

Глава 6

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

6.1. ПОДАГРА

...Жертва отправляется в постель и ложится спать в полном здравии... Но 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 кости, точно собака... Пытка продолжается всю ночь... Облегчение, наконец, наступает, но лишь к следующему утру...

Томас Сиденгам.

«Трактат об отложении солей и водянке». 1683

Подагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у пациентов с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и (или) генетическими факторами.

Заболеваемость подагрой составляет в различных популяциях от 5 до 50 на 1000 мужчин и 1–9 на 1000 женщин. Число новых случаев в год — 1–3 на 1000 у мужчин и 0,2 на 1000 у женщин. Соотношение мужчин и женщин составляет 7 : 1. Пик заболеваемости отмечают в 40–50 лет у мужчин, 60 лет и старше — у женщин. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют об истинном увеличении распространенности болезни как в странах с высоким экономическим уровнем развития, так и в странах, в которых ранее она считалась редким заболеванием.

Подагра приводит к частой временной потере трудоспособности, ограничению профессиональной деятельности, инвалидности, что делает это заболевание актуальной проблемой здравоохранения и тяжелой социальной и экономической ношей для общества.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Облигатным фактором риска развития подагры является стойкая гиперурикемия (ГУ), т.е. повышенный сывороточный уровень мочевой кислоты, которая представляет конечный продукт обмена пуринов, образующийся в результате ферментативного окисления ксантина под действием ксантиноксидазы.

В организме человека свыше 98% МК превращается в мононатриевый урат, по концентрации которого и определяется ее уровень. За превышение уровня МК принимается ее концентрация, при которой ураты не растворяются в жидкостных структурах человеческого организма. В популяции о гиперурикемии судят при уровне МК выше 416 мкмоль/л (7,0 мг/дл). Патогенез подагры представлен на рис. 6.1.



Рис. 6.1. Патогенез подагры



Гиперурикемия достаточно распространена и может возникать вследствие повышенной продукции и (или) снижения почечной экскреции МК вследствие разных причин.

В зависимости от патогенеза выделяют следующие типы гиперурикемии:

- 1) первичную ГУ, вследствие семейно-генетической аномалии пуринового обмена, обусловленную увеличением синтеза эндогенных

- пуринов и характеризующуюся высокой гликозурией и клиренсом МК и (или) нарушением выведения мочевой кислоты почками;
- 2) вторичную ГУ, развивающуюся на фоне соматических заболеваний и состояний, применения лекарственных препаратов, воздействия химических веществ и пищевых продуктов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Подагру классифицируют по этиопатогенетическому признаку, механизму накопления мочевой кислоты, клиническому течению заболевания и вариантам суставных проявлений.

По этиопатогенетическому признаку выделяют:

- первичную (идиопатическую) подагру;
- вторичную подагру (вызванную другими заболеваниями и состояниями или медикаментами).

По механизму накопления молевой кислоты подагра может быть:

- метаболического типа;
- гипоксcretорного типа;
- смешанного типа.

По клиническому течению выделяют следующие формы заболевания:

- бессимптомная гиперурикемия;
- острый подагрический артрит;
- подагра с развитием тофусов;
- мочекаменный уролитиаз и другая ассоциированная с подагрой патология почек.

В настоящее время выделяют четыре клинических варианта заболевания:

- острый подагрический артрит;
- межприступная подагра;
- интермиттирующий артрит;
- хроническая тофусная подагра.

Коды по МКБ-10

M10 Подагра

M10.0 Идиопатическая подагра

M10.1 Свинцовая подагра

M10.2 Лекарственная подагра

M10.3 Подагра, обусловленная нарушением почечной функции

M10.4 Другая вторичная подагра

M10.9 Подагра неуточненная

ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА

При формулировке диагноза подагры необходимо указать этиопатогенетический фактор, патогенетический тип, а также установить вариант клинического течения.

Необходимо указать локализацию поражения суставов и степень функциональной недостаточности суставов, а также наличие осложнений или сочетание с другой артропатией. Следует отметить наличие внесуставных проявлений (тофусы, тендиниты, миозиты), висцеропатий и установить вариант подагрической нефропатии с указанием степени почечной недостаточности.

Пример формулировки диагноза

Первичная подагра, метаболический тип, острый подагрический артрит I плюснефалангового сустава правой стопы в фазе обострения, ФНС-1, гиперурикемия.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основными клиническими проявлениями подагры являются:

- рецидивирующие атаки острого артрита;
- образование тофусов;
- подагрическая нефропатия;
- нефролитиаз.

Началом данного заболевания считают первый приступ подагрического артрита, который развивается внезапно в виде моноартрита I плюснефалангового сустава. Быстро нарастает боль, появляется гиперемия кожных покровов над пораженным суставом, его припухлость. Эти явления быстро нарастают, достигают максимума за несколько часов и сопровождаются лихорадкой, ознобом. Приступ подагры развивается обычно в ночное время или утренние часы.

Болевой синдром настолько интенсивен, что часто не купируется анальгетиками, боль усиливается даже от легкого прикосновения к воспаленной поверхности сустава. Наступает ограничение подвижности в пораженном суставе. К утру интенсивность боли заметно ослабевает. Через пять-шесть дней признаки воспаления постепенно затихают и в течение последующих семи-десяти дней полностью исчезают.

В 40% случаев первый приступ подагры может протекать атипично (ревматоидноподобная форма, псевдофлегмонозная, полиартритическая).

При длительном хроническом течении заболевания клиническая картина проявляется в виде трех синдромов:

- поражения суставов;
- образования тофусов;
- поражение внутренних органов.

У значительного числа больных вторая атака наблюдается в течение следующих 1–2 лет. С годами частота приступов увеличивается, они становятся более продолжительными, но менее острыми. При каждом повторном приступе, как правило, в патологический процесс вовлекаются новые суставы.



Провоцировать новый приступ подагры могут употребление алкоголя или большого количества продуктов, содержащих в высоких концентрациях пуриновые основания, а также нервно-психическое напряжение, физическое переутомление, острые респираторные вирусные инфекции, переохлаждение, травмы, ушибы, прием лекарственных средств, способствующих развитию гиперурикемии.

Приступы подагрического артрита повторяются через разное время — через несколько месяцев или лет, между ними самочувствие больного, как правило, удовлетворительное, жалоб нет. С течением времени межприступные периоды становятся все короче, появляются постепенно стойкая деформация и тугоподвижность суставов, обусловленные разрушением сустава уратами, импрегнирующими суставные ткани, и развитием вторичного остеоартроза.

Вторым характерным признаком подагры являются тофусы, которые обнаруживаются во всех органах и тканях, в том числе и внутрикостно (симптом «пробойника»).

Тофусы (тканевые скопления уратов) обычно возникают через четыре-пять лет после появления первых суставных проявлений подагры в виде желтовато-белых зерен. Наиболее частая их локализация — внутренняя поверхность ушных раковин, область локтевых суставов, суставов стоп и кистей, реже они расположены в области коленных суставов, ахиллова сухожилия и др. Возможно обнаружение тофусов на склере и роговице.

Подагрические узелки в ушных раковинах образуются обычно незаметно и неожиданно для больного, в области суставов — чаще после острого подагрического воспаления. Размеры тофусов могут быть от 1–2 мм до 10–12 см в диаметре. Отдельные тофусы могут сливаться, образуя большие конгломераты. При вскрытии из подагрического узла выделяется белая творожистая кашицеобразная масса, состоящая из солей мочевой кислоты. Вскрывшиеся узлы обычно не инфицируются, но заживают медленно. Частота возникновения тофусов прямо пропорциональна длительности болезни.

Поражение внутренних органов при подагре является третьим и весьма важным проявлением данной патологии.

Из подагрических висцеропатий наиболее часто поражаются почки (у 30–70% больных). Подагрическая нефропатия, являясь собирательным понятием, включает в себя:

- тофусы в паренхиме почек;
- уратные камни;
- интерстициальный нефрит;
- гломерулосклероз;
- артериолосклероз с развитием нефросклероза.

Клинико-лабораторным проявлением подагрической нефропатии являются мочекаменная болезнь, интерстициальный нефрит, артериальная гипертензия, нередко ассоциированная с сердечно-сосудистыми осложнениями (мозговой инсульт, хроническая сердечная недостаточность).

ДИАГНОСТИКА

Она основывается на изучении анамнеза с выяснением у пациента возможных провоцирующих факторов, наследственности, образа жизни, оценки клинической картины, данных объективного обследования пораженных суставов, лабораторных результатов и рентгенографии.

Приводим основные положения рекомендаций европейской антиревматической лиги по диагностике подагры (2006 г.).

1. Острые атаки с быстрым развитием выраженной боли и воспалением, которые достигают максимума в течение 6–12 часов, особенно сопровождаются эритемой, высокоподозрительны в отношении микрокристаллического воспаления, хотя не специфичны для подагры.
2. При типичных проявлениях подагры (интермитирующее воспаление I плюснефалангового сустава и гиперурикемии (ГУ) клинический диагноз достаточно вероятен, но не является определенным без подтверждения наличия кристаллов моноурата натрия (МУН).
3. Выявление кристаллов МУН в синовиальной жидкости или в содержимом тофуса позволяют поставить определенный диагноз подагры.
4. Идентификация кристаллов МУН из невоспаленного сустава обеспечивает определенный диагноз в межприступный период заболевания.
5. Несмотря на то, что ГУ — наиболее важный фактор риска подагры, сывороточный уровень мочевой кислоты (МК) не является

фактором исключения или подтверждения подагры: у многих пациентов с ГУ не развивается подагра, а во время острой атаки сывороточный уровень МК может быть нормальным.

6. ГУ диагностируют в тех случаях, когда уровень МК превышает 360 мкмоль/л (6 мг/дл).
7. Почечная экскреция МК должна определяться у некоторых больных подагрой, имеющих семейную историю данного заболевания с ранним началом, начало в возрасте до 25 лет, с анамнезом мочекаменной болезни.
8. Рентгенологическое исследование суставов помогает в проведении дифференциального диагноза и может демонстрировать типичные признаки хронической подагры, но бесполезно в ранней диагностике подагры.
9. Необходимо выявление факторов риска подагры и сопутствующих заболеваний, включая признаки метаболического синдрома (ожирение, гиперлипидемия, артериальная гипертензия), принадлежность к мужскому полу, прием диуретиков, употребление пищи, богатой пуринами, алкоголя.

Дифференциальная диагностика

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



Дифференциальную диагностику проводят с ревматоидным артритом, остеоартрозом, ревматизмом, хондрокальцинозом, псориатической артропатией, реактивными артритами, травматическим артритом, рожистым воспалением.

ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Прогноз больных с подагрой в большинстве случаев благоприятный, особенно при своевременном ее распознавании и адекватно назначенной терапии.

У каждого больного подагра протекает сугубо индивидуально и зависит от ряда других причин, помимо основного заболевания. Следует иметь в виду, что подагра нередко сочетается с «обменными» заболеваниями: ожирением, сахарным диабетом, желчнокаменной болезнью. Она может быть причиной артериальной гипертензии почечного генеза

и ИБС, поскольку гиперурикемия тесно связана с гипертриглицеридемией и другими атерогенными факторами, особенно при избыточной массе тела. Поэтому у больных подагрой имеется повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и вероятность возникновения сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности), которые могут определять прогноз больных. Кроме того, прогностически неблагоприятными факторами являются:

- развитие подагры в возрасте до 30 лет;
- стойкая гиперурикемия более 0,6 ммоль/л;
- стойкая гиперурикозурия более 1100 мг/сут;
- наличие мочекаменной болезни в сочетании с инфекцией мочевых путей;
- прогрессирующая нефропатия, особенно в сочетании с сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

ЛЕЧЕНИЕ

Оптимальное лечение подагры требует комбинации нефармакологических и фармакологических подходов.



Обучение больного правильному образу жизни (уменьшение веса тела при ожирении, диета с ограничением пуринов животного происхождения, уменьшение приема алкоголя, особенно пива, подслащенных сахаром напитков) — ключевой аспект лечения.

Диета — с ограничением в пищевом рационе богатых пуринами продуктов животного происхождения, обогащенная молочными продуктами с низким содержанием жира. Снижение массы тела при ожирении способствуют уменьшению сывороточного уровня МК, и частоты приступов артрита, а алкоголь, включая пиво, является независимым фактором возникновения подагры. Необходим достаточный водный режим (при отсутствии противопоказаний) — до 2–3 л жидкости в сутки.

Гиперлипидемия, артериальная гипертензия, гипергликемия, ожирение и курение должны выявляться в каждом случае, так как являются важными компонентами при ведении больного с подагрой.

Медикаментозное лечение

Купирование приступа подагрического артрита. С этой целью применяют НПВП и колхицин, которые являются препаратами первой линии терапии. Выбор конкретного препарата должен определяться исходя из наличия и отсутствия противопоказаний, с учетом лекарственных взаимодействий.

При отсутствии противопоказаний в амбулаторных условиях более рациональным считают назначение НПВП, которые не уступают колхицину по эффективности, но значительно менее токсичны. Все НПВП обладают обезболивающим и противовоспалительным действием и применяются в высоких терапевтических дозах:

- 1) диклофенак (150–200 мг/сут);
- 2) кетопрофен (200–300 мг/сут);
- 3) индометацин (100–200 мг/сут);
- 4) нимесулид (200 мг/сут).

Колхицин в настоящее время применяют реже, чем другие лекарственные средства, из-за медленного развития эффекта и высокой частоты осложнений (жидкий стул, тошнота, реже рвота). Он назначается в основном при неэффективности НПВП или наличия противопоказаний к ним. Для купирования острого подагрического артрита колхицин назначают по 0,5 мг три раза в сутки.

При наличии противопоказаний к назначению НПВП и колхицина применяют глюкокортикоиды, которые обладают хорошим противовоспалительным действием, но не дают стойкого эффекта.

Удаление синовиальной жидкости и последующее введение внутрисуставно длительно действующих глюкокортикоидов (триамцинолон, бетаметазон и др.) может быть эффективным и безопасным методом лечения острого приступа артрита.

При многосуставном поражении применяются системные глюкокортикоиды — преднизолон по 40–60 мг в сутки первые один-два дня с последующим снижением дозы (при наличии сахарного диабета эта терапия противопоказана).

При наличии абсолютных противопоказаний и (или) неэффективности НПВП, колхицина и глюкокортикоидов, для купирования острого приступа возможно применение препаратов, блокирующих интерлейкин-1 (канакинумаб). Применение ингибиторов интерлейкин-1 следует избегать при наличии инфекционных заболеваний.

Хронический подагрический артрит. Собственно противодагрическая терапия назначается только после купирования острой подагрической атаки.

Антигиперурикемическая терапия показана больным с персистирующей ГУ и острыми атаками артрита (в том числе в анамнезе), артропатией, наличием тофусов (независимо от локализации и метода выявления (при осмотре, методами лучевой диагностики)). Больным с дебютом подагры в возрасте менее 40 лет при наличии почечной патологии коморбидных заболеваний антигиперурикемическую терапию рекомендуется начинать сразу после первого приступа артрита.

Проведение антигиперурикемической терапии при неосложненном течении подагры показано при неэффективности нефармакологических методов лечения. Решение о подобной терапии должно приниматься индивидуально, необходимо учитывать баланс между пользой и потенциальными рисками при согласовании с больными.

Целью антигиперурикемической терапии является предупреждение образования, а также растворение имеющихся кристаллов МУН. Это достигается поддержанием уровня МК ниже точки супернасыщения сыворотки уратами (менее 360 мкмоль/л), так как предотвращение образования и растворении уже имеющихся кристаллов МУН, возможно при достижении указанного сывороточного уровня МК. У больных с тяжелой тофусной подагрой желателно поддержание сывороточного уровня МК < 300 мкмоль/л, что обеспечивает большую скорость рассасывания тофусов.

Аллопуринол — эффективное средство для долгосрочного медикаментозного лечения у больных с хронической подагрой и препарат первой линии терапии при нормальной функции почек. В настоящее время он является практически единственным препаратом во многих странах, который доказано, снижает МК в зависимости от дозы.

Препарат должен быть назначен в исходно низкой дозе (50–100 мг ежедневно) с последующим увеличением (при необходимости) по 100 мг каждые две-четыре недели, что особенно важно у больных с почечной недостаточностью. При наличии почечной недостаточности доза аллопуринола должна быть подвергнута коррекции. Проведение десенсибилизации к аллопуринолу возможно только при умеренных кожных проявлениях аллергической реакции.

Некоторые урикозурические агенты (пробенецид, сульфинпиразон) могут применяться как альтернатива аллопуринолу у пациентов с нормальной функцией почек, но относительно противопоказаны больным с уролитиазом. Эффект в отношении снижения сывороточного уровня МК, у них меньше, чем у аллопуринола. Они не должны использоваться у пациентов со сниженной функцией почек.

В случае развития побочных эффектов, связанных с применением аллопуринола, а также при снижении функции почек, желателно назначение других ингибиторов ксантиноксидазы (фебуксостат) или некоторых урикозуриков (бензбромарон).

Фебуксостат и бензбромарон могут применяться у больных с мягкой и умеренной почечной недостаточностью, их эффективность в отношении влияния на сывороточный уровень МК при применении средних доз препаратов превышает таковую у аллопуринола; при этом прием бензбромарона требует контроля в связи с риском гепатотоксичности.

Применение указанных препаратов целесообразно также в случае неэффективности аллопуринола в отношении сывороточного уровня МК, при этом возможно комбинированное назначение ингибиторов ксантиноксидазы и урикозуриков.

В случае тяжелой тофусной подагры, рефрактерной к терапии ингибиторами ксантиноксидазы и урикозуриками возможно назначение пеглотиказы (пегуриказы).

У больных с подагрой прием диуретиков по возможности отменяют, но это не касается случаев, когда диуретики назначены по жизненным показаниям. В качестве альтернативы могут быть использованы другие гипотензивные препараты. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью предпочтительно использование калийсберегающих диуретиков.

Лозартан и фенофибрат имеют умеренный урикозурический эффект, что позволяет их применять у больных резистентных или плохо переносящих аллопуринол или урикозурики при наличии гипертензии или гипертриглицеридемии, в том числе в комбинации с аллопуринолом.



Физиотерапевтическое лечение в остром периоде подагры ограничено.

В межприступный период интермитирующего и хронического течения подагры применяется физиотерапевтическое и бальнеологическое лечение, целью которого является содействие растворению мочекислых соединений в тканях и их выведение почками и потовыми железами. Это способствует улучшению кровообращения и обменных процессов в суставных периартикулярных тканях, устранению боли, а также увеличению объема движений в пораженных суставах.

Экспертиза трудоспособности

Наличие у больного острого подагрического приступа служит основанием для освобождения его от работы и выдачи листка нетрудоспособности, ориентировочные сроки которого, в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения РФ составляют, как правило, от 20 до 35 дней.

При частых рецидивах суставных атак, возникающих, несмотря на проводимое лечение, множественной деформации суставов, выраженных признаках вторичного остеоартроза, а также, при развитии хронической болезни почек 3–4-й стадии, больные направляются в бюро медико-социальной экспертизы для рассмотрения вопроса об установлении группы инвалидности.

Диспансерное наблюдение и профилактика

Больные подагрой нуждаются в длительном диспансерном наблюдении, которое осуществляют ревматолог и терапевт.

При легком течении заболевания обследование больных и назначение комплексной терапии проводится в поликлинике, при течении средней тяжести и тяжелом — в условиях стационара.

Периодичность врачебных осмотров, лабораторного и рентгенологического контроля следующая.

1. При легком течении заболевания больного осматривают ревматолог и терапевт два раза в год, с такой же частотой проводится общий анализ крови, мочи, анализ мочи по Нечипоренко, определение в крови уровня мочевой кислоты, креатинина и других показателей функции почек.
2. При среднетяжелом и тяжелом течении осмотры ревматологом и терапевтом проводятся один раз в три месяца, с такой же частотой проводятся и указанные выше исследования.
3. Рентгенография суставов и ультразвуковое исследование почек выполняются один раз в год.

Комплекс оздоровительных мероприятий при диспансерном наблюдении включает:

- рациональное питание (низкая калорийность пищи, ограничение мясных и рыбных продуктов, животных жиров, легко всасывающихся углеводов, исключение алкоголя);
- медикаментозное лечение: антиподагрические средства, НПВС;
- физиотерапию;
- санаторно-курортное лечение с использованием сернистых и радоновых ванн, грязей;
- по показаниям — стационарное лечение.

Первичная профилактика показана пациентам с отягощенной по подагре наследственностью, особенно при сочетании ее с артериальной гипертензией, ожирением, тяги к алкоголю. Выведению уратов из организма способствуют занятия физкультурой и спортом.

Вторичная профилактика направлена на нормализацию уровня мочевой кислоты в сыворотки крови и его постоянному поддержанию, устранению факторов, способствующих возникновению новых подагрических приступов, прогрессирования и осложнений заболевания.

Эффективность вторичной профилактики подагры будет наибольшей при оптимальном использовании в межприступном периоде всего комплекса лечебно-профилактических мероприятий.