

В помощь молодому ревматологу: на приеме больной с подагрическим артритом

В.Г. Барскова, М.С. Елисеев

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Контакты: Виктория Георгиевна Барскова barskova@irramn.ru

Contact: Viktoria Georgiyevna Barskova barskova@irramn.ru

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

Общая характеристика болезни

Основные клинические проявления подагры:

- поражение суставов в виде рецидивирующих атак острого артрита или хронического артрита;
- образование депозитов кристаллов МУН (тофусов) в различных тканях и органах.

В течении подагры выделяют три периода:

- острый подагрический артрит;
- межприступный период и интермиттирующий подагрический артрит;
- хроническая подагра.

Острый подагрический артрит

Острый подагрический артрит начинается внезапно, с резких (вплоть до обездвиженности) болей, как правило, в одном суставе, припухлости и гиперемии, которые нарастают в течение нескольких часов. Длительность атаки поначалу варьирует от 1 до 10 дней. Провокационные факторы артрита: прием алкоголя, переизбыток, травма, хирургические процедуры, прием лекарственных препаратов, способствующих развитию ГУ (диуретики и антикоагулянты). У 70–90% больных первая подагрическая атака проявляется поражением плюснефалангового сустава I пальца стопы (рис. 1).

Межприступная подагра и рецидивирующий подагрический артрит

При подагре наблюдаются межприступные периоды, когда клинические признаки артрита отсутствуют и больного ничего не беспокоит. Длительность межприступных периодов различна, зависит от приверженности больного диете, способности отказаться от алкоголя и снизить массу тела, а также от терапии сопутствующих заболеваний (прием препаратов, оказыва-

ющих различное действие на уровень мочевой кислоты — МК) и т. д. У 60–80% больных повторный приступ развивается уже в течение первого года. При дальнейшем отсутствии антигиперурикемической терапии характерно сокращение продолжительности бессимптомного периода с учащением и удлинением приступов артрита.

Хроническая подагра

Диагностируется при развитии стойкого поражения суставов, обычно это олиго- или полиартрит, на фоне которого возникают острые вспышки классического подагрического артрита. За хронический артрит при подагре принимают воспалительные явления в суставах, наблюдающиеся >3 мес.



Рис. 1. Впервые возникший острый подагрический артрит.
а — 2-й день после начала приступа; б — 4-й день после начала терапии



Рис. 2. Формирование тофусов в области ушной раковины (а), мелких суставов кистей и локтевого сустава (б)



Рис. 3. Больной с изъязвившимися тофусами (а). Отделяемые из раны тофусные массы (б)



Рис. 4. Удаление I пальца у больного с хронической тофусной подагрой (а, б)

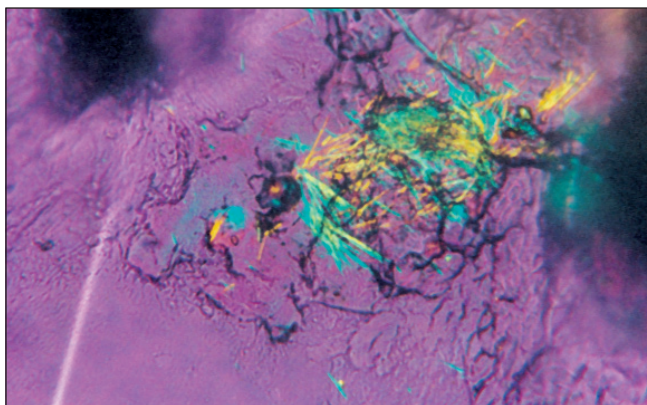


Рис. 5. Кристаллы МУН при поляризационной микроскопии

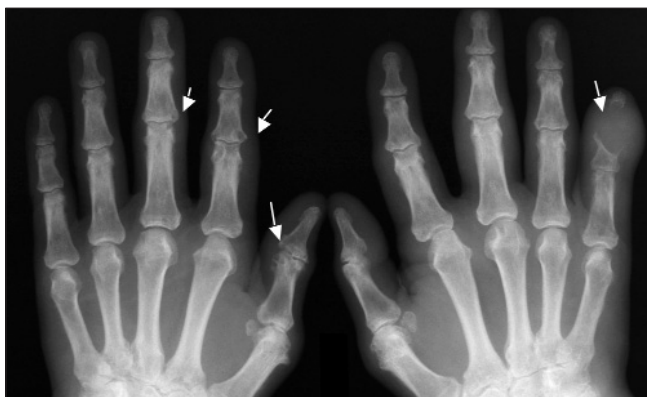


Рис. 6. Множественные симптомы пробойника (стрелки) у больного хронической тофусной подагрой

При хроническом артрите в процесс вовлекаются суставы не только нижних, но и верхних конечностей.

Тофусы

Тофусы являются депозитами кристаллов МУН различных размеров. Излюбленными органами-мишенями являются структуры сустава, прежде всего хрящ и субхондральная кость, а также почки и кожа. Показано также образование тофусов практически во всех органах и тканях. Образование тофусов является облигатным процессом для подагры. В суставах они могут обнаруживаться уже после первого эпизода артрита. Видимые депозиты кристаллов МУН (как правило, подкожные) — атрибут хронического течения болезни, чаще всего они образуются через 5—10 лет после начала болезни. В течение первых 5 лет после дебюта подагры они формируются у каждого 6-го больного, а через 10 лет — более чем в половине случаев, хотя скорость их формирования крайне вариабельна: тофусы могут появиться как через 2 мес, так и через 25 лет после начала болезни. Обычно подкожные тофусы локализируются в области пальцев кистей и стоп, коленных суставов, на локтях и ушных раковинах, но могут образовываться практически на любых участках тела и внутренних органов (рис. 2). У пожилых больных тофусы нередко располагаются в области узелков Гебердена. Иногда наблюдается изъязвление кожи над тофусами со спонтанным выделением содержимого в виде пастообразной белой массы и формированием раневого дефекта (рис. 3). Это может ошибочно трактоваться как гнойное отделяемое и приводить к хирургическому вмешательству (рис. 4). При значительном размере вскрывшегося тофуса могут формироваться длительно (месяцы и годы) незаживающие хронические язвы. Едва ли не единственным методом терапии, который может приводить к полному и быстрому заживлению таких раневых поверхностей, является применение препаратов, влияющих на репаративные процессы. В частности, благодаря многофакторности фармакологического действия, максимально выраженного именно при гипоксическом характере повреждения тканей, хорошие результаты дает использование Актовегина. Применение Актовегина в виде внутривенных инфузий 20%

раствора, внутримышечных инъекций и местно в виде 2% геля более чем в 60% случаев приводит к полному заживлению вскрывшихся тофусов уже через 3 нед терапии.

При биопсии тканей, артроскопии, магнитно-резонансном тестировании микротофусы выявлены в суставах, структурах позвоночника, по ходу сухожилий и связок, а также в тканях почек, сердца, слизистой оболочке желудка и др.

Диагностика

Для диагностики подагрического артрита в 1975 г. Американской ассоциацией ревматологов (ААР) рекомендованы критерии, которые в дальнейшем легли в основу классификационных критериев подагры, одобренных ВОЗ в 2002 г.

Классификационные критерии острого подагрического артрита

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

Ключевые моменты диагностики

1. Выявление кристаллов МУН — ключевой момент в диагностике подагры.
2. Кристаллы МУН определяются в синовиальной жидкости, полученной как во время приступа артрита, так и в межприступный период.
3. Синовиальную жидкость для исследования можно получать из сустава, даже если он никогда не воспалялся. Проще всего взять синовиальную жидкость из крупного сустава, который легко пунктировать, например коленного.
4. Необходимо помнить, что при типичных проявлениях подагры — интермиттирующее воспаление I плюснефалангового сустава и гиперурикемия — **клинический диагноз формулируют очень аккуратно, так как без подтверждения наличия кристаллов МУН он не является определенным.** Именно наличие кристаллов МУН в синовиальной жидкости, или в содержимом тофуса, или в любом другом биологическом материале позволяет поставить определенный диагноз подагры (рис. 5).
5. Рутинный поиск кристаллов рекомендуется проводить у всех больных с недифференцированным артритом.
6. Диагностическая ценность гиперурикемии невелика — она не является фактором исключения или подтверждения подагры, а служит лишь маркером нарушения пу-

ринового обмена. У многих пациентов с гиперурикемией подагра не развивается, и наоборот: у больных подагрой во время острой атаки артрита сывороточный уровень МК может быть нормальным, хотя и редко длительно держится на нормальном уровне.

7. Рентгенологическое исследование суставов в ряде случаев помогает провести дифференциальную диагностику, может демонстрировать типичные признаки хронической подагры и внутрикостные тофусы, но бесполезно для ранней диагностики подагры (рис. 6).

Показания для госпитализации в ревматологическое и терапевтическое отделения

1. Артрит, длящийся >3 нед, несмотря на адекватное лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

2. Лечение артрита и подбор антигиперурикемической терапии у больных с тяжелой сопутствующей патологией (сахарный диабет, АГ, ИБС, хроническая сердечная и почечная недостаточность), а также у пожилых пациентов.

Важно: при подозрении на септический артрит проводят посев синовиальной жидкости и крови, начинают терапию *ex juvantibus* и срочно переводят больного в отделение гнойной хирургии, не дожидаясь результата исследования на культуру.

Обязательное обследование

Исследование синовиальной жидкости

Наиболее информативный метод для подтверждения диагноза — поляризационная микроскопия синовиальной жидкости и тофусов, позволяющая обнаружить кристаллы МУН (размер 3—30 мкм, характерная иглообразная форма и оптические свойства — отрицательное двойное преломление луча).

Изучение биохимических показателей крови:

- уровень МК. **Важно:** во время атаки подагрического артрита уровень МК снижается за счет усиленного выведения. Для выявления истинного уровня рекомендуется проводить обследование после купирования артрита;
- уровень мочевины, креатинина, скорость клубочковой фильтрации;
- уровень глюкозы, рекомендуется выполнение глюкозо-толерантного теста (улучшение диагностики сахарного диабета 2-го типа);
- уровень холестерина, триглицеридов;
- уровень АСТ, АЛТ, γ -ГТП, билирубина.

Скорость клубочковой фильтрации является одним из главных показателей, который должен учитываться как при выборе противовоспалительной терапии (при значительном ее снижении — отказ от НПВП и колхицина, назначение преимущественно глюкокортикоидов — ГК), так и мониторинге антигиперурикемической терапии. Этот показатель учитывается и при подборе терапии сопутствующих состояний.

Сопутствующие подагре болезни (ожирение, гиперлипидемия, АГ, сахарный диабет 2-го типа, сердечная и почечная недостаточность) должны активно выявляться в связи с высокой их частотой, влиянием на развитие и течение подагры, а также необходимостью коррекции.

Принципы лечения подагрического артрита

Цель лечения — быстрое и безопасное купирование острого подагрического артрита.

Важно: необходимо дать общие рекомендации больному острым подагрическим артритом:

- 1) исключить алкоголь во время приступа (продлевает приступ, нежелательное взаимодействие с лекарствами);
- 2) пить больше жидкости: зеленый чай, минеральную воду, несладкие ягодные морсы;
- 3) соблюдать домашний режим (из-за выраженной боли может подниматься АД, не исключены кардиоваскулярные катастрофы);
- 4) придерживаться строгой диеты;
- 5) не ждать саморазрешения приступа, а сразу начинать эффективную терапию.

НПВП — первая линия в купировании подагрического приступа

Обычно для купирования острого приступа подагры применяют НПВП в полных терапевтических дозах. Более чем у 90% больных острым подагрическим артритом полное купирование приступа наступает через 5—8 дней после начала терапии, особенно если она начата рано. При подагрическом артрите показана эффективность многих НПВП: нимесулида, напроксена, мелоксикама, диклофенака.

Одним из перспективных НПВП является эторикоксид. Проведено два рандомизированных клинических исследования, в которых определялась эффективность 120 мг эторикоксида для купирования острого подагрического артрита. В работе Н. Shumacher (2002) 150 больных острым подагрическим артритом получали эторикоксид в дозе 120 мг/сут или индометацин по 50 мг 3 раза в сутки. На 3-й день терапии отмечалось выраженное улучшение, не отличавшееся на фоне приема эторикоксида и индометацина: интенсивность боли, измеряемая в баллах, снизилась на 1,66 и 1,76 соответственно. К 8-му дню наблюдения у 89 и 90% больных купировались основные проявления артрита. Серьезные побочные явления, такие как язва желудка и кровотечение, отсутствовали у больных, получавших эторикоксид, но развились у 3 больных, получавших индометацин. Такие же позитивные результаты были получены В. Rybin (2004).

Важно: применение анальгетиков при подагрическом артрите абсолютно бессмысленно и даже считается медицинской ошибкой из-за наличия воспаления и повреждения тканей. Эффективность мазей при подагрическом артрите не доказана, более того, учитывая патогенетическую суть артрита, мази вряд ли могут считаться адекватной терапией.

Колхицин

Высокие дозы колхицина приводят к побочным эффектам, а низкие (например, 0,5 мг 3 раза в день) могут быть достаточны у ряда пациентов при остром подагрическом артрите. Колхицин назначают главным образом при наличии противопоказаний для приема НПВП или их неэффективности.

ГК

Внутрисуставное введение. Удаление синовиальной жидкости и внутрисуставное введение длительно действующих ГК может быть эффективным лечением острой атаки. Несмотря на широкое применение, рандомизированных контролируемых исследований такой терапии не проводилось. Наиболее часто метод используют для купирования моно-

артрита, а также у больных с противопоказаниями к лечению НПВП и колхицином. Высока частота синдрома рикошета (обострение в скором времени после введения).

Системное применение. У больных подагрой оно небезопасно из-за наличия множества нежелательных явлений, связанных с минералокортикоидной активностью (повышение АД, влияние на жировой и углеводный обмен). Специфическое осложнение, возникающее у больных подагрой при **длительном** применении ГК, — феномен ускоренного тофусообразования, когда интрадермальные тофусы разрастаются в нетипичных местах по всей поверхности тела.

Применение ГК возможно только при соблюдении следующих условий. Учитывая большое количество развивающихся нежелательных явлений, для проведения системной ГК терапии обязательна **госпитализация больного**. До начала лечения необходимо выявить все факторы риска развития нежелательных явлений и провести их коррекцию. Обязательному контролю подлежат:

- уровень АД (ежедневное изменение): **достижение целевого уровня АД до начала применения курсов ГК терапии предотвращает дальнейший его подъем;**
- биохимические показатели крови (глюкоза, печеночные ферменты, мочевина, креатинин);
- данные ЭКГ (выполняется до введения ГК, на следующий день и далее через день в течение последующей недели);
- данные гастроскопии, особенно если больной принимает НПВП.

До принятия решения о системной терапии ГК необходимо провести ревизию показаний для ее назначения:

- наличие затяжного или хронического артрита, особенно олиго- или полиартикулярного;
- неэффективность НПВП, которую оценивают по следующим параметрам: отсутствие купирования артрита при приеме эффективных при подагре НПВП в полных дозах не менее 3 нед или отсутствие положительной динамики при приеме эффективных НПВП в течение 5 дней;
- наличие стандартных противопоказаний для назначения НПВП.

Перед назначением системной терапии ГК рекомендуется оценить возможность и эффективность применения нимесулида.

Применение коротких курсов ГК. Возможно внутривенное (метилпреднизолон, 500 мг в течение 1—2 дней) или внутримышечное (бетаметазон, 7 мг однократно) введение ГК. В рандомизированном слепом исследовании при сравнении этих схем разницы в скорости наступления эффекта, частоте синдрома рикошета, а также побочных явлений не наблюдалось. Такие схемы эффективны у половины больных с затяжным и хроническим олиго- или полиартритом. У половины больных отмечается развитие синдрома рикошета, что требует повторного введения ГК. У больных с большим количеством пораженных суставов и длительным артритом такие схемы могут оказаться неэффективными.

В наиболее тяжелых случаях применяют 2-недельные курсы пероральных ГК. Сравнение эффективности различных доз не проводилось, но в среднем указываются дозы, эквивалентные 20—50 мг преднизолона в день, с постепенным их снижением в течение 10 дней (при общем 17-дневном курсе).