

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

4. Шишкин В.И., Кудрявцева Г.В., Солдатов Г.Д. Биохимические аспекты хондро-модулирующей терапии остеоартроза. СПб.: ВВМ, 2006.
5. Barksby H.E. Interleukin-1 in combination with oncostatin MUp regulates multiple genes in chondrocytes: implications for cartilage destruction and repair. *Arthr Rheum* 2006;54(2):540–50.
6. Benito M.J. Sinovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(9):1263–7.
7. Fraser A., Fearon U. Turnover of type II collagen and aggrecan in cartilage matrix at the onset of inflammatory arthritis in humans. *Arthr Rheum* 2003;48(11):3085–95.
8. Беневоленская Л.И., Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Эффективность препарата Терафлекс у больных с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов (открытое рандомизированное исследование). *Здоровье Украины* 2004;7:40–5.
9. Елисеева Л.Н., Давыдова А.Ф., Кисьян Ж.А. Эффективность Терафлекса в лечении остеоартроза крупных суставов. *Науч-практич ревматол* 2006;2:84.
10. Поворзник В.В., Дзерович Н.И. Эффективность препарата Терафлекс-Адванс в лечении болевого синдрома при остеоартрозе коленных суставов. *Здоровье Украины* 2007;21(1):74–5.
11. Коршунов Н.И., Баранова Э.Я., Парусова Н.И. и др. Алфлутоп в лечении больных остеоартрозом. *Рос Ревматол* 1998;2:26–31.
12. Коршунов Н.И., Марасаев В.В., Баранова Э.Я. и др. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутопа у больных остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава. *РМЖ* 2003;11(2):13–20.
13. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Опыт применения препарата алфлутоп в лечении остеоартроза. *Клин ревматол* 1996;4:40–3.
14. Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Хондропротективный препарат алфлутоп в лечении остеоартроза. *Клин ревматол* 2001;2:51–3.
15. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В. Алфлутоп в терапии остеоартроза. *Науч-практич ревматол* 2004;3:52–4.
16. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Денисов Л.Н. Многолетний опыт применения алфлутопа в клинической практике. *Науч-практич ревматол* 2005;5:64–6.
17. Altman R., Asch E., Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of the arthritis of the knee. *Arthr Rheum* 1986;29:1039–49.
18. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiographic assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494–501.
19. Lequesne M., Samson M., Gerard P. et al. Pain-function indices for the follow-up of osteoarthritis of the hip and the knee. *Rev Rheum Mal Osteoartic* 1990;57(9pt2):32–6.
20. Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H. et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheum* 1998;15:1833–40.
21. Felson D.T., Gale D.R., Niu J. et al. Osteophytes and progression of knee osteoarthritis. *J Rheum* 2005;44:100–4.
22. Raynauld J.P., Martel-Pelletier J., Berthiaume M.J. Long term evaluation of disease progression through the quantitative magnetic resonance imaging of symptomatic knee osteoarthritis patients: correlation with clinical symptoms and radiologic changes. *Arthr Res Ther* 2006;8:21.

Применение цитрата уралит-У у больных подагрой и нефролитиазом

М.С. Елисеев, И.С. Денисов, В.Г. Барскова
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

В статье приведены результаты открытого исследования применения цитрата уралит-У у 30 больных подагрой и нефролитиазом. Показано, что, помимо быстрой оптимизации pH мочи, применение препарата приводит к снижению сывороточного уровня мочевой кислоты, коррелирующего с увеличением ее экскреции. Прием препарата отличается хорошей приверженностью лечению, не влияет на показатели функции почек.

Ключевые слова: подагра, мочевая кислота, нефролитиаз, цитраты, Уралит-У.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев elimax@rambler.ru

Experience with Uralyt-U citrate used in patients with gout and nephrolithiasis

M.S. Eliseyev, I.S. Denisov, V.G. Barskova

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper gives the results of an open-label trial of the Uralyt-U citrate used in 30 patients with gout and nephrolithiasis. In addition to rapid urine pH optimization, the use of the drug is shown to cause a reduction in the serum level of uric acid, correlating with its enhanced excretion. The use of the agent features good compliance and fails to affect renal functional parameters.

Key words: gout, uric acid, nephrolithiasis, citrates, Uralyt-U.

Contact: Maksim Sergeyevich Eliseyev elimax@rambler.ru

Нефролитиаз (почечнокаменная болезнь) — заболевание, характеризующееся формированием конкрементов в почках и мочевыводящих путях (уролитиаз), — самая частая урологическая патология. Распространенность его в различных группах населения, в зависимости от частоты выяв-

ления в исследуемой популяции отдельных факторов риска заболевания, может существенно отличаться, достигая в некоторых регионах 15% [1]. Уролитиаз — полиэтиологическое заболевание, развивается вследствие различных тубулопатий, пороков анатомического развития мочевых путей,

наследственных заболеваний. А среди экзо- и эндогенных патогенетических факторов, способствующих образованию камней, помимо инфекций мочевых путей, некоторых эндокринных заболеваний, заболеваний кишечника и множества других состояний, наиболее важными являются гиперурикемия (ГУ) и подагра, а также инсулинорезистентность, избыточная масса тела и ожирение, артериальная гипертензия (АГ), злоупотребление алкоголем, часто сопутствующие подагре. Необходимым условием формирования уратных камней, наряду с ГУ и гиперурикозурией, является высокая кислотность (низкий рН) мочи, выявляющаяся у большинства больных подагрой. Неудивительно, что параллельно росту заболеваемости подагрой в последние годы увеличивается число больных уратным нефролитиазом, а также число больных с камнями другой структуры [2, 3]. При этом мочекаменная болезнь (МКБ) у больных подагрой выявляется намного чаще, чем в популяции (более чем в трети случаев), и ее развитие прямо коррелирует с уровнем урикемии и урикозурии [4].

В диагностике, профилактике и лечении МКБ в последние десятилетия достигнут значительный прогресс. Это связано с оптимизацией методов предупреждения камнеобразования, в частности, широким внедрением в практику лекарственных препаратов, устраняющих важнейшие условия формирования уратных конкрементов и, прежде всего, оптимизирующих значение рН мочи (цитраты). Известно, что в моче мочевиная кислота (МК) присутствует либо в нерастворимой форме, которая образуется при низком рН (<5,75), либо в форме уратного аниона [5]. Изменение же рН на фоне специфической лекарственной терапии может приводить к растворению уратных камней у 70–80% больных [6]. Данный факт крайне значим и наличие уратного нефролитиаза у больных подагрой можно считать прямым показанием к назначению терапии цитратами. Однако в случае недостаточной коррекции ГУ у больных подагрой возможность формирования уратных конкрементов в будущем будет сохраняться. И помимо влияния на рН мочи, еще одной целью терапии таких больных является необходимость достижения нормоурикемии. При сочетании же уратного нефролитиаза с подагрой цель эта становится основной.

В связи с этим представляются важными предварительные данные о благоприятном влиянии цитрата на показатели обмена МК, в том числе на сывороточный ее уровень у больных с ГУ [7]. Это расширяет возможности лекарственной терапии подагры и позволяет использовать цитраты в качестве одного из компонентов такой терапии.

Наш клинический опыт свидетельствует о снижении сывороточного уровня МК у больных подагрой с нефролитиазом при применении цитрата уралит-У и необходимости дальнейших исследований в этом направлении [8].

Цель данного исследования — изучение влияния буферного цитрата уралит-У (калия натрия гидроцитрат) на показатели обмена МК у больных подагрой и нефролитиазом.

Материал и методы. В проспективное открытое исследование включено 30 больных подагрой (23 мужчины и 7 женщин), обследованных в ФГБУ «НИИР» РАМН с октября 2011 г. по июль 2012 г. Медиана возраста больных на момент включения в исследование составила $49,2 \pm 7,6$ года (от 38 до 69 лет).

У всех больных диагноз подагры был подтвержден выявлением кристаллов моноурата натрия в синовиальной

жидкости или подкожных тофусах с помощью поляризационной микроскопии. Наличие нефролитиаза определяли посредством УЗИ почек. Обязательными для включения больных в исследование были: рН мочи <6,0, возраст старше 20 лет и подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись:

- 1) гиперчувствительность к исследуемому препарату;
- 2) обострение язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки, заболевания органов кровотока, тяжелые инфекционные заболевания, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, клинически значимые стадии сердечно-легочной недостаточности, злокачественные образования, метаболический алкалоз, хронические инфекции мочевыводящих путей;
- 3) постоянный прием аллопуринола, урикозурических препаратов;
- 4) участие в других клинических исследованиях;
- 5) прием мочегонных препаратов, антикоагулянтов, препаратов калия и кальция;
- 6) прием алкоголя (в среднем >1 условной единицы в сутки, что соответствует 50 г крепких спиртных напитков).

Подкожные тофусы определялись у трети больных (у 10), у половины пациентов (у 15) на момент включения в исследование течение артрита было хроническим, у остальных — интермиттирующим, межприступный период заболевания; 8 из 30 больных постоянно принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в средних терапевтических дозах, 2 — колхицин в дозе 0,5 и 1 мг/сут.

Осмотр и лабораторные исследования проводили до, через 1 и 4 нед после приема уралита-У, назначаемого в зависимости от исходного уровня рН мочи в дозе от 3 до 5 мерных ложек препарата (7,5–12,5 гранул) в сутки после еды (суточную дозу разбивали на 3 приема, снижение и увеличение дозы проводили за счет вечерней дозы препарата). В дальнейшем доза препарата могла быть увеличена (преимущественно) или уменьшена в зависимости от показателей кислотности мочи, которая поддерживалась в пределах 6,2–6,8 (измерение рН пациент проводил самостоятельно с помощью тест-полосок перед каждым приемом препарата и фиксировал показатели в индивидуальном дневнике).

Лабораторные исследования включали в себя определение уровня МК в крови и моче с помощью фотометрического ферментативного теста с этилтолуидином. О показателях почечной функции судили по уровню эндогенного креатинина и мочевины, вычисляли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по принятым в ФГБУ «НИИР» РАМН методам.

Всем больным проводили УЗИ почек на аппарате COMBISON® 530 (Австрия).

Количественные данные представлены в виде средних значений плюс-минус стандартное отклонение (SD) в случае близкого к нормальному распределению признака, остальные данные — в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Статистическую обработку данных проводили на компьютере с помощью пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, USA). Для определения различий в сравниваемых группах применяли критерии Вилкоксона. Для исследования связей между некоторыми признаками использовали корреляционный анализ Спирмена.

Результаты исследования. Через 4 нед приема уралита-У обследованы 28 (93%) из 30 больных. Из исследования исключены 2 пациента: один принимал препарат нерегулярно, другой не явился на динамическое обследование. Все пациенты оценили переносимость терапии как хорошую, она не зависела от сопутствующего приема НПВП, гипотензивных, сахароснижающих, липидоснижающих препаратов. Побочных эффектов, послуживших причиной отмены препарата, ни у одного больного не зафиксировано. Обострение артрита развилось у 1 пациента.

Исходный уровень рН мочи, исследованный перед первым приемом уралита-У, у всех больных был не выше 5,5. Анализ дневников больных, отражающих динамику значений рН мочи, показал, что стойкий целевой уровень рН мочи (6,2–6,8) в 1-й же день терапии достигнут у 20 (71%) из 28 больных, на 2-й день – еще у 5 (18%), на 3-й день – у остальных 3 (11%). В дальнейшем у всех пациентов поддерживались целевые значения рН на протяжении всего курса терапии.

Динамика сывороточного уровня МК (см. рисунок) свидетельствовала о его снижении с $546,2 \pm 84,7$ до $434,4 \pm 161,3$ мкмоль/л через 7 дней терапии ($p=0,0078$) и о сохранении достигнутого результата через 28 дней терапии – $451,2 \pm 157,8$ мкмоль/л ($p=0,011$).

Снижение сывороточного уровня МК было зафиксировано у 21 из 28 больных через 7 дней и у 23 из 28 больных через 4 нед терапии уралитом-У. В среднем, снижение сывороточного уровня МК составило 20% через 7 дней и 17% через 4 нед терапии.

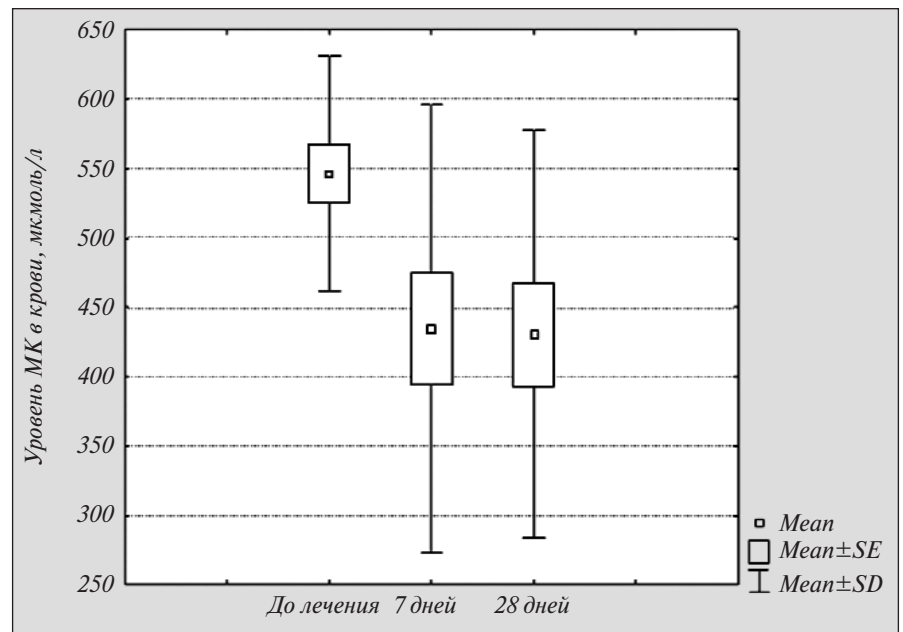
Наряду со снижением сывороточного уровня МК было выявлено увеличение показателей суточной экскреции МК по сравнению с исходными значениями: с $503,3$ [298,4; 840,0] до $670,2$ [554,4; 873,6] мг/сут через 7 дней терапии (различия статистически не достоверны, $p=0,14$) и до $832,4$ [467,5; 1650,6] мг/сут ($p=0,043$) через 28 дней лечения.

Не зафиксировано увеличения суточной экскреции МК к концу исследования у 7 больных, из них у 5 данный показатель был исходно высоким (>700 мг/сут).

Снижение сывороточного уровня МК происходило параллельно повышению ее экскреции, что подтверждает наличие выраженной прямой корреляции между этими показателями, регистрируемой к концу курса терапии ($R=-0,92$, $p<0,001$).

Существенной динамики показателей функции печени и экскреторной функции почек, электролитного обмена до и после терапии уралитом-У не получено. Так, сывороточный уровень креатинина до лечения составил $108,8 \pm 22,4$ мкмоль/л, через 7 дней терапии уралитом-У – $110,9 \pm 21,0$ мкмоль/л, а после завершения лечения – $109,1 \pm 21,8$ мкмоль/л.

Обсуждение. В течение многих десятилетий основой терапии нефролитиаза являлось хирургическое лечение, однако возможности терапии существенно расширились с



Сывороточный уровень МК в крови до и в процессе лечения

внедрением в практику методов дистанционной литотрипсии и цитратов, ставших «золотым стандартом» лечения уратного нефролитиаза, учитывая, что в отличие от компонентов другого происхождения уратные конкременты могут быть полностью растворены. Одним из компонентов терапии может быть и прием препаратов, снижающих уровень урикемии. Однако список подобных средств, в том числе зарегистрированных для лечения подагры (имеются в виду препараты, снижающие уровень урикемии), в нашей стране ограничивается пока одним аллопуринолом. При всех его достоинствах (низкая стоимость, простота приема, хорошая переносимость в большинстве случаев) терапия препаратом сопряжена со сравнительно высокой вероятностью развития тяжелых аллергических реакций, частыми обострениями артрита в течение первых недель приема, неспособностью некоторых больных достичь целевого уровня МК даже при использовании его максимальных доз. И, наконец, что не менее важно, большая часть больных подагрой в силу разных причин отказывается от приема аллопуринола [9].

В этом отношении показательны результаты нашей работы, подтвердившей хорошую приверженность терапии уралитом-У: не принимали препарат регулярно в соответствии с предписанием только 2 из 30 больных. Очевидно, это связано с хорошей переносимостью препарата и отсутствием каких-либо нежелательных явлений во время лечения, при этом в отличие от аллопуринола мы не обнаружили влияния препарата на риск обострения артрита.

Впечатляют и достигнутые при лечении уралитом-У результаты у больных с урикемией и урикозурией. Действие препарата сопоставимо с таковым некоторых других средств, обладающих урикозурическим эффектом и назначаемых больным подагрой при наличии показаний (при АГ возможно использование блокатора рецептора ангиотензина II лозартана; при неконтролируемой диетой гипертриглицеридемии – фенофибрат) [10]. Наши данные согласуются с результатами работы J. Saito и соавт. [7]. В этом рандомизированном проспективном исследовании участвова-

ло 70 больных с уровнем урикемии >7 мг/дл, у которых сравнивали влияние на показатели обмена МК терапии аллопуринолом и комбинации аллопуринола и цитрата в дозе 3 г/сут. Оказалось, что у больных, принимавших аллопуринол в сочетании с цитратом, параллельно увеличению урикозурии снизился и сывороточный уровень МК (уменьшение этого показателя у них было значительно более выраженным, чем у больных, которым проводилась монотерапия аллопуринолом). При этом показатели, отражающие фильтрационную способность почек, у больных с исходно сниженным клиренсом креатинина улучшались при длительной терапии в цитируемом исследовании, а у больных с исходно нормальным клиренсом креатинина оставались стабильными, как и в нашем случае.

Важно, что снижение урикемии, по нашим наблюдениям, происходило достаточно быстро – уже через 1 нед после

начала терапии уралитом-У, а при дальнейшем его приеме сывороточный уровень МК оставался стабильным. Как и обмен МК, максимально быстро (в течение 1–3 дней) нормализовались значения рН. И хотя причины влияния цитратов на уровень МК окончательно не выяснены, можно предположить, что одним из основных механизмов их действия является увеличение кислотности мочи с резко кислой до слабо щелочной, что наряду с ростом растворимости МК ассоциируется со значительным увеличением ее экскреции [7, 11].

Итак, можно предположить, что полученные нами данные о клинически значимом влиянии цитрата уралит-У на увеличение суточной экскреции МК и снижение ее сывороточного уровня у больных подагрой и нефролитиазом указывают на возможность применения препарата (курс лечения – 1 мес, 2 раза в год) у данной категории больных для улучшения показателей обмена МК.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Soucie J.M., Coates R.J., McClellan W. et al. Relation between geographic variability in kidney stones prevalence and risk factors for stones. *Am J Epid* 1996;143:487–95.
2. Pearle M.S., Calhoun E., Curhan G.C. Urolithiasis. In: Litwin M.S., Saigal C.S. (eds). *Urologic Diseases in America*. Washington, DC: NIDDK, 2007;283–319.
3. Wallace K.L., Riedel A.A., Joseph-Ridge N. et al. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheum* 2004;31:1582–7.
4. Favus M.J. Chapter 14. Nephrolithiasis. In: *Diseases of bone and calcium metabolism*. 2010 <http://www.endotext.org/parathyroid/parathyroidcontributors.htm>.
5. Ngo T.C., Assimos D.G. Uric acid nephrolithiasis: recent progress and future directions. *Rev Urol* 2007;9(1):17–27.
6. Coe J.H.F.L. Evidence for durable kidney stone prevention over several decades. *BJU Int* 2009;5;103(9):1238–46.
7. Saito J., Matsuzawa Y., Ito H. et al. The alkalizer citrate reduces serum uric acid levels and improves renal function in hyperuricemic patients treated with the xanthine oxidase inhibitor allopurinol. *Endocr Res* 2010;35(4):145–54.
8. Елисеев М.С., Денисов И.С., Барскова В.Г. Клинический опыт применения препарата Уралит-У у больных подагрой и нефролитиазом. *Совр ревматол* 2012;1:44–8.
9. Riedel A.A., Nelson M., Joseph-Ridge N. et al. Compliance with allopurinol therapy among managed care enrollees with gout: a retrospective analysis of administrative claims. *J Rheum* 2004;31:1575–81.
10. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. Clinical Studies Including Therapeutics (ESICISIT) EULAR Standing Committee For International Part II: Management. Report of a task force of the EULAR evidence based recommendations for gout. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312–24.
11. Khanniaz M.K., Khanam A., Naqvi S.A. et al. Study of potassium citrate treatment of crystalline nephrolithiasis. *Biomed Pharmacother* 1993;47(1):25–8.

Первичная медико-санитарная помощь больным подагрой

М.В. Склянова, А.Н. Калягин

Иркутский государственный медицинский университет

Подагра – системное тофусное заболевание, которое становится все более распространенным. Неправильное лечение подагры может привести к инвалидизации. Возможными причинами недостаточного контроля за течением подагры могут быть незнание врачами первичного звена диагностических критериев и клинических рекомендаций по ведению таких пациентов, а также диагностические ошибки.

Цель исследования – оценить уровень знаний о подагре у врачей первичного звена здравоохранения.

Материал и методы. Проведено анкетирование 50 участковых терапевтов Иркутска. Специально разработанная анонимная анкета включала в себя вопросы о поле, возрасте, опыте работы и принципах диагностики и лечения подагры.

Результаты исследования. Только 42% терапевтов знают, что «золотым стандартом» диагностики подагры является выявление кристаллов моноурата натрия (МУН) методом поляризационной микроскопии. Классификационными критериями Wallace, разработанными для ранней диагностики подагры, пользуются лишь 6% терапевтов. 56% врачей считают возможным назначение аллопуринола в острый период болезни, 26% полагают, что прием аллопуринола можно прекратить после достижения нормоурикемии, 10% врачей не назначают больным подагрой аллопуринол. Эти распространенные ошибки ведут к утяжелению артрита и негативному отношению больных к лечению аллопуринолом в дальнейшем.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о необходимости повышения уровня знаний о подагре у врачей первичного звена.

Ключевые слова: подагра, ведение больных, врачи первичного звена.

Контакты: Мария Владимировна Склянова karmaria@yandex.ru