем наиболее выдающегося, — его длинный нос и торчащие скулы. Вор принадлежал к третьей разновидности. Эта разновидность еще не изучена и не получила широкого признания. Полиция познакомила нас только с первой и со второй. Классификация их чрезвычайно проста. Отличительной приметой служит воротничок.

Если на пойманном воре не удастся обнаружить крахмального воротничка, нам заявляют, что это опаснейший выродок, вконец разложившийся тип, и тотчас возникает подозрение — не тот ли это закоренелый преступник, который в тысяча восемьсот семьдесят восьмом году выкрал наручники из кармана полицейского Хэннесси и нахально избежал ареста.

Представитель другой широко известной разновидности — это вор в крахмальном воротничке. Его обычно называют вор-джентльмен. Днем он либо завтракает в смокинге, либо расхаживает, переодевшись обойщиком, вечером же — приступает к своему основному, гнусному занятию — ограблению квартир. Мать его — весьма богатая, почтенная леди, проживающая в респектабельнейшем Ошеан-Гроув, и когда его препровождают в тюремную камеру, он первым делом требует себе пилочку для ногтей и «Полицейскую газету». У него есть жена в каждом штате и невесты во всех территориях, и газеты сериями печатают портреты жертв его матримониальной страсти, используя для этого извлеченные из архива фотографии недужных особ женского пола, от которых отказались все доктора и которые получили исцеление от одного флакона патентованного средства, испытав значительное облегчение при первом же глотке.

На воре был синий свитер. Этот вор не принадлежал ни к категории джентльменов, ни к категории поваров из Адовой Кухни. Полиция, несомненно, стала бы в тупик при попытке его классифицировать. Ей еще не доводилось слышать о солидном, степенном воре, не проявляющем тенденции ни опуститься на дно, ни залететь слишком высоко.

Вор третьей категории начал крадучись продвигаться вперед. Он не носил на лице маски, не держал в руке потайного фонарика, и на ногах у него не было башмаков на каучуковой подошве. Вместо этого он запасся револьвером тридцать восьмого калибра и задумчиво жевал мятную резинку.

Мебель в доме еще стояла в чехлах. Серебро было убрано подальше — в сейфы. Вор не рассчитывал на особенно богатый «улов». Путь его лежал в тускло освещенную комнату третьего этажа, где хозяин дома спал тяжелым сном после тех усад, которые он так или иначе должен был находить, дабы не погибнуть под бременем Одиночества. Там и следовало «пощупать» на предмет честной, законной, профессиональной поживы. Может, попадется немного денег, часы, булавка с драгоценным камнем, словом, ничего сногшибательного, выходящего из ряда вон. Просто вор увидел распахнутое окно и решил попытать счастья.

Вор неслышно приоткрыл дверь в слабо освещенную комнату. Газовый рожок был привернут. На кровати спал человек. На туалетном столике в беспорядке валялись различные предметы — пачка смятых банкнот, часы, ключи, три покерных фишки, несколько сломанных сигар и розовый шелковый бант. Тут же стояла бутылка сельтерской, припасенная на утро для прояснения мозгов.

Вор сделал три осторожных шага по направлению к столику. Спящий жалобно застонал и открыл глаза. И тут же сунул правую руку под подушку, но не успел вытащить ее обратно.

— Лежать тихо! — сказал вор нормальным человеческим голосом. Воры третьей категории не говорят свистящим шепотом. Человек в постели посмотрел на дуло направленного на него револьвера и замер.

— Руки вверх! — приказал вор.

У человека была каштановая с проседью бородка клинышком, как у дантистов, которые рвут зубы без боли. Он производил впечатление солидного, почтенного обывателя и был, как видно, весьма желчен, а сейчас вдобавок чрезвычайно раздосадован и возмущен. Он сел в постели и поднял правую руку.

— А ну-ка, вторую! — сказал вор. — Может, вы двусмысленный и стреляете левой. Вы умеете считать до двух? Ну, живо!

— Не могу поднять эту, — сказал обыватель с болезненной гримасой.

— А что с ней такое?

— Ревматизм в плече.

— Острый?

— Был острый. Теперь хронический.

Вор с минуту стоял молча, держа ревматика под прицелом. Он глянул украдкой на туалетный столик с разбросанной на нем добычей и снова в замешательстве уставился на человека, сидевшего в постели. Внезапно его лицо тоже исказила гримаса.

— Перестаньте корчить рожи, — с раздражением крикнул обыватель. — Пришли грабить, так грабьте. Забирайте, что там на туалете.

— Прошу прощенья, — сказал вор с усмешкой. — Меня вот тоже скрутило. Вам, знаете ли, повезло — ведь мы с ревматизмом старинные приятели. И тоже в левой. Всякий другой на моем месте продырявил бы вас насквозь, когда вы не подняли свою левую клешню.

— И давно у вас? — поинтересовался обыватель.

— Пятый год. Да теперь уж не отвяжется. Стоит только заполучить это удовольствие — пиши пропало.

— А вы не пробовали жир гремучей змеи? — с любопытством спросил обыватель.

— Галлонами изводил. Если всех гремучих змей, которых я обезжирил, вытянуть цепочкой, так она восемь раз достанет от земли до Сатурна, а уж греметь будет так, что заткнут уши в Вальпараисо.

— Некоторые принимают «Пилюли Чизельма», — заметил обыватель.

— Шарлатанство, — сказал вор. — Пять месяцев глотал эту дрянь. Никакого толку. Вот когда я пил «Экстракт Финкельхема», делал припарки из «Галаадского бальзама» и применял «Поттовский болеутоляющий пульверизатор», вроде как немного полегчало. Только сдается мне, что помог главным образом конский каштан, который я таскал в левом кармане.

— Вас когда хуже донимает, по утрам или ночью?

— Ночью, — сказал вор. — Когда самая работа. Слушайте, да вы опустите руку... Не станете же вы... А «Бликерстафовский кровеочиститель» вы не пробовали?

— Нет, не приходилось. А у вас как — приступами или все время ноет?

Вор присел в ногах кровати и положил револьвер на колено.

— Скачками, — сказал он. — Набрасывается, когда не ждешь. Пришлось отказаться от верхних этажей — раза два уже застрял, скрутило на полдороге. Знаете, что я вам скажу: ни черта в этой болезни доктора не смыслят.

— И я так считаю. Потратил тысячу долларов, и все впустую. У вас распухает?

— По утрам. А уж перед дождем — просто мочи нет.

— Ну да, у меня тоже. Стоит какому-нибудь паршивому облачку величиной с салфетку тронуться к нам в путь из Флориды, и я уже чувствую его приближение. А если случится пройти мимо театра, когда там идет слезливая мелодрама «Болотные туманы», сырость так вопьется в плечо, что его начинает дергать, как зуб.

— Да, ничем не уймешь. Адовы муки, — сказал вор.

— Вы правы, — вздохнул обыватель.

Вор поглядел на свой револьвер и с напускной развязностью сунул его в карман.

— Послушайте, приятель, — сказал он, стараясь преодолеть неловкость. — А вы не пробовали оподельдок?

— Чушь! — сказал обыватель сердито. — С таким же успехом можно втирать коровье масло.

— Правильно, — согласился вор. — Годится только для крошки Минни, когда киска оцарапает ей пальчик. Скажу вам прямо — дело наше дрянь. Только одна вещь на свете помогает. Хорошая, старая, горячительная, веселящая сердце выпивка. Послушайте, старина... вы на меня не сердчайте... Это дело, само собой, побоку... Одевайтесь-ка, и пойдем выпьем. Вы уж простите, если я... ух ты, черт! Опять схватил, гадюка!

— Скоро неделя, как я лишен возможности одеваться без посторонней помощи, — сказал обыватель. — Боюсь, что Томас уже лег, и...

— Ничего, вылезайте из своего логова, — сказал вор. — Я помогу вам нацепить что-нибудь.

Условности и приличия мощной волной всколыхнулись в сознании обывателя. Он погладил свою седеющую бородку.

— Это в высшей степени необычно... — начал он.

— Вот ваша рубашка, — сказал вор. — Нырять в нее. Между прочим, один человек говорил мне, что «Растирание Омберри» так починило его в две недели, что он стал сам завязывать себе галстук.

На пороге обыватель остановился и шагнул обратно.

— Чуть не ушел без денег, — сказал он. — Выложил их с вечера на туалетный стол.

Вор поймал его за рукав.

— Ладно, пошли, — сказал он грубовато. — Бросьте это. Я вас приглашаю. На выпивку хватит. А вы никогда не пробовали «Чудодейственный орех» и мазь из сосновых иголок?



Я. Гашек. «Похождения бравого солдата Швейка», 1922

«Полковник Гербих, сидевший до сих пор спокойно и деловито за столом, вдруг сделал страшную гримасу, ибо его палец, который до сих пор вел себя смиренно и спокойно, из тихого агнца превратился в ревущего тигра, в электрический ток в шестисот вольт, в палец, каждую косточку которого молот медленно дробит в щепень. Полковник Гербих лишь рукой махнул и заорал диким голосом, как орет человек, которого медленно поджаривают на вертеле».



С. Мозм. «Пирог и пиво», 1930

«Ничего особенного. ...У майора был приступ подагры».



А. Кронин. «Цитадель», 1937

«Взять хотя бы подагру. Ее можно лечить шафранной настойкой. Эндрию живо помнил, как профессор Лэмплаф кротко мурлыкал в аудитории: «Vinum colchici, госпо-

да, в дозах от двадцати до тридцати капель — это специфическое средство при подагре».

«А так ли это на самом деле?.. Месяц назад он испробовал это средство в предельных дозах при настоящем случае подагры — жесткой и мучительной «подагры бедняков», — и результат был плачевно неудачен».



С. Мюэ. «Острие бритвы», 1944

«... у Эллиота был приступ урикемии, и врач считает его состояние тяжелым. На этот раз приступ прошел, и ему лучше, но почки серьезно поражены и полное выздоровление невозможно».

«...лицо его заливала жуткая синяя бледность, от него исходил тошнотворный запах, характерный для его болезни... Он впал в кому».

«ОСОБЫЕ» КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

♦ ИНТЕРЕСНО...



Заболеванию подвержены птицы всех видов, как взрослые, так и молодые. У страусов подагру хотя и отмечают, но случаи эти довольно редки. Чаще других болеют курообразные, особенно яичного типа в возрасте 100–180 дней и куры высокопродуктивных кроссов. Пик заболеваемости приходится на холодное время года. Висцеральную форму подагры отмечают также у эмбрионов птиц или цыплят первых дней жизни. Из диких птиц заболеваю больше подвержены хищные.

Хотя млекопитающие болеют гораздо реже птиц, чаще других болеют собаки. Отмечены случаи заболевания лошадей, крупного рогатого скота и свиней. Описаны случаи заболевания подагрой рептилий (черепах, аллигаторов и змей).

♦ ПОДАГРА У КАКАДУ?..



Как бы ни казалось странным, птицы рода какаду — **кореллы** (семейство попугаеобразных, ранее — подсемейство в семействе попугаевых), также подвержены болезням «человеческим». Окажется, и у корелл может развиваться подагра! И это связано с частичным или постоянным перекормливанием (все, как в человеческом обществе!).

Проблема заключается в том, что корелл перекормливают не привычной для них пищей, а домашней. Например, особо «заботливые» (либо, попросту, ленивые) хозяева отдают предпочтение сухарикам, хлебу и иному подобному, а также не обеспечивают разнообразие в питании. Именно эти, якобы «безобидные» причины могут вызывать подагру, которую в дальнейшем будет очень сложно вылечить. Нарушение обмена веществ вследствие нарушения цикла и характера питания обуславливает скопление в суставах корелл огромного количества солей, что и вредит их здоровью.

Признаками подагры у корелл являются: появление специфических узелков, расположенным возле суставов и сухожилий. Чаще всего это касается лапок попугая. Подобные узелки чаще всего белого цвета, но в запущенных случаях возникает покраснение. При движении попугай испытывает сильную боль, при ходьбе он может

хромать. Если болезнь в запущенной стадии, то птица может большую часть времени сидеть на месте.

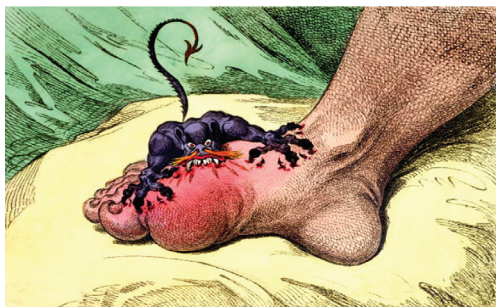
Первыми признаками подагры могут являться перемены настроения у попугая: от вялости до бодрости. Причем смена настроения происходит очень часто и быстро. Кореллы, которые болеют подагрой, выглядят очень усталыми, у них подавленный вид. В самых тяжелых случаях попугаи не могут держаться на ногах.

Все это происходит за счет того, что внутри накапливается огромное количество солей. Попугаи, подверженные подагре, пьют очень много воды. Помет становится жидким. На последних стадиях болезни у них начинается обильный понос. В таких случаях нужно отвозить попугая в ветеринарную клинику, потому что в домашних условиях такие проблемы не лечатся. Лучше предотвратить болезнь, чем лечить ее...

ПОДАГРА В ПРОИЗВЕДЕНИЯХ ИЗОБРАЗИТЕЛЬНОГО ИСКУССТВА



**Джеймс Гилрей, 1757–
1815**



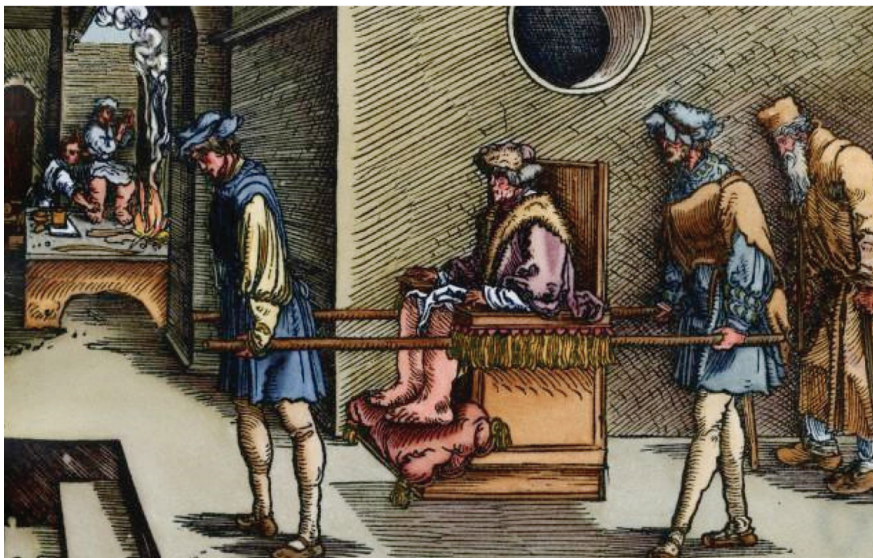
**Джеймс Гилрей. «Подagra», 1799.
Национальная галерея, Лондон,
Великобритания**

**Джеймс Гилрей.
«Пуни лечит подагру,
колики и туберкулез».
Национальная галерея,
Лондон, Великобритания**



Подagra (дословно «нога в капкане») известна медицине уже несколько тысяч лет как болезнь «ошибок обмена веществ». Однако, несмотря на солидный стаж существования с человеком, трудно найти другое заболевание, которое обросло бы таким количеством ошибочных мнений и предрассудков. Подагрой называют, например, деформацию стопы («косточки»), а также артроз, который почему-то даже некоторые врачи трактуют как «отложение солей», что абсолютно неверно. Трудно также найти заболевание, которое имеет столько «художественных» названий и эпитетов: «болезнь королей, гениев, аристократов, изобилия», «панская хворь», «барская болезнь», «пиратская болезнь», «капля яда».

Классическую клиническую картину отражают старинные карикатуры на медицинскую тематику талантливого английского карикатуриста Джеймса Гилрея, известного своими политическими карикатурами, который превратил карикатуру в самостоятельный вид искусства. В возрасте 49 лет он начал слепнуть, а потом и злоупотреблять алкоголем. Подагра стала его спутницей и наказанием (карой)...



Ганс Бургмайер. «Три пациента пришли лечиться», 1532. Гравюра на дереве

Гравюра отражает страдания, связанные с поражением суставов и острыми приступами суставной боли, что носило в средневековье одно название — «подагра». В верхнем левом углу картины врач оказывает помощь больному (предмет внимания — суставы правой ноги). В центре на носилках зажиточный пациент с симметричными выраженными отеками голеней и стоп, относительно генезиса которых остается лишь гадать (полиартрит? нарушения кровообращения?..) Но взгляд привлекает и нищий — старик в обмотках с костылем и палицей, который согнулся «в три погибели» и еле-еле «тянет» правую ногу. Таковы различные варианты и стадии эволюции суставного синдрома...



***Ян Стен. Автопортрет,
1670.
Рейксмузеум, Амстердам***

Ян Хавикзоон Стен (1626–1679) — один из наиболее выдающихся голландских жанристов эпохи барокко. Он считается одним из самых остроумных мастеров жанровой живописи и самым популярным из всех голландских жанристов. В своих работах Я. Стен всегда преследовал этически-поучительную цель, которую отображал в повествовательном анекдотическом стиле, часто при помощи брутальных образов народного юмора.



**Ян Стен. «Больной старик». Третья четверть XVII в.
Дерево, масло. Государственный музей изобразительных искусств
им. А.С. Пушкина, Москва**

Будничная сцена в корчме. В центре — духом страдания, сочувствия и милосердия связаны три фигуры. На переднем плане — разбитые яйца, таинственный смысл любовных предложений того времени. Исторический и профессиональный интерес на картине представляют сохраненные кистью художника клинические симптомы суставного синдрома у больного старика — жестокой болезненной подагры. Типична ли подагра у бедняков? Интересно, что профессор Григорий Антонович Захарьин еще в 1893 г. подчеркивал: «... у лиц, которые живут в тяжелой, полной несчастий и ограничений обстановке, часто бывает подагра особенного типа, так называемая атопическая...». Эпицентр внимания и сочувствия в сюжете: интенсивная боль в левом голеностопном суставе (просторная обувь без задника, не соответствующая сезонной одежде, облегчение на возвышении как признаки одностороннего отека и воспаления, нарушение функции, ограничение движения, необходимость пользоваться палкой — все признаки артрита). Со времен Гиппократа и до начала XX века все суставные проблемы именовались «подагрой» — вот уж действительно «нога в капкане».

Примечательны детали на полотнах европейской живописи XVII–XVIII вв., составляющие предмет профессиональной врачебной заинтересованности: мужчины зажиточного и не очень сословия, зрелого и пожилого возраста с проблемами одностороннего поражения суставов нижних конечностей (суставы стопы, коленные суставы) с вынужденным положением конечности, как правило, на «удобном стульчике» и подушечке, палицы, костыли, что является достаточно типичным для подагры.



Уильям Хогарт.
«Художник и его мопс».
Автопортрет, 1745

Уильям Хогарт (1697–1764) — английский художник, иллюстратор, гравер и теоретик искусства. Он наблюдал жизнь людей разного материального достатка, которые принадлежали ко всем слоям общества, и был не только талантливым портретистом, но и моралистом и сатириком. В искусстве У. Хогарта, вне всякого сомнения, важное место принадлежит юмору. Сатирическое изображение жизни эпохи, особенно в сериях «Модный брак» и «Выборы», ставит его в один ряд с великими романистами-сатириками XVIII ст.



**Уильям Хогарт (1697–1764). «Брачный контракт», 1743. Полотно. Масло.
Национальная галерея, Лондон, Великобритания**

На первом полотне У. Хогарта серии «Модный брак», с весьма актуальным для института семьи XXI ст. названием «Брачный контракт», предмет профессиональной заинтересованности врача — глава семейства, представитель зажиточного слоя общества зрелого возраста, с проблемами суставов нижних конечностей (правая стопа, левый коленный сустав), с вынужденным положением конечности на элегантно-модном стульчике и «удобной» подушечке, которая, наверное, облегчает боль, палки и костыли, которые сопровождают больного, подчеркивая значительное нарушение функции, являются весьма характерными признаками подагры. В мясном рационе средневековой знати к тому же преобладала дичь, воду заменяло вино. Обжорство, «винопитие», самодовольное «брюшко»... Вот что характеризовало социальные и бытовые приоритеты, а следовательно, и фенотип зажиточных слоев общества. Главный персонаж полотна, горделиво привлекая внимание к генеалогическому дереву своего семейства, позволяет нам лишь усмехнуться вместе с художником при мысли о наследовании склонности к нарушению обмена веществ и мочевой кислоты в частности (типичный фенотип пациента с метаболическим синдромом и высоким сердечно-сосудистым риском)...



Франс Франкен Второй.
Автопортрет

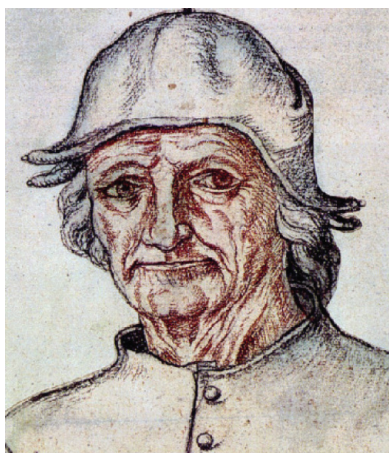
Франс Франкен Второй (1581–1642) — фламандский живописец, наиболее талантливый представитель семьи фламандских художников, пять поколений которой были известны в XVI и XVII ст. После выхода из отцовской школы посетил Италию и получил там прозвище «дон Франческо». По возвращению в Антверпен был принят мастером в гильдию св. Луки и с 1615 г. стал ее старшиной, сменив собственного отца. Подобно своему отцу, писал картины исключительно небольших размеров на религиозные, исторические, мифологические и жанровые темы, отличаясь чудесным, тонко проработанным рисунком, тщательным выполнением деталей.



**Франс Франкен Второй. «Смерть и торговец»,
1620. Антверпен**

На переднем плане картины зажиточный гражданин почтенного возраста, за которым пришла Смерть. Он тщетно старается откупиться ценными бумагами, драгоценностями, золотом. Но реквием звучит безжалостно и настойчиво...

В этом плане заслуживают внимания не только пропедевтические признаки биологического возраста, но поза «осужденного» с больной стопой, которая покоится на подушечке и маленьком стульчике. Эти признаки являются весьма характерными в XVII, XVIII ст. для страдающих подагрой, которая отягощает приговор. Смерть не помилует и молодого человека на заднем плане картины в освещенной солнцем прорези арки, который отдает предпочтение излишествам и пороку, но все-таки старается привести свои сомнительные аргументы. Этот сюжет и сегодня напоминает, что все мы находимся перед лицом неминуемой смерти и должны всегда думать о том, что придется держать ответ за лень, излишества в еде, употреблении алкоголя... У каждого свои песочные часы...



Иероним Босх.
Автопортрет,
ок. 1510. Карандаш. Сангина.
Муниципальная библиотека,
Аррас

Ерун ван Акен (1450–1516), больше известный как **Иероним Босх**, — нидерландский художник, один из величайших мастеров Северного Возрождения, самый загадочный живописец в истории западного искусства. Ранние работы Босха сохраняют актуальные и сегодня элементы сатиры, иронии и носят ярко выраженный поучительный характер. Поучительный аспект искусства Босха, наглядно отображенный в росписи панно с «программным» названием «Семь смертных грехов», весьма важен с позиции проблем здоровья общества и каждого человека сегодня, в XXI в.



Иероним Босх.
Столешница
«Семь смертных грехов»,
1485. Дерево. Масло.
Прадо. Мадрид

Семь смертных грехов: гордыня, корыстолюбие, зависть, злопамятность, блуд, чревоугодие, беззаботность (по книге «Православное исповедание Кафолической и Апостольской Церкви восточной с прибавлением слова Святого Иоанна Дамаскина о святых иконах и изложении веры, по откровению Святого Григория Чудотворца, Епископа Неокесарийского»).



Иероним Босх. Столешница «Семь смертных грехов».
Деталь: Невоздержанность, 1475–1480. Дерево. Масло

Большой шутник и реалист, великий Иероним Босх на удивление точно отображает культуру потребления пищи средним слоем общества своего времени. Невоздержанность во всем: чревоугодие, пьянство без меры вплоть до разгула... Культура потребления пищи (дичь, горшки с вином...), семейные традиции, личный пример отца... И расплата: проблемы со здоровьем, в первую очередь, заболевания костно-мышечной системы — костыли, палки, повязки... На первом плане — фенотипический образ хозяина жилища, такого себе «Джо XV столетия» — прототипа «Посмертных записок Пиквикского клуба» Чарльза Диккенса, вероятно, со всеми факторами рисков сердечно-сосудистых событий и, в первую очередь, абдоминальным ожирением с объемом талии более 102 см, проблемами суставов нижних конечностей (весомым может быть предположение и о гиперурикемии и подагре). Такая же суставная проблема и у типичного астеника на полотне справа с огромным, не соответствующим ему по размеру, кувшином вина, огрызком кости в кармане и выраженной односторонней припухлостью свода левой стопы, повязкой на правом колене, что не позволяет не думать о подагре...



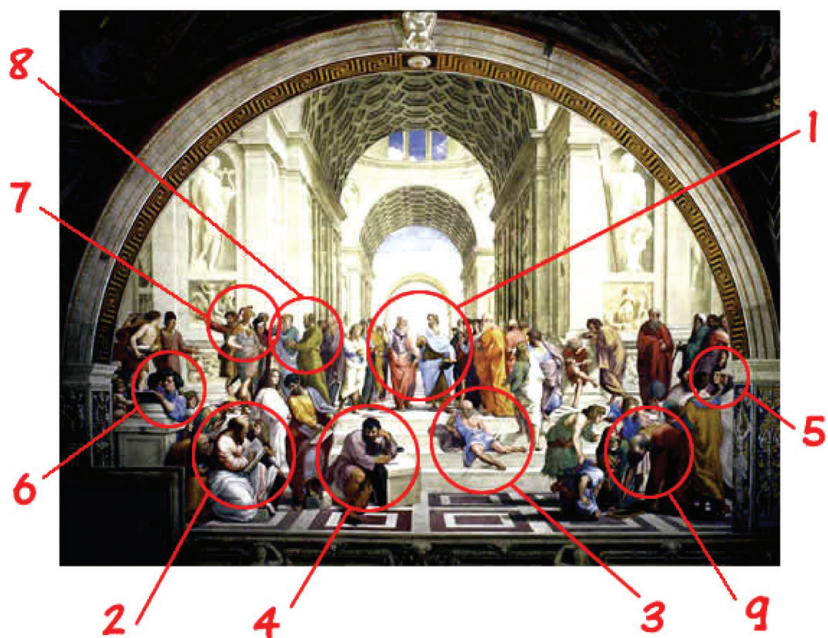
***Рафаэль Санти.
Автопортрет.
Деталь картины
«Автопортрет с товарищем»,
1517–1519. Полотно. Масло.
Луврский музей. Париж***

Рафаэль Санти (1483–1520) — итальянский живописец, график и архитектор, представитель флорентийской школы. Сын художника Джованни Санти. По свидетельству Вазари, учился у Перуджино. Впервые упоминается как самостоятельный мастер в 1500 г. В 1504–1508 гг. работал во Флоренции. В конце 1508 г. по приглашению Папы Юлия II переехал в Рим, где наряду с Микеланджело занял ведущее место среди художников, которые работали при дворе Юлия II и его преемника Льва X. Яркий представитель Высокого Возрождения, с классической ясностью и возвышенной вдохновенностью воплощал жизнеутверждающие идеалы эпохи. Все его картины кажутся легкими и воздушными.



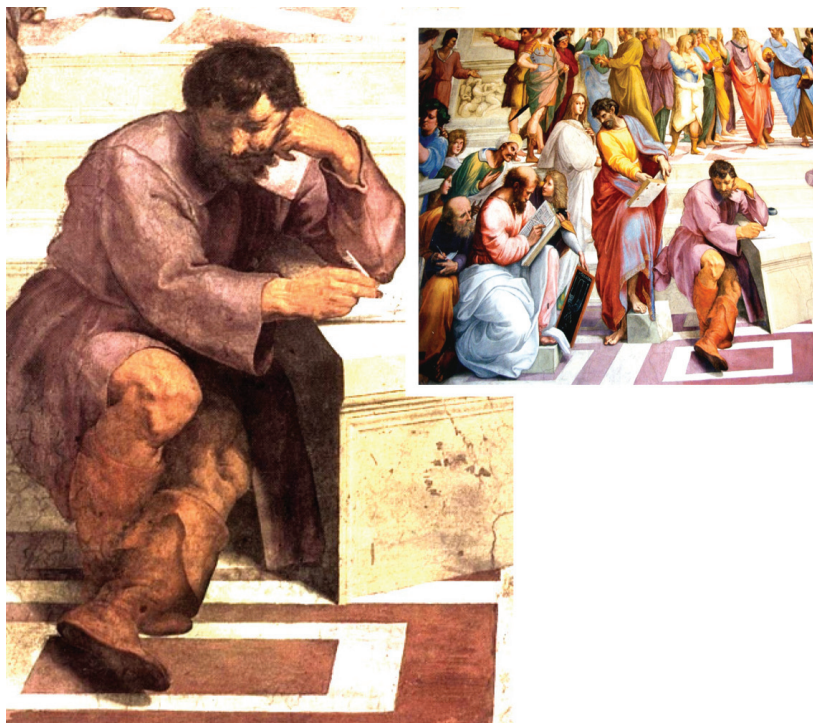
Рафаэль. «Афинская школа» (Философия), 1509–1511. Фреска. Станца делла Сеньятура, кабинет Папы Римского

В 1508 г. по приглашению Папы Юлия II Рафаэль отправляется в Рим. Папа поручает художнику роспись парадных залов (станц) Ватиканского дворца. В Станца делла Сеньятура (1509–1511) Рафаэль представил четыре отрасли человеческой деятельности: богословие («Диспут»), философию («Афинская школа»), поэзию («Парнас»), юриспруденцию («Мудрость, Мера, Сила»), а также соответствующие главным композициям аллегорические, библейские и мифологические сцены на плафоне. «Афинская школа» — великое произведение Рафаэля, которое прославляет силу разума, охватывающую весь мир. Фреска воплощает величие философии и науки. Ее основная идея — возможность гармонического согласия между разными направлениями философии и науки — относится к наиважнейшим идеям гуманистов. Под сводами величественного сооружения группами разместились древнегреческие философы и ученые. В центре композиции находятся Платон и Аристотель, которые воплощают античную мудрость и представляют две школы философии. Платон указывает пальцем на поднебесье, Аристотель протер руку над землей. Воин в шлеме — Александр Македонский, он внимательно слушает Сократа, который, что-то доказывая, загибает пальцы. Слева, возле подножия ступеней, Пифагор, в окружении учеников, занят разработкой математических проблем. Человек в венке из виноградных листьев — Эпикур. Коренастый человек, сидящий в задумчивой позе, опершись на куб, — Микеланджело в образе Гераклита. На ступеньках расположился Диоген. Справа Эвклид, склонившись над доской, измеряет циркулем геометрический чертеж. Уровни ступеней символизируют этапы овладения истиной. Рядом с Эвклидом стоят Птолемей (держит в руках земной шар) и, вероятно, пророк Зороастр (держит небесный глобус). Немного правее — сам художник (смотрит прямо на зрителя). Хотя на фреске представлено более 50 фигур, свойственное Рафаэлю чувство пропорций и ритма создает впечатление удивительной легкости и простора.



Кто есть кто на фреске «Афинская школа»?

- 1 – Леонардо да Винчи в образе Платона и Аристотель
- 2 – Пифагор
- 3 – Диоген Лаэртский
- 4 – Микеланджело в образе Гераклита
- 5 – Автопортрет
- 6 – Эпикур
- 7 – Александр Македонский
- 8 – Сократ
- 9 – Эвклид



Рафаэль Санти.
«Афинская школа». Деталь

Выдающимся философам Афин Рафаэль придал сходство с мастерами итальянского Возрождения. К сожалению, удалось идентифицировать лишь некоторых, наиболее известных. Например, в самом центре изображены два философа. Философ слева — Платон, он имеет портретное сходство с Леонардо да Винчи. Одной из юношей слева — сам Рафаэль. И Леонардо, и Рафаэля было легко узнать по их автопортретам. Но, к сожалению, не сохранилось ни одного автопортрета Микеланджело в зрелом возрасте. Тем не менее удалось установить, что Микеланджело изображен на переднем плане картины в образе Гераклита. На протяжении длительного времени исследователи допускали, что эта могучая одинокая фигура задумчивого философа на полотне Рафаэля — портрет Микеланджело. Но уверенность в этом появилась, когда было замечено, что оба колена Гераклита имеют ярко выраженные признаки подагры, которой в то время болел Микеланджело. Вот так выглядел Микеланджело Буонарроти... На правом колене Микеланджело четко видны особые, выразительные выпуклости, скорее всего — подагрические узлы — отложения солей мочевой кислоты. Немало поспособствовали «своевременной» диагностике и письма больного, где он жаловался на камни в почках, — что в соединении с узлами является очень характерным для подагры признаком. Кроме того, погруженный в работу живописец часто долгими неделями держался единственно на хлебе и вине. Эта «диета» в соединении с влиянием свинца белил могла быть причиной и провоцировать приступы болезни. На фоне этих фактов диагноз Микеланджело выглядит уже более обоснованным.

«Легкий юмор» карикатуры относительно способа жизни как в XVIII, так и в XX, да и в начале XXI столетий точно характеризует стереотип пациентов с метаболическим синдромом, «типичных подагриков», со значительными факторами рисков сердечно-сосудистых катастроф и неблагоприятного прогноза для жизни...



Томас Лоуренс.
«Портрет Генри Уильяма Банбери»,
1789.
Национальная портретная
галерея, Лондон

Генри Уильям Банбери (1750–1811) — английский художник, автор юмористических рисунков и карикатур. Еще учась в Вестминстерской школе Лондона, он начал рисовать характерные юмористические карикатуры. Его считали карикатуристом-джентльменом, а произведения были далеки от политики и злобы.



Генри Уильям Банбери. «Происхождение подагры».
Национальная медицинская библиотека, США



На английской гравюре конца XVIII ст. Ричардом Ньютоном (1790) в аллегорической форме «типичный подагрик» изображен дородным, со всеми признаками тяжелого нарушения обмена веществ, который даже вопреки смертельной угрозе не поступится своими пристрастиями...



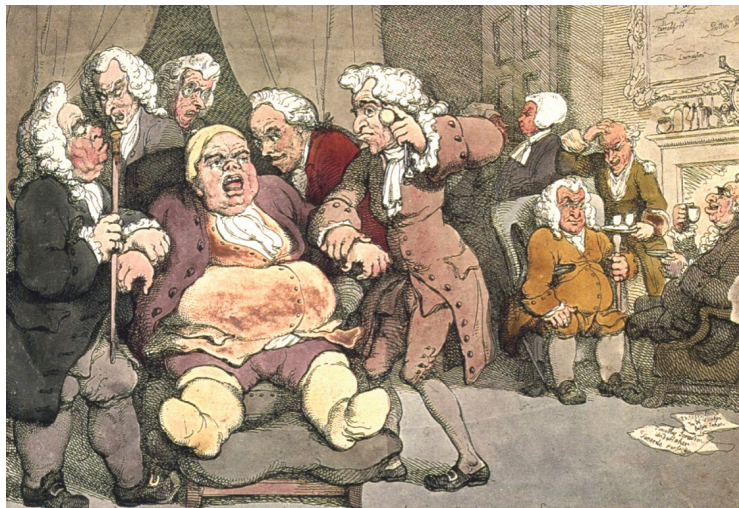
J. Sidebotham. «Новый метод седлания лошади назло подагре», 1816. Цветная гравюра. Бодлианская Библиотека Оксфордского университета, Великобритания

Принцу-регенту, страдающему подагрой, помогают оседлать лошадь с помощью сложного приспособления у павильона в восточном стиле в Кью Гарденс. Этот карикатурный образ принца, с трудом водружаемого на лошадь, отражает истинное, саркастическое отношение к больным подагрой представителям имущего класса, и собственно к подагре как истинному атрибуту власти, богатства и порока.



Джордж Генри Гарлоу.
«Портрет Томаса Роулэндсона».
Набросок карандашом, 1814.
Национальная портретная галерея, Лондон

Томас Роулэндсон (1756–1827) — английский художник-карикатурист, офортист и живописец. Учился в Королевской академии художеств в Лондоне и рисовальной школе в Париже, где в 1772–1775 гг. посещал Королевскую академию живописи и скульптуры. Создавал произведения в техниках офорта и перового рисунка тростниковым пером (в обоих случаях с раскраской акварелью) полные жизнерадостно-язвительного юмора карикатуры (в том числе виртуозно скомпонованные массовые сцены), высмеивающие нравы дворянского и буржуазного общества.



Томас Роулэндсон (1756–1827). «Консультация или Последняя надежда», 1808. Национальная медицинская библиотека, США

Врачи с обескураживающим выражением на лицах собрались вокруг «бедного» страдающего подагрой пациента, явно выражающего скептицизм и недоверие и эскулапам, и медицине, которая на протяжении веков безнадежно пыталась справиться с этой разрушительной болезнью. Жизнь семьи больного подагрой также становилась невыносимой...



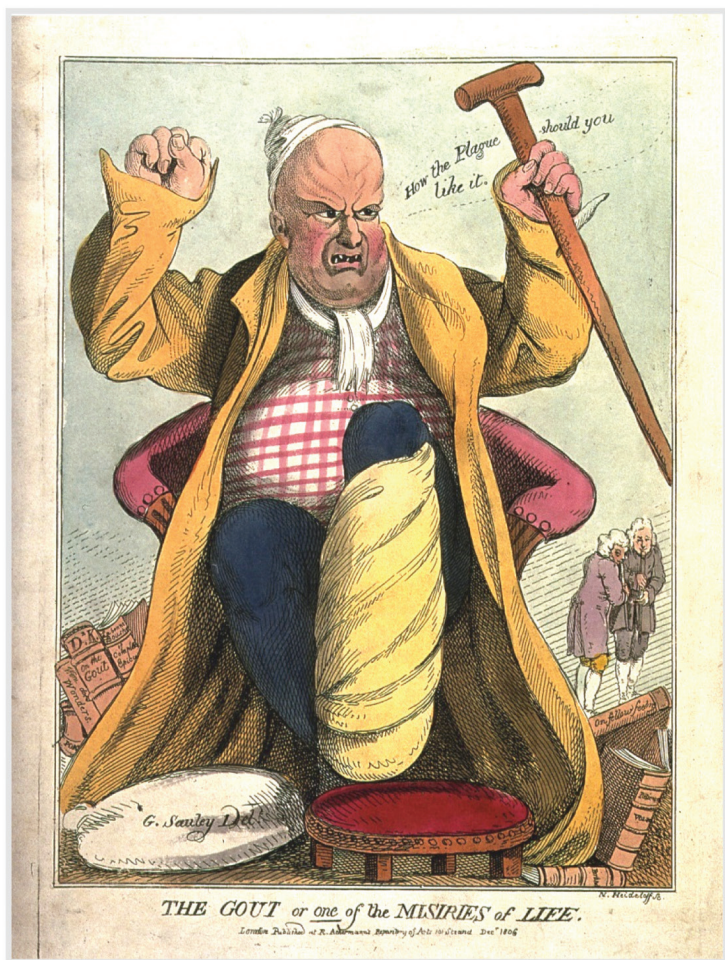
Томас Роулэндсон. «Комфорт для подагры», 1808. S.W. Fores, Лондон

Фокус представлений о подагре, как о страдании знати, изобилия и распутной жизни, превращающего человека в раба самоуничтожающих удовольствий, хорошо представлен множеством карикатур социального (в т.ч. политического) и медицинского толка начала XIX столетия.



**«Прыжок из Парижа в Лилль.
100 дней Наполеона в картинках, или карикатуры», 1815**

Сторонники Бонапарта сохранили в карикатурах того времени историческую реальность «100 дней» его повторного воцарения (1815). Бедный французский король, Людовик XVIII, страдающий подагрой, хромая, бежит от Наполеона. Примечательно, что образ короля Франции весьма типичен для пациента с фенотипическими признаками метаболического синдрома: абдоминальный тип ожирения, подагрическая стопа, вот уж воистину «королевские проблемы»... Известно, что Людовик XVIII, последний из Бурбонов, на склоне лет страдал тяжелой формой подагры и практически был прикован к креслу. Умер от гангрены обеих ног в возрасте 69 лет.



**G. Sauley. «Подagra или одно из жизненных бедствий», 1806.
Р. Аккерман, Лондон**

Трагедия существования с подагрой: мучительные приступы болезни и ее неумолимое прогрессирование, вызывали немало унижений для ею страдающих на протяжении столетий. Они были объектом для насмешек, но не состраданий, несмотря на печальную участь. Злобное выражение раскрасневшегося лица как отчаяние от боли (сравнимое лишь со страхом чумы), перебинтованная нога у толстяка с крайней степенью абдоминального ожирения на этой карикатуре являются как бы знаком осуждения и позора...



**Неизвестный автор.
«Портрет Джорджа Крукшанка»,
1836.
Национальная портретная
галерея, Лондон**

Джордж Крукшанк (1792–1878) — английский иллюстратор и карикатурист, ведущий мастер книжной иллюстрации и сатирико-политической карикатуры XIX в. За свою долгую жизнь он проиллюстрировал более 850 книг. С годами в творчестве Д. Крукшанка нарастал назидательный элемент. Получил известность благодаря политическим гравюрам критического толка в адрес королевской семьи и ведущих политиков, на которых отмечают и характерную деталь болезни «властителей мира» — пораженную подагрой ногу.



Джордж Крукшанк. «Первое знакомство с подагрой».
Цветная литография, 1808. S.W. Fores, Лондон

Потворствующий своим желаниям мужчина страдает обжорством и подагрой: боль сопоставима с обжигающими раскаленными углями, которые чертенок достал по случаю из камина. Жанровую сценку дополняет картина на стене, изображающая извержение вулкана, которая весьма удачно символизирует дебют приступа подагры.



Джордж Крукшанк. «Крестьяне вышвыривают мусор». Офорт, акварель, 1819.
Британский музей. Каталог политической и персональной сатиры, Лондон

Представители народного освободительного движения с насмешками изгоняют «власть имущих»: адвоката, врача и викария, больного подагрой, из своей деревни.



Айзек Крукшанк.
Портрет Вудворда Джорджа
Мотара (передний план,
автор на заднем плане).
«Эксперсии в эксцентрику,
или литературные и
изобразительные наброски»,
1816

Вудворд Джордж Мотар (1760–1809) — британский карикатурист-аматор конца XVIII в.. Получил прозвище «Джордж горчица» (*Mustard George*) за эксцентричный характер и несколько грубый, но энергичный стиль. Вудворд является одним из основоположников направления в британской карикатуре «юмор ради юмора». Хотя его гравюры местами грубы и экстравагантны, они демонстрируют богатство фантазии и понимание автором характера персонажей. Некоторые из них интересны для понимания проявлений и характера боли при подагре («Мужчины и муха»), а также ее роли в состоянии здоровья британского общества конца XVIII в. («Подарки сезона!!!»).



Вудворд Джордж Мотар.
«Мужчины и муха».
Офорт, акварель, 1796.
Британский музей. Каталог
политической и
персональной сатиры,
Лондон

На гравюре изображены мужчины с подагрой и ожирением в ночных колпаках, которые с ужасом следят за полетом мухи в страхе, что она может «приземлиться» на их пораженные подагрой конечности. Малейшее прикосновение (мухи!) представляет угрозу обострения нестерпимой боли.



Вудворд Джордж Мотар.
«Подарки сезона!!!»
Офорт, акварель, 1796.
Британский музей. Каталог
политической и
персональной сатиры,
Лондон

На карикатуре запечатлен дряхлый мужчина, терзаемый подагрой, катаром и ревматизмом, тремя демонами наиболее распространенных в то время сезонных болезней (слева направо).

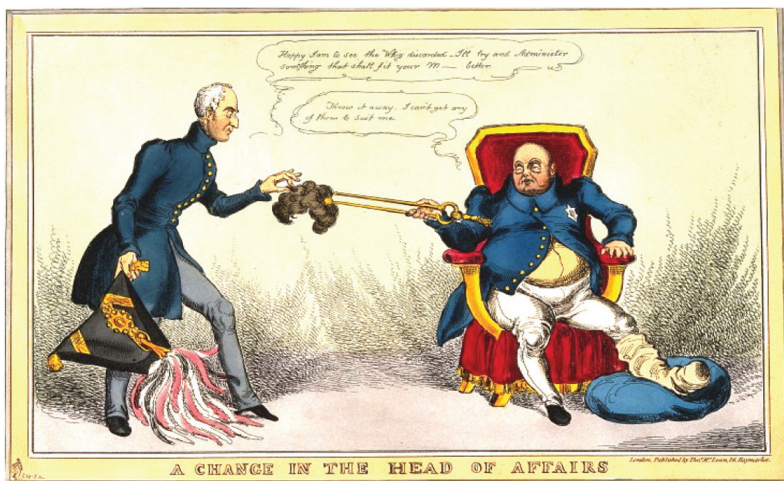


Вудворд Джордж Мотар.
«Неожиданный визит».
Офорт, акварель, 1799.
S.W. Fores,
Лондон

В центре сюжета — «роковая» трапеза. Пациент с подагрой не слышит предостережений, он ненасытен... И смерть неумолима. Появление скелета из супницы символизирует одну из основных причин подагры — пищевые излишества.



**Уильям Хит. «Весь мир театр». Офорт, акварель, 1824.
Британский музей. Каталог политической и персональной сатиры, Лондон**



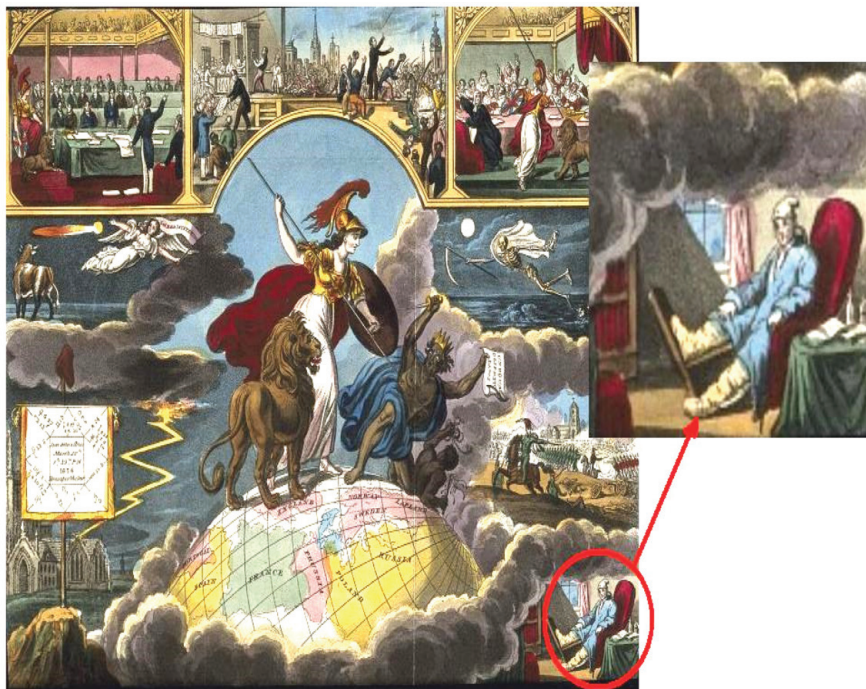
**Уильям Хит. «Изменение во главе дел». Офорт, акварель, 1826–1830.
Британский музей. Каталог политической и персональной сатиры, Лондон**

Уильям Хит (1795–1840) — британский художник, гравёр, карикатурист. Хорошо известен благодаря опубликованным гравюрам, которые включали карикатуры, политические этюды и наброски современной жизни. Вместе с Д. Крукшанком он завершил золотой век английского сатирического искусства. В центре его композиций часто оказывались знаменитые высокопоставленные представители того времени, одним из которых был Георг IV. Он был всегда изображен с ногой в бандаже на специальной подушечке (типичная подагрическая зарисовка). Акварели документируют эволюцию подагры: один за другим вовлекаются в патологический процесс новые суставы, ограничивая подвижность ее обладателя и формируя поведенческое безразличие к себе и всем нормам этикета...



Уолтер Снейд (1809–1888). «Подагра». Акварель

Уолтер Снейд (1809–1888) — британский карикатурист-аматор. На его акварели сцена из жизни «благородного семейства». Глава семейства с надеждой смотрит на сидящего напротив доктора, указывая на предмет своих страданий. Не в меру упитанный пациент аккуратно уложил больную ногу на подушечку поверх «подагрического» стульчика. Обращает на себя внимание увеличенный в объеме первый плюснефаланговый сустав большого пальца правой стопы. Поразительна наблюдательность автора и удивительная точность в отражении сути страдания: очевидны все пять признаков воспаления — эритема (*rubor*), припухлость (*tumor*), боль (*dolor*), нарушение функции (*functio laesa*), а при прикосновении мы, скорее всего бы ощутили и ...локальное повышение температуры (*calor*).



***Цветная вкладка к «Альманаху Рафаэля и пророческому вестнику»,
изданному Робертом Кроссом Смитом, 1836***

Рафаэль (1795–1832) — псевдоним крупнейшего английского астролога начала XIX в. **Роберта Кросса Смита**. Основал в 1821 г. периодическое издание «Альманах Рафаэля и пророческий вестник», сразу ставшее популярным и ныне издающееся ежегодно под названием «Альманах Рафаэля». На цветном вкладыше этого издания изображены наиболее популярные в XIX в. ужасающие апокалиптические сцены, обсуждаемые властью и общественностью: угрожающая Земле комета, все испепеляющие молнии, смертоносная война, извержение вулканов и ... приступ подагры как стихийное бедствие!



Сальвадор Дали.
Автопортрет,
ок. 1921.
Полотно. Масло.
Музей Сальвадора Дали,
Санкт-Петербург

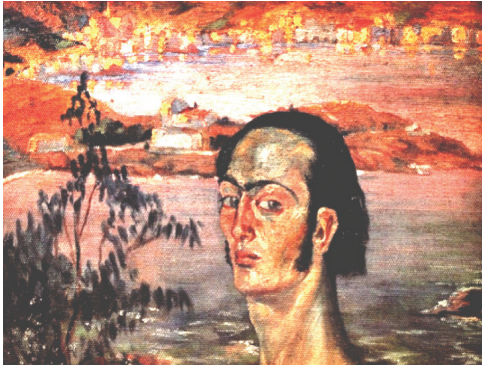
Сальвадор Фелип Жасинт Дали (1904–1989) — испанский живописец, график, скульптор, декоратор, ювелир, дизайнер, один из величайших гениев эпохи сюрреализма. Его картины и рисунки, отмеченные неудержимой фантазией и виртуозной техникой исполнения, являются фантасмагориями, в которых наиболее противостественным ситуациям и соединениям предметов придана видимая достоверность и убедительность. Жизнь художника была таким же произведением искусства, как и его творения.



**Сальвадор Дали. «Искушение»,
1941. Полотно. Масло.
Театр-музей Дали.
Фигерас, Испания**

**Сальвадор Дали.
Театр-музей Дали, потолок гостиной.
Фигерас, Испания**

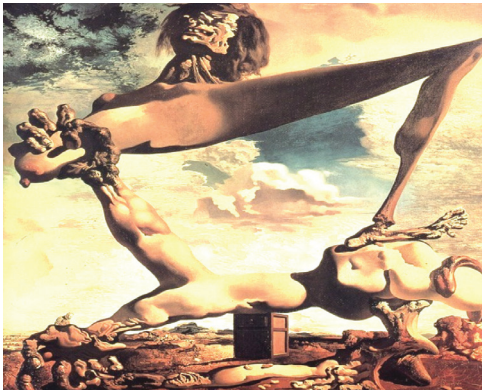
Сальвадор Дали, великий сюрреалист, в 70-х годах XX ст. создал в Фигерасе собственный театр-музей, самый сюрреалистический экспонат в мире. Потолок в гостиной расписан Дали с идеей их постоянного с Галой присутствия и полета ввысь. Гала, настоящее имя Елена Дмитриевна Дьяконова, — жена Поля Элюара, любовница Макса Эрнста, позднее жена, муза и единственная женская модель Сальвадора Дали. В 1929 г. визит Галы Элюар к молодому каталонскому художнику Дали в Cadaqués был как удар молнии для обоих. Любовь настигла как Галу, так и Сальвадора Дали, который был младше нее на 10 лет. Гала становится главным вдохновением художника, который не перестает ее превозносить и представлять как живой миф и икону того времени. В то же время Дали весьма реалистичен. Он демонстрирует нам детали ее суставных проблем, подчеркивая значимость и естественность деформированной старой обуви. Первый плюснефаланговый сустав левой стопы Галы позволяет выразить предположение о типичной подагрической стопе (?)..



**Сальвадор Дали.
Автопортрет с рафаэлевской
шеей,
ок. 1920–1921.
Полотно, масло**

Галерея картин Сальвадора Дали отражает переживания художника в связи с предчувствием гражданской войны в Испании и фашистским режимом в Европе. Человеческие душевные и физические страдания связаны, прежде всего, с отображением на полотне БОЛИ и в первую очередь суставного синдрома... Характер деформации суставов кисти, коленных суставов и суставов стоп ассоциируется с таковым при подагрическом поражении. В познавательном и диагностическом плане примечателен философский принцип глубокого психологического анализа Дали в образах с раскрытыми ящиками и шкафчиками, с «предложением» заглянуть внутрь проблем человека, познать их суть.

«Всю жизнь моей навязчивой идеей была боль, которую я писал неисчислимо».
Сальвадор Дали



**Сальвадор Дали.
«Мягкая конструкция
с вареными бобами:
предчувствие гражданской
войны», 1936.
Музей изобразительных
искусств, Филадельфия**

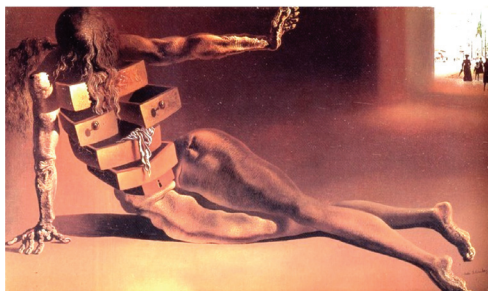
Видения художника появляются на его полотнах как кошмарная реальность. Свой художественный метод мастер называл «параноидально-критическим». В картинах, написанных в критически-иллюзорной манере, призванной убедить зрителя в достоверности изображенного, фигуры и предметы растягиваются, растворяются, превращаются в другие. Переживания по поводу гражданской войны в Испании Дали выразил и в «Мягкой конструкции с вареными бобами: предчувствие гражданской войны». Страдания, боль, отраженные в эмоциях изуродованного человека, ассоциируются на этом полотне с суставным синдромом: деформированными суставами конечностей.



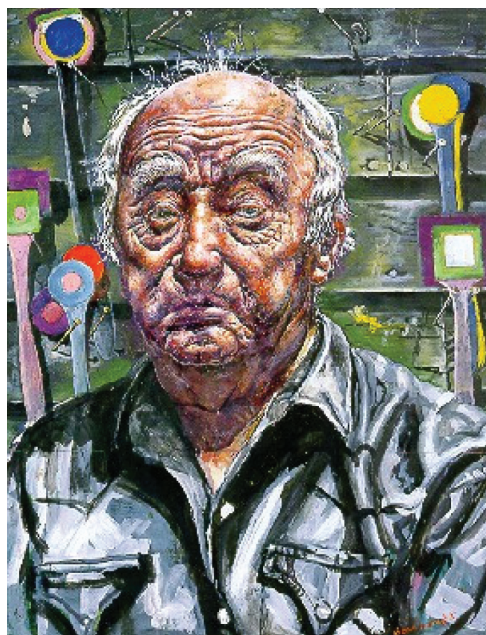
Сальвадор Дали.
«Философ, освещенный месяцем
и убывающим солнцем», 1939.
Полотно, масло



Сальвадор Дали.
«Осенний каннибализм», 1936.
Полотно



Сальвадор Дали.
«Антропоморфный шкафчик»,
1936. Дерево, масло



***Айвен Олбрайт.
1897–1983.
Автопортрет в Грузии.
Дерево, масло, 1967.
Институт американского
искусства,
Огайо***

Айвен Олбрайт (1897–1983) — известный американский художник, представитель магического реализма, американского стиля искусства с обертонами сюрреализма. Интересен таинственный характер его пейзажей и натюрмортов, портретов и автопортретов. Работы А. Олбрайта сфокусированы на нескольких темах, в частности, смерть, жизнь, материальное и духовное. Он писал очень сложные работы, и их названия соответствуют их сложности...



**Айвен Олбрайт. «На кухне фермера», ок. 1934. Полотно, масло.
Смитсоновский американский художественный музей**

В характерном образе пожилой женщины, изнуренной тяжелым трудом, изображенной А. Олбрайтом в будничной обстановке нелегкой жизни, особенно выразительно отношение художника к ее натруженным рукам: множественные деформации, припухлость и цветковые акценты, которые заставляют думать о воспалительном происхождении изменений пястно-фаланговых и запястных суставов. Ярko-красный редис в руках и настолько же яркие вкрапления рисунка ткани одежды лишь подчеркивают желание художника обратить наше внимание на эти детали женского образа. Важно, что данные пропедевтические признаки особенностей суставного синдрома отображают типичную локализацию частого соединения остеоартроза и подагрического артрита у женщин пожилого и старческого возраста.

Без комментариев...



Михаил Златковский. «В баре. Специальный приз». Тебриз. Иран, 2003



О. Жилин. «Что наша жизнь? Подагра!» Рисунок, 2007



XXI в. «Али и Нино» («Мужчина и женщина») – удивительная, всемирно известная скульптурная композиция в Батуми. Авангардный движущийся памятник, получивший признание искусствоведов в галереях Европы и США, олицетворяет вечный круговорот и равенство отношений между мужчиной и женщиной...

Выбор интегративного художественного образа для данного издания, несущего специальную и общеобразовательную функцию не только для медицинской профессиональной аудитории, но и для заинтересованного и просто любознательного читателя, сделан не случайно. Он, по мнению авторов, символизирует актуальность и сущность проблемы, тенденции динамики здоровья человечества в XXI в. (в оттенках вечерней «настораживающей», «предупреждающей» и по воле человека, меняющейся подсветки)...

Полет творческой мысли художника, скульптора открывает зрителю безграничные возможности рождения новых идей, а не только фантазий... Совершенство технического воплощения... Всепроникающая мысль познания духовной и телесной сущности человеческого «Я»... Новых возможностей понимания проблем человечества и их решений...

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА С ПОДАГРОЙ

*(адаптировано по European League Against Rheumatism, 2006, 2011, 2016,
American College of Rheumatology, 2012)*

Подагра — это хроническое заболевание, которое характеризуется отложением в разных тканях кристаллов мочевой кислоты в случае повышения ее концентрации в крови вследствие наследственного нарушения пуринового обмена или недостаточного выведения почками.

В норме концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови составляет у женщин 140–36 мкмоль/л, у мужчин — 200–420 мкмоль/л. Подагрой чаще болеют мужчины (в 95% случаев).

Чаще всего первым проявлением подагры служит острый приступ с поражением большого пальца ноги, но могут поражаться и другие суставы (коленный, голеностопный, кисти). На ранних этапах приступы возникают относительно редко — в среднем один раз в 1–2 года. Причиной приступа служат употребление большого количества продуктов, богатых пуринами, алкоголя, травма, обезвоживание организма, голодание, оперативные вмешательства. Приступ начинается с появления острой боли в суставе. Пораженный сустав быстро опухает, кожа над ним горячая, блестит, напряжена, имеет красную окраску. Возможно повышение температуры тела. Первые приступы длятся от 3 до 10 дней. В дальнейшем они постепенно становятся более частыми, длительными, а промежутки между ними сокращаются, что свидетельствует о переходе острой подагры в хроническую.

Хроническая подагра развивается через 5–10 лет после первого приступа и характеризуется хроническим воспалением суставов, накоплением солей мочевой кислоты в хрящах ушных раковин, век, носа, на локтях, пальцах кистей, разгибательной поверхности предплечий, голеней в виде подагрических узлов (тофусов), а также совместным поражением суставов и внутренних органов. Со временем могут возникнуть осложнения со стороны сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем. Наибольшую опасность представляет поражение почек (почки поражаются у всех больных подагрой!).

Своевременная диагностика и систематическое лечение могут предупредить прогрессирование болезни и развитие смертельно опасных осложнений. Целью лечения подагры является не только быстрое купирование острого приступа, но и предупреждение развития хронической подагры, возникновения тофусов, поражения почек, что приводит к инвалидности. Решение этой задачи возможно только при условии регулярного планового лечения, которое будет способствовать обратному развитию проявлений подагры (рассасывание тофусов, восстановление функции суставов).

Течение подагры можно контролировать, что позволит сохранить здоровье на долгие годы. Именно от вас зависит результат лечения. Очень важно пересмотреть отношение к собственному здоровью и изменить стиль жизни.

Общие рекомендации для больных подагрой

1. Если у вас был приступ боли в области большого пальца стопы или в другом суставе, нужно пройти обследование и выполнять рекомендации врача относительно модификации стиля жизни и приема лекарственных препаратов.

2. Если у вас диагностирована подагра, придерживайтесь диеты с ограничением продуктов, употребление которых приводит к повышению концентрации мочевой

кислоты (рекомендации касательно выбора продуктов прилагаются). Употребление растительной и молочной пищи способствует снижению концентрации мочевой кислоты в крови и предупреждает прогрессирование заболевания.

3. Риск прогрессирования подагры более высок у пациентов с избыточной массой тела. Обратите внимание на объем талии: если он превышает 88 см у женщин и 102 см у мужчин, это свидетельствует об абдоминальном типе ожирения, который часто сопровождается прогрессированием не только подагры, но и артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и развитием сахарного диабета. Если вы поставили себе цель похудеть, помните, что больным подагрой не рекомендовано голодать, поскольку это может привести к обострению болезни. Ограничьте в рационе количество кондитерских изделий, сладостей и жиров. Уменьшать массу тела целесообразно на 1 кг ежемесячно.

4. Если у вас нет противопоказаний (посоветуйтесь с семейным врачом), желательнее выпивать на протяжении дня 2–2,5 л жидкости. Преимущество нужно отдавать щелочной минеральной воде, фруктовым и ягодным компотам и разведенным сокам. Не употребляйте сладкие газированные напитки — они повышают риск приступа подагры.

5. Посоветуйтесь с семейным врачом относительно целесообразности приема фитотерапевтических препаратов, как правило, они малоэффективны.

6. Умеренная физическая активность положительно влияет на течение подагры, способствует нормализации массы тела, тренирует сердечно-сосудистую систему и мышцы, устраняет стресс и психоэмоциональное напряжение, улучшает сон и самочувствие. Уровень физической активности определяют врач индивидуально с учетом сопутствующих заболеваний.

7. Избегайте действия факторов, которые могут привести к приступу подагры, а именно: употребление алкогольных напитков, мяса и жирной пищи, а также переохлаждения, травм, голодания, недостаточного употребления жидкости, особенно в условиях высоких температур. Помните, что прием мочегонных препаратов и ацетилсалициловой кислоты может спровоцировать приступ подагры.

8. Приступ подагры чаще возникает в травмированных суставах. Старайтесь не травмировать большой палец стопы — не носите узкую обувь.

9. Если у вас возник приступ подагры, обеспечьте пораженному суставу возвышенное положение и покойствие. Можно приложить пакет со льдом на 5–7 мин. Примите нимесулид или другой противовоспалительный препарат, рекомендованный вашим семейным врачом. Целесообразно всегда иметь лекарства при себе (*«таблетка в кармане»*). В случае длительного приема эти препараты могут обуславливать обострение язвенной болезни или гастрита, поэтому посоветуйтесь с семейным врачом относительно профилактики этих побочных эффектов.

10. В период обострения подагры из рациона необходимо полностью исключить мясо и рыбные продукты. Диета должна включать жидкую и полужидкую пищу: молоко, кисломолочные продукты, овощные и фруктовые соки, особенно из лимона и грейпфрута, разбавленные водой; кисели, компоты, овощные отвары, жидкие каши, щелочные минеральные воды (см. диетические рекомендации). Пищу следует принимать 5–6 раз в сутки небольшими порциями, в промежутках между приемами пищи пить жидкость (при отсутствии противопоказаний — не меньше 2 л в сутки).

11. Для длительного планового лечения отдельным больным врач может назначать базисную уратснижающую терапию (аллопуринол или фебуксостат, или др.), которую необходимо применять в соответствии с общими рекомендациями:

- принимать во время или после еды, запивая стаканом воды;
- не изменять самостоятельно дозу и режим приема;
- противподагрические препараты после достижения терапевтического эффекта необходимо принимать в поддерживающей дозе на протяжении продолжительного периода.

тельного времени, что позволит предупредить деформацию суставов, осложнения со стороны почек и сердечно-сосудистой системы. В случае самостоятельного прекращения приема концентрация мочевой кислоты в крови возвращается к начальному уровню уже через 4–6 дней;

- важно контролировать концентрацию мочевой кислоты в крови — эффективная профилактика осложнений возможна только при условии достижения уровня ниже 360 мкмоль/л;
- все лекарства могут провоцировать развитие побочных эффектов.

Запомните!

Необходимо посоветоваться с врачом в случае появления у вас кожных высыпаний, тошноты, рвоты, боли в животе, головной боли. Обговорите с ним другие изменения самочувствия, которые вы связываете с приемом препаратов.

12. Регулярно посещайте врача (не меньше 1 раза в 6 мес), проходите необходимые обследования. Это поможет правильно подобрать лечение.

13. Важно знать, что подагра часто возникает на фоне артериальной гипертензии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца, поэтому необходимо контролировать уровень артериального давления, концентрацию глюкозы и общего холестерина в крови. Стоит знать, что в случае подагры можно применять не все препараты для лечения артериальной гипертензии (нежелательно, например, принимать мочегонные средства).

Диетические рекомендации при подагре

Исключить:

- мясо молодых животных и птиц (телятина, молодая баранина, цыплята), свинина; мясные бульоны; соусы; копчености, колбасы, консервы, холодец, печень, почки, мозги, язык;
- морепродукты: сардины и рыба других жирных сортов, особенно жареная; рыбные консервы, икра;
- соленые и острые сыры;
- пряности: перец, хрен, горчица;
- спиртные напитки: пиво! (50 мл этанола в день безопаснее, чем 250 мл пива), портвейн и подобные крепленые вина, водка, коньяк, виски;
- любые газированные напитки (в том числе шампанское);
- фруктоза и сахаросодержащие напитки;
- кремовые торты, пирожные;
- богатые фруктозой фрукты (яблоки, апельсины) и соки из них;
- малина, инжир, виноград

Ограничить:

- отварное мясо (150 г, до 3 раз в неделю), домашняя птица, кролик, говядина, баранина;
- сало;
- отварная рыба нежирных сортов (160–170 г, до 3 раз в неделю);
- зеленый лук, петрушка, перец, редис, баклажаны, помидоры (до 2–3 штук в день);
- томатная паста, кетчуп;
- орехи — кедровые, миндаль, фисташки, фундук; семечки;
- изделия из слоеного и сдобного теста, белый хлеб;
- слива, авокадо.

Разрешено:

- супы овощные, картофельные, крупяные, холодные (окрошка, свекольник), борщи, отвары из нежирных сортов мяса, рыбы, птицы;
- масло растительное, сливочное;

- яйца (1 штука в день);
- крупы, макаронные изделия;
- молочные продукты, в том числе йогурт низкой жирности или снятое молоко;
- овощи (в любом количестве и в любой кулинарной обработке), в том числе богатые пуринами (спаржа, цветная капуста, шпинат, бобовые); грибы;
- томатный, сметанный, молочный соусы, лимонная кислота, лимонный сок, ванилин, корица, уксус, лавровый лист, укроп;
- 250 мл вина в день. **Рекомендуется не менее 3 безалкогольных дней в неделю!**
- конфеты, мед, мармелад, зефир;
- хлеб пшеничный и ржаной, выпечка;
- фрукты, сухофрукты и ягоды, особенно вишня (кроме нерекомендованных);
- морсы, кисели, компоты, квас, щелочные минеральные воды.

**Не назначайте себе лечение по совету знакомых и родных.
Будьте внимательны к себе и берегите свое здоровье!**

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дзяк Г.В. Подагра: капкан метаболічних проблем//Г.В. Дзяк, Т.А. Хомазюк — Дніпропетровськ: ООО «Роял Принт», 2010. — 112 с.
2. Коваленко В.М., Корнацький В.М. (ред.) Актуальні проблеми здоров'я та мінімізація їх в умовах збройного конфлікту в Україні (Посібник). — К., 2018. — 215 с.
3. Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.) Національний підручник з ревматології. — К, МОПЮН, 2013. — 672 с.
4. Borghi C., Rosei E.A., Bardin T., Dawson J., Dominiczak A., Kielstein J.T. et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J. Hypertens.* 2015; 33: 1729–1741.
5. Bernal J.A., Quilis N., Andr s M., Sivera F., Pascual E. Gout: optimizing treatment to achieve a disease cure// *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2016; 7 (2): 135–144.
6. Cicero A.F.G., Salvi P., D'Addato S., Rosticci M., Borghi C. Association between serum uric acid, hypertension, vascular stiffness and subclinical atherosclerosis: Data from the Brisighella Heart Study. *J. Hypertens.* 2014; 32: 57–64.
7. De Becker B., Borghi C., Burnier M., van de Borne P. Uric Acid and Hypertension: An Update. *Esc. Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management* 2018; 19, № 69.
8. EULAR. 10 things you should know about rheumatic diseases fact sheet. Available at: <https://www.eular.org/myUploadData/files/10thingsonRD.pdf> [Last accessed April 2018].
9. Feig D.I. Serum uric acid and the risk of hypertension and chronic kidney disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014; 26: 176–185.
10. Gois P., Erdm S. Pharmacotherapy for hyperuricemia in hypertensive patients (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* Published Online First: 2017. doi:10.1002/14651858.CD008652.pub2.
11. Gunawardhana L., McLean L., Punzi H.A., Hunt B., Palmer R.N., Whelton A. et al. Effect of Febuxostat on ambulatory blood pressure in subjects with hyperuricemia and hypertension: A Phase 2 randomized placebo-controlled study. *J. Am. Heart. Assoc.* 2017; 6. doi:10.1161/JAHA.117.006683.
12. Khanna D., Fitzgerald J., Khanna P., Bae S., Singh M., Neogi T. et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia//*Arthritis Care Res.* 2012; 64: 1431–1446.
13. Mandal A.K., Mount D.B. The molecular physiology of uric acid homeostasis//*Annu. Rev. Physiol.* 2015; 77: 323–334.
14. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative//*Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73: 328–333.
15. Neogi T. Gout. *Engl. J. Med.* 2011; 364: 443–452. doi:10.1056/NEJMcj100112. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcj1001124>.
16. Ohta Y., Ishizuka A., Arima H., Hayashi S., Iwashima Y., Kishida M. et al. Effective uric acid-lowering treatment for hypertensive patients with hyperuricemia. *Hypertens. Res.* 2017; 40: 259–263.
17. Qaseem A., Harris R.P., Forciea M.A. Management of acute and recurrent gout: a clinical practice guideline from the American college of physicians//*Ann. Intern. Med.* 2017; 166 (1): 58–68.
18. Rees F., Jenkins W., Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study//*Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72: 826–830.
19. Richette P., Clerson P., P rissin L., Flipo R., Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis// *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 142–147.
20. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76: 29–42.
21. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castaneda-Sanabria J. EULAR evidence-based recommendations for the management of gout//*Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (1): 29–42.
22. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T. et al. Anti-inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (12): 1119–1131.
23. Solomon D.H., Glynn R.J., MacFadyen J.G. et al. Serum urate, gout, and cardiovascular disease in a randomized controlled trial of canakinumab: A CANTOS secondary analysis. *EULAR* 2018; Amsterdam: Abstract OP0014.
24. van der Heijde D. et al. Common language description of the term rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) for use in communication with the lay public, healthcare providers and other stakeholders endorsed by the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR). *Ann. Rheum. Dis.* 2018. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212565 [Epub ahead of print].
25. White W.B., Saag K.G., Becker M.A., Borer J.S., Gorelick P.B., Whelton A., Hunt B., Castillo M. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N. Engl. J. Med.* 2018 Mar 29; 378 (13): 1200–1210. doi: 10.1056/NEJMoa1710895.
26. Zhang W., Doherty M., Bardin T., Pascual E., Barskova V., Conaghan P. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIStI)//*Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 1312–1324.

Науково-популярне видання

ПОДАГРА: ПОГЛЯД У МАЙБУТНЄ

(Російською мовою)

Автори: Г.В. Дзяк, В.Н. Коваленко, Т.А. Хомазюк

Редактор *А.М. Галета*

Коректор *О.В. Гаранжа*

Комп'ютерна верстка *І.В. Соболева*

Дизайн *А.В. Амошій*

Видання, перероблене і доповнене, присвячується пам'яті головного генератора ідеї, одному з провідних українських учених у галузі ревматології й кардіології зі світовим ім'ям, лауреату Державної премії в галузі науки і техніки, доктору медичних наук, професору Г.В. Дзяку.

Видання містить «прості» і «не зовсім прості» клінічні питання загальної лікарської практики та професійні відповіді у світлі сучасних наукових знань у галузі експериментальної та клінічної медицини, заснованої на доказах, з актуальних проблем «старого» як світ захворювання людства подагри, а також виконує просвітницьку функцію та функцію розвитку клінічного мислення у студентів вищих медичних закладів, лікарів-інтернів, лікарів-інтерністів усіх спеціальностей. Видання призначене і для вирішення актуального в наші дні, основоположного принципу А (2016) Європейської антивревматичної ліги про значення освітньої місії для пацієнтів у вирішенні проблеми метаболічних основ здоров'я населення планети в XXI столітті.

Підписано до друку 00.04.2020 р.

Формат 60х90/16.

Друк офсетний.

Ум. др. арк. 12. Обл.-вид. арк. 10,4.

Зам. № . Наклад прим. 1000.

Видавець ТОВ «МОРІОН»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 642 від 22.10.2001 р.

02140, Київ, просп. Бажана, 10А

Тел./факс: (44) 585-97-10 (багатоканальний)

E-mail: public@morion.ua

www.morion.ua

Видруковано у ТОВ «___»

00000, Київ, вул. ____, 0