

Институт ревматологии РАМН
Медицинский фонд
лечения и профилактики подагры

В.Г. Барскова

Диагностика и лечение подагры

Москва
2009



Виктория Георгиевна Барскова

в 1988 г. окончила 1-й Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова.

В 1988-1990 гг. обучалась в ординатуре Института ревматологии РАМН.

В 1995 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Поражение опорно-двигательного аппарата при различных исходах болезни Лайма».

С 2002 г. — старший научный сотрудник отдела метаболических нарушений при ревматических заболеваниях, возглавляемого академиком РАМН Валентиной Александровной Насоновой, при лаборатории системных ревматических заболеваний. Основным направлением работы отдела является изучение современного течения подагры и метаболических нарушений при ней, разработка рациональных методов лечения.

Ученая степень: доктор медицинских наук. Название докторской диссертации: «Метаболический синдром и кардиоваскулярные нарушения при подагре».

С 2008 г. Виктория Георгиевна является руководителем лаборатории микрорекристаллических артритов Института ревматологии РАМН, главный редактор журнала «Современная ревматология», президент Медицинского фонда лечения и профилактики подагры, эксперт Европейской антиревматической лиги.

В настоящее время является уникальным специалистом в области изучения подагры; разработанные ею методики применяются в лечебных учреждениях по всей России и за рубежом.

Ф 33 Барскова В. Г.

Диагностика и лечение подагры.

В фокусе - растительный комплекс «Урисан». — 2009. — 24 с.

* Барскова В. Г., 2009

* «Гринвуд», 2009

Диагностика подагры

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, обусловленное внешнесредовыми и/или генетическими факторами.



Эпидемиология

Частота подагры четко не определена в связи с эпизодическим характером приступов артрита, «доброкачественного» поначалу, легко купирующегося в течение нескольких дней противовоспалительными и обезболивающими средствами. Частота подагрического артрита в различных популяциях колеблется от 5 до 50 на 1000 мужчин и 1-9 на 1000 женщин, а число новых случаев в год - соответственно 1-3 на 1000 мужчин и 0-2 на 1000 женщин. Считается, что не менее 1-4% взрослых мужчин страдают подагрой.

Этиология и патогенез

Облигатным фактором риска развития подагры является стойкая гиперурикемия (ГУ), т.е. повышенный сывороточный уровень мочевой кислоты. Мочевая кислота (МК) – 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 уровень мочевой кислоты. За превышение уровня МК принимается ее концентрация, при которой ураты не растворяются в жидкостных структурах человеческого организма. О ГУ в популяции говорят при уровне МК выше 416 мкмоль/л (7,0 мг/дл).

Гиперурикемия может возникать вследствие повышенной продукции и/или снижения почечной экскреции МК (Таблица 1).

Таблица 1. **Наиболее частые причины гиперурикемии**

Причины повышения биосинтеза пуринов и/или гиперпродукции уратов	Причины снижения почечной экскреции уратов
<p><u>Генетические ферментативные дефекты, приводящие к гиперпродукции пуринов:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • дефицит гипоксантин-гуанин фосфорибозил-трансферазы; • повышение активности фосфорибозилпирофосфат синтетазы; • дефицит глюкозо-6 фосфатазы (гликогеноз 1-го типа). <p><u>Сопутствующие заболевания, приводящие к гиперпродукции пуринов и/или уратов:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • миелопролиферативные и лимфопролиферативные синдромы, полицитемия; • злокачественные опухоли; • псориаз; • ожирение; • тканевая гипоксия; • гипертриглицеридемия; • гликогенозы (тип 3-й,5-й,7-й). <p><u>Лекарственные препараты, пищевые продукты и токсины, приводящие к гиперпродукции пуринов и/или уратов:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • цитотоксические препараты; • витамин В₁₂; • никотиновая кислота; • варфарин; • избыточное потребление пищи, богатой пуринами; • этанол; • фруктоза. 	<p><u>Сопутствующие заболевания:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • хроническая почечная недостаточность (любой этиологии); • артериальная гипертензия; • метаболический синдром, ожирение; • кетоацидоз, лактатацидоз; • гипотиреоз; • гиперпаратиреозидизм; • саркоидоз; • наследственная уратная нефропатия. <p><u>Лекарственные препараты, пищевые продукты и токсины:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • этанол; • диуретики; • аспирин в низких дозах; • циклоспорин; • этамбутол; • никотиновая кислота; • леводопа. <p><u>Генетические причины:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • поликистоз почек; • болезнь Дауна.

Гиперурикемия достаточно широко распространена и у большинства носит бессимптомный характер, однако у части больных развивается подагра. Причины развития подагры мало изучены, среди них перечисляются гене-

тические особенности, особенности клеточного ответа и т.д. Тем не менее общепризнано, что подагра является болезнью формирования микро- и макродепозитов кристаллов моноурата натрия (МУН), называемых тофусами и вызывающих сложную цепочку патологических реакций.

Общая характеристика болезни

Основные клинические проявления подагры:

- рецидивирующие атаки острого артрита;
- образование тофусов — депозитов кристаллов моноурата натрия — в тканях (подкожных, внутрикостных, почечных).

Клиническая характеристика острого артрита

Острый подагрический артрит начинается внезапно с резких, до бездвиженности, болей, как правило, в одном суставе, которые нарастают в течение нескольких часов. Чаще развивается в ночное время или ранние утренние часы; длительность атаки поначалу варьирует от 1 до 10 дней. Наряду с болями, быстро появляется



Первая подагрическая атака чаще всего проявляется поражением 1-го плюснефалангового сустава стопы.

припухлость пораженного сустава с гиперемией кожных покровов над ним. Необходимо обратить внимание на то, что более чем у половины больных первая подагрическая атака проявляется поражением 1-го плюснефалангового сустава стопы; в целом эта локализация подагрического артрита отмечается почти у 90% больных. Среди других поражаемых суставов, обычно нижних конечностей, описаны суставы плюсны, голеностопные и коленные. В более позднем периоде, при отсутствии систематического лечения, могут поражаться локтевые и мелкие суставы кистей. Для всех перечисленных суставов характерна описанная быстрота как нарастания симптоматики артрита, субъективной и объективной, так и обратного развития. Но по мере течения болезни артрит приобретает более затяжной характер, постепенно с каждой новой атакой формируется полиартикулярный характер поражения и более продолжительное течение суставного синдрома.

Провокационные факторы:

- прием алкоголя и переиздание;
- обострение сопутствующих заболеваний;
- травма, переохлаждение;

- хирургические процедуры;
- лекарственные препараты (чаще всего диуретики).

Межприступная подагра и рецидивирующий подагрический артрит

При подагре длительное время могут наблюдаться межприступные периоды, когда больного ничего не беспокоит. Тем не менее при отсутствии лечения повторный приступ у большинства больных (60-80%) обычно развивается в течение первого года, и для нелеченных больных характерно сокращение продолжительности бессимптомного периода с учащением и удлинением приступов артрита, вовлечением в процесс «новых» суставов.

Выделение периода межприступной подагры имеет особое значение, так как именно в этот период наиболее целесообразно и безопасно начинать собственно противподагрическую терапию.

Хроническая тофусная подагра

Диагностируется при развитии стойкого хронического артрита и тофусов (часто множественных), поражения почек, мочекаменной болезни. Тофусы могут локализоваться подкожно или внутрикжно в области пальцев кистей и стоп, коленных суставов, на локтях и ушных раковинах, но могут образовываться практически на любых участках тела и внутренних органах; 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. Обычные сроки появления тофусов – на 5-6-й год болезни. Однако раннее появление тофусов также может наблюдаться, например, при некоторых формах ювенильной подагры, у женщин, принимающих диуретики, при некоторых заболеваниях почек, в частности хронической почечной недостаточности, сопровождающихся выраженной гиперурикемией. Тофусное поражение, как правило, сочетается с хроническим артритом и склонностью к полиарткулярному течению.

Классификационные критерии острого подагрического артрита

Для диагностики подагрического артрита в 1975 году Американской ассоциацией ревматологов (ААР) были рекомендованы критерии, которые в

дальнейшем легли в основу классификационных критериев подагры, одобренных ВОЗ в 2002 году.

А. Наличие характерных кристаллов мочевой кислоты в суставной жидкости.

Б. Наличие тофусов, содержание кристаллов мочевой кислоты в которых подтверждено химически или поляризационной микроскопией.

В. Наличие 6 из 12 нижеперечисленных признаков:

- 1) более одной 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 первом плюснефаланговом суставе;
- 6) одностороннее поражение первого 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.

Ниже приводим рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по диагностике и лечению подагры.

Рекомендации по диагностике

1. Острая атака с быстрым развитием выраженной боли и воспаления, которые достигают максимума в течение 6-12 часов, особенно сопровождающиеся эритемой, высоко подозрительны в отношении микрокристаллического воспаления, хотя неспецифичны для подагры.

Изучение композиции указанных клинических признаков (боль, воспаление сустава, острое начало с дальнейшей ремиссией в течение двух недель) показало высокую чувствительность, но низкую специфичность. Основываясь на этих данных, «золотым стандартом» диагностики подагры является выявление кристаллов моноурата натрия.

2. При типичных проявлениях подагры (интермиттирующее воспаление 1-го плюснефалангового сустава и гиперурикемия) клинический диагноз достаточно акkuratен, но не является определенным без подтверждения наличия кристаллов МУН.

В данной рекомендации делается упор на высоко специфичный и чувствительный клинический признак подагры – поражение 1-го плюснефалангового сустава. Рядом работ показано, что именно высокая специфичность делает этот признак высоко достоверным и важным при проведении диагностического поиска. Хотя вторая половина этой рекомендации косвенно подчеркивает тот факт, что и при других артритах этот признак может встречаться, хотя значительно реже.

3. Демонстрация кристаллов моноурата натрия (МУН) в синовиальной жидкости или в содержимом тофуса позволяет поставить определенный диагноз подагры.

Специфичность метода поляризационной микроскопии для демонстрации кристаллов крайне высока, однако у больных с достоверной подагрой в образцах синовиальной жидкости не в 100% случаев выявляются кристаллы МУН. Это зависит от периода болезни, терапии аллопуринолом и ряда других причин. Тем не менее выявление кристаллов МУН в наиболее доступных средах для исследования – синовиальной жидкости или тофусе – является *независимым и достаточным* признаком для диагностики подагры. Общеизвестно, что формирование кристаллов МУН составляет патогенетическую суть болезни, этот феномен уникален и облигатен, соответственно *только он* обеспечивает *абсолютную достоверность* диагноза подагры.



4. Рутинный поиск кристаллов рекомендуется в любой синовиальной жидкости, полученной из воспаленного сустава у больных с отсутствием определенного диагноза.

Несмотря на то что основанием для принятия этой рекомендации служило всего лишь мнение экспертов, на современном этапе развития ревматологии данная рекомендация носит обязательный характер.

5. Идентификация кристаллов МУН из невоспаленного сустава обеспечивает определенный диагноз в межприступном периоде.

Показано неоднократно, что кристаллы МУН могут определяться в невоспаленных суставах у больных с подагрой. Наиболее высокий шанс обнаружить кристаллы МУН имеется в тех случаях, когда ранее пунктируемый сустав уже воспалялся и в случае отсутствия антигиперурикемической терапии.

6. Подагра и сепсис могут сосуществовать, поэтому при подозрении на септический артрит окраска по Граму и исследования культуры синовиальной жидкости должны выполняться даже в случае идентификации кристаллов МУН.

Данная рекомендация имеет особое клиническое значение. Септический артрит при подагре – потенциально излечиваемое состояние, однако сохраняет тенденцию к развитию стремительной деструкции сустава и характеризуется высокой смертностью. По опыту Института ревматологии РАМН септические осложнения преимущественно развиваются у нелеченных пожилых больных. Гораздо чаще септического артрита развиваются нагноения мягких тканей в области вскрывшихся подкожных тофусов. Ревматологам и терапевтам необходимо помнить, что при малейшем подозрении на септический артрит необходимо выполнить окраску синовиальной жидкости по Граму и ее посев. Полноценное лечение таким больным может быть обеспечено только в отделениях гнойной хирургии.

7. Несмотря на то что гиперурикемия является наиболее важным фактором риска подагры, сывороточный уровень МК не является фактором исключения или подтверждения подагры: у многих людей с гиперурикемией не развивается подагра, а во время острой атаки сывороточный уровень МК может быть нормальным.

Хорошо известно, что гиперурикемия часто ассоциируется с ожирением, артериальной гипертензией, поражением почек, алкоголизмом и т.д., доходя в некоторых популяциях до 40%. В данном пункте приведены обоснования *концептуально новой позиции – считать гиперурикемией уровень мочевой кислоты, превышающий 360 мкмоль/л (6 мг/дл)*. Основной причиной



принятия новой позиции являются результаты ряда исследований, показавших 4-кратный рост риска развития подагры у мужчин и 17-кратный — у женщин, если уровень мочевой кислоты превышает указанный уровень.

8. Почечная экскреция мочевой кислоты должна определяться у некоторых людей, больных подагрой, имеющих семейную историю подагры с ранним началом (ранее 25 лет), с анамнезом МКБ.

Определение экскреторного статуса, в частности отношение мочевой кислоты к креатинину, может использоваться для выявления гиперпродуцентов для принятия решения в пользу урикостатилов. Хотелось бы указать на факторы, лимитирующие применение метода исследования суточной урикозурии. Дело в том, что мочевая кислота, собираемая за сутки, имеет склонность к преципитации в моче. В связи с этим для изучения точного количества мочевой кислоты необходимо создать условия ее обратного растворения, для чего нагреть собираемую мочу практически до 50°C, а затем производить забор порции на исследование. Это автоматически делает метод трудоемким.

Другим лимитирующим фактором является отмечаемое снижение экскреции мочевой кислоты в условиях артериальной гипертензии, гиперинсулинемии, гиперлептинемии и т.д., в связи с чем рекомендация и дана для молодого контингента больных подагрой. Также в настоящее время практически отсутствуют урикозурики, и независимо от уровня экскреции доктора назначают аллопуринол.

9. Рентгенологическое исследование суставов помогает в проведении дифференциального диагноза и может демонстрировать типичные признаки хронической подагры, но бесполезно в ранней диагностике подагры.

Формирование внутрикостных тофусов часто происходит одновременно с подкожными тофусами, в связи с чем рентгенологическое исследование используется для определения тяжести тофусного поражения. В действительности



при остром подагрическом артрите рентгенологические изменения не всегда могут быть полезны для постановки диагноза подагры. Тем не менее в ряде ситуаций выполнение рентгенограмм вполне оправданно для проведения дифференциального диагноза с травмами и т.д.

10. Факторы риска подагры и сопутствующие болезни должны выявляться, включая признаки метаболического синдрома (ожирение, гипергликемия, гиперлипидемия, гипертензия).

В дополнение к вышеперечисленным факторам другими доказанными факторами риска подагры являются принадлежность к мужскому полу, диуретики, пища, богатая пуринами, алкоголь. Из-за частоты встречаемости, влияния на развитие подагры, необходимости коррекции эти факторы обязательно должны учитываться при лечении больного подагрой.

Рекомендации по лечению подагры

1. Оптимальное лечение подагры требует как нефармакологических, так и фармакологических подходов и должно учитывать: а) специфические факторы риска (уровень МК, количество предшествующих атак, рентгенография); б) стадию болезни (асимптоматическая гиперурикемия, острый/интермиттирующий артрит, межприступный период, хроническая тофусная подагра); в) общие факторы риска (возраст, пол, ожирение, гиперурикемические препараты, сопутствующие, полипрагмазия).

Данная рекомендация носит общий характер, так как заболевание отличается стадийностью, наличием большого количества сопутствующих болезней, влияющих на терапевтическую тактику, и невозможностью выработать единую стандартную тактику для всех больных. Для каждого больного подагрой лечение персонализированное. Ревматологам приходится «бороться» за разработку оптимальной терапии конкретного пациента. Данное выражение точно отражает процесс подбора комбинации, состоящей из фармакотерапии и нефармакологических методов.

2. Обучение больного правильному образу жизни (уменьшение веса тела при ожирении, диета, уменьшение приема алкоголя, особенно пива) – ключевой аспект лечения.

Было показано, что диета, богатая пуринами, и прием алкоголя, особен-



но пива и напитков, содержащих этанол, ассоциируются с подагрой. Эта связь является независимой от других факторов риска: возраста, пола, наличия артериальной гипертензии, применения диуретиков, ожирения и почечной недостаточности.

3. Гиперлипидемия, гипертензия, гипергликемия, ожирение и курение должны выявляться, так как являются важными компонентами при ведении больного подагрой.

Хорошо известно, что гиперурикемия связана с метаболическим синдромом, комплексом, объединяющим ряд метаболических нарушений, таких как дислипидемия, гипертензия, ожирение, диабет и инсулинорезистентность. Хотя курение и не приводит к развитию подагры, но является доказанным фактором кардиоваскулярного риска, что и привело к включению в данные рекомендации как фактора, подлежащего коррекции.

4. Колхицин и/или НПВП являются препаратами первой линии для лечения острого подагрического артрита. При отсутствии противопоказаний НПВП являются хорошо известным классом препаратов.

НПВП, обладая иным механизмом действия, не уступают по эффективности колхицину, но значительно менее токсичны. Проведенные исследования не выявили преимуществ какого-либо из препаратов группы НПВП для лечения острого подагрического артрита.

5. Высокие дозы колхицина приводят к побочным эффектам, а низкие дозы (например, 0,5 мг 3 раза в день) могут быть достаточны для ряда пациентов при остром подагрическом артрите.

6. Удаление синовиальной жидкости и введение внутрисуставно длительно действующих глюкокортикоидов может быть эффективным и безопасным лечением острой атаки.

Несмотря на широкое применение на практике, рандомизированных контролируемых исследований не проводилось. В одном исследовании была показана эффективность и безопасность внутрисуставного введения.

Тем не менее высока частота ребаунд-синдрома. Наиболее часто этот метод используется для купирования моноартрита, а также у больных с противопоказаниями к НПВП и колхицину.

7. Антигиперурикемическая терапия показана больным с персистирующей гиперурикемией и острыми атаками, артропатией, тофусами или рентгенологическими изменениями.



В отношении времени начала собственно антигиперурикемической терапии различными препаратами соглашение между экспертами было крайне низким. Необходимость назначения таковой в случае тяжелой подагры (наличие тофусной формы — подкожной, внутрикостной, уролитиаза, а также полиартикулярного поражения) не вызывает сомне-

ний. Однако в отношении более легких форм, в том числе назначения терапии после первого артрита, достичь согласия не удалось. Мнения экспертов колебались значительно. В любом случае решение должно приниматься индивидуально, учитывая все факторы, изложенные в первой рекомендации. Необходимо учитывать баланс между риском и преимуществом длительной терапии с учетом желания больного.

8. Терапевтической целью антигиперурикемической терапии является растворение имеющихся кристаллов моноурата натрия и профилактика нового кристаллообразования. Это может быть достигнуто поддержанием уровня мочевой кислоты ниже точки насыщения (≤ 360 мкмоль/л, или 6 мг/дл).

9. Адекватная длительная антигиперурикемическая терапия на основе аллопуринола должна начинаться с низких доз (100 мг) и повышаться на 100 мг каждые 2-4 недели при необходимости. Дозы должны особенно тщательно подбираться для больных с хронической почечной недостаточностью. При токсичности аллопуринола необходимо подбирать альтернативную терапию. Десенсибилизация может проводиться только в случае легких аллергических реакций (сыпь).

Аллопуринол в настоящее время является практически единственным препаратом во многих странах, который снижает, что доказано, мочевую кислоту в дозозависимой манере и соответствует целям антигиперурикемической терапии, указанным в предыдущей рекомендации.

Механизм действия аллопуринола заключается в его ингибирующем влиянии на ксантиноксидазу — фермент, который участвует в превращении гипоксантина в ксантин и ксантина — в мочевую кислоту. В связи с этим понижается содержание уратов в сыворотке крови и предотвращается отложение кристаллов МУН в тканях и почках. На фоне действия препарата уменьшается выделение с мочой мочевой кислоты и повышается выделение более легко растворимых гипоксантина и ксантина.

Препарат является относительно безопасным, однако в случае появления аллергических реакций назначение его затруднено. Из практики многих экспертов следует, что попытки провести десенсибилизацию в большинстве случаев неэффективны, а иногда и опасны, так как аллергия на аллопуринол генетически детерминирована.

10. Урикозурические агенты (пробенецид, сульфинпиразон) могут применяться как альтернатива аллопуринолу пациентами с нормальной функцией почек, но относительно противопоказаны больным с уrolитиазом. Бензбромарон может применяться некоторыми больными с мягкой и умеренной почечной недостаточностью, но в связи с гепатотоксичностью требуется контроль.

Бензбромарон (синонимы: Дезурик, Нормурат, Хипурик) обладает выраженным урикозурическим действием в результате торможения всасывания мочевой кислоты в проксимальных канальцах почек и усиления ее выведения с мочой. Препарат способен ингибировать активность ферментов, участвующих в синтезе пуринов.

Бензбромарон превосходит аллопуринол по способности снижать уровень МК, однако применение его приостановлено во многих европейских странах из-за гепатотоксичности. К тому же его не рекомендуется назначать больным с уrolитиазом.

11. Профилактика суставных атак в течение первого месяца антигиперурикемической терапии может достигаться колхицином (0,5-1,0 грамм в день) и/или НПВП (с гастропротекцией при показаниях).

Хорошо известен факт, когда при резком колебании уровня мочевой кислоты, особенно в первый месяц подбора терапии, может возникнуть острая атака артрита. И хотя теоретически медленное титрование дозы аллопуринола может в ряде случаев предупредить такие обострения, тем не менее при хронической тофусной подагре это не всегда можно предупредить. Исследования подтвердили эффективность предложенной методики. К сожалению, возрастает и риск побочных эффектов обоих препаратов, в связи с чем необходимо каждый раз оценивать возможный риск длительного приема профилактической противовоспалительной терапии.

12. Если подагра ассоциируется с диуретиками, необходимо прекратить их прием, если это позволяет клиническая ситуация (при отсутствии жизненных показаний, например сердечной недостаточности и т.д.). Лозартан и фенофибрат имеют умеренный урикозурический эффект, что позволяет их применять больным подагрой при наличии гипертензии или дислипидемии.

Диуретики, широко назначаемые для лечения артериальной гипертензии, являются фактором риска гиперурикемии и подагры. В связи с этим представляется рациональным произвести коррекцию антигипертензивной терапии для таких больных. Наиболее сложная клиническая ситуация отмечается лишь у больных с сердечной недостаточностью, что требует индивидуального подбора дозы. Проведенные исследования показали, что лозартан и фенофибрат обладают антигиперурикемическим действием безотносительно к их способности снижать уровень артериального давления и сывороточных липидов, что делает их применение привлекательным больными подагрой.

Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что данные рекомендации носят общий характер и, как указано в тексте рекомендаций, подбор терапии для больных подагрой остается крайне индивидуальным для каждого больного.

Применение растительных препаратов при подагре

С давних времен вызывают всеобщий интерес разнообразные положительные эффекты компонентов растений, в том числе способность некоторых из них снижать уровень МК. Получены данные об уратснижающем действии ячменя, яблочного пектина, щавеля, красного клевера, листьев крапивы; имеются сообщения, свидетельствующие об эффективности различных китайских трав. Известны многочисленные благоприятные свойства компонентов зеленого чая, в том числе антиоксидантная и противовоспалительная активность. Показано, что употребление 250 и более граммов вишни в день вызывает значительное снижение МК. В ряде исследований выявлена способность лекарственных растений подавлять активность ксантиноксидазы, фермента, участвующего в образовании мочевой кислоты.

В последнем руководстве Британского общества ревматологов по лечению подагры особое внимание уделяется применению препаратов растительного происхождения. При этом подчеркивается, что их использование рекомендовано только при назначении и под контролем лечащего врача.



Особого внимания заслуживает растительный комплекс «Урисан», недавно нашедший свое место в комплексном лечении больных подагрой в нашей стране.

Состав препарата:

экстракты корневищ имбиря лекарственного (*Zingiber officinale* Rose), корневищ альпинии лекарственной (*Alpinia officinarum*), листьев ортосифона тычинкового (*Orthosiphon stamineus*), корневищ имбиря ароматного (*Zingiber aromaticum*), травы хвоща полевого (*Equisetum arvense*), корневищ куркумы длинной (*Curcuma longa*).

Действие компонентов:

- способствуют ощелачиванию мочи;
- увеличивают почечную фильтрацию, диурез и выведение мочевой кислоты почками;
- обладают выраженным спазмолитическим эффектом.

По результатам исследований:



ИМБИРЬ оказывает противовоспалительное действие путем ингибирования фактора некроза опухоли- α и циклооксигеназы-2 *in vitro* на культуре человеческих синовиоцитов. Подавляет симптомы воспаления у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом.



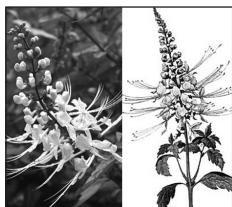
КУРКУМА ДЛИННАЯ обладает противовоспалительным, антиоксидантным, плейотропным, желчегонным, мочегонным, спазмолитическим эффектами, нормализует процессы пищеварения, стимулирует желчеобразование.



АЛЬПИНИЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ оказывает противовоспалительное, спазмолитическое, общетонизирующее действия, улучшает пищеварение.



ХВОЩ ПОЛЕВОЙ обладает мочегонным и противовоспалительным действиями.



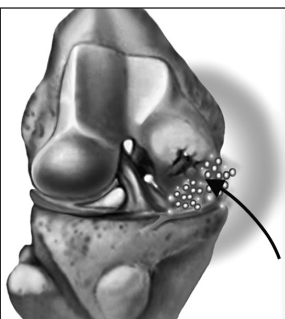
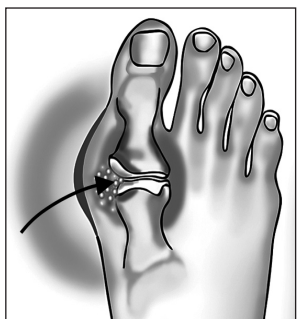
Для **ОРТОСИФОНА ТЫЧИНКОВОГО** характерны антиоксидантные, гиполипидемические и гипогликемические свойства, а также мочегонный эффект, связанный с повышением клубочковой фильтрации. При приеме ортосифона происходит ощелачивание мочи. Кроме того, он оказывает антиспастическое действие на органы с гладкой мускулатурой.

Изучение эффектов «Урисана» при подагре

В ГУ Институт ревматологии РАМН проведено исследование по изучению эффективности и переносимости терапии «Урисаном» больных подагрой.

Характеристика больных

В исследовании участвовали 30 больных с достоверным диагнозом подагры. У 80% пациентов диагноз подтвержден обнаружением кри-



таллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или содержимом тофусов. Больные находились в межприступном периоде заболевания и ранее не проходили антигиперурике-

мическую терапию. Возраст больных составил от 35 до 62 лет, в среднем $43,7 \pm 9,6$ года, продолжительность болезни (медиана и интерквартильный размах) – 5,3 (3,2; 9,2) года. 39% пациентов имели внутритроканальные и подкожные тофусы.

Способ назначения

Пациентам назначался «Урисан» по 2 капсулы два раза в день в течение месяца.

Контроль эффективности и безопасности

До и после лечения выполнялись биохимическое исследование крови (мочевая кислота, креатинин, мочеви́на, АСТ, АЛТ, гамма-ГТП) и анализ суточной урикозурии. Врачом исходно и через месяц лечения оценивалось состояние больного (наличие артритов) и регистрировались побочные явления.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 6.0 (Statsoft, США). Выполнялся расчет описательных статистик; для оценки динамики показателей на фоне лечения применялся парный непараметрический метод анализа по Вилкоксо́ну. Результаты представлены в виде средней (M) и стандартного отклонения (SD). За статистически значимые принимались отличия на уровне $p < 0,05$.

Результаты

За время исследования побочных эффектов зарегистрировано не было, отмечалась хорошая переносимость препарата. У пациентов не наблюдалось развития артрита. Средний уровень мочевой кислоты сыворотки крови до начала терапии составил $560,5 \pm 112,2$, к концу исследования – $478,9 \pm 105,3$ мкмоль/л ($p < 0,001$). В целом по группе произошло снижение мочевой кислоты сыворотки на 15% (рис. 1).

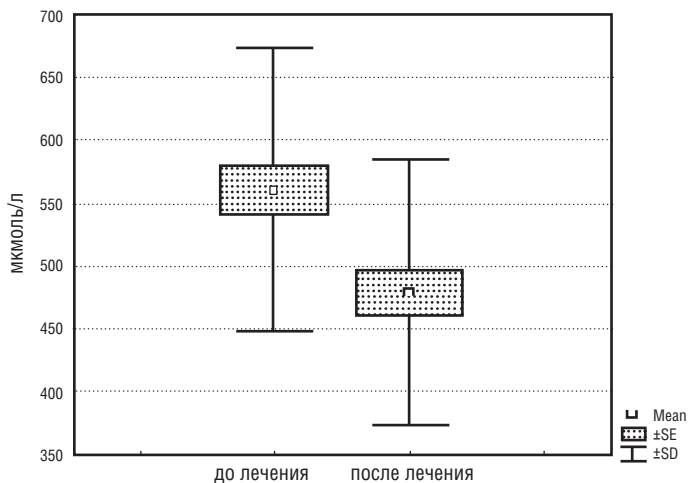


Рис. 1. Динамика уровня мочевой кислоты в сыворотке крови ($p < 0,001$).

Средняя концентрация мочевой кислоты в моче за время исследования с 3,4 возросла до 5,2 ммоль/сут. ($p < 0,001$). Динамика уровня урикозурии представлена на рис. 2.

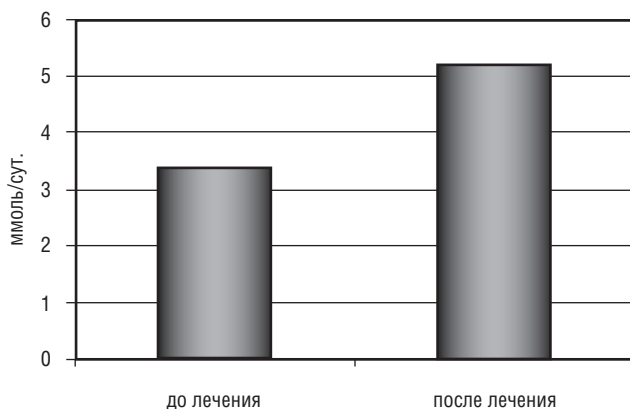


Рис. 2. Динамика уровня урикозурии ($p < 0,001$).

За время исследования было замечено, что у пациентов на фоне приема «Урисана» в отличие от аллопуринола не возникало обострение артрита. Возможно, это связано с описанным выше противовоспалительным эффектом растительного комплекса. Именно благодаря наличию противовоспа-

лительной активности некоторые компоненты, входящие в состав «Урисана», а именно имбирь, применялись в лечении больных ОА и РА. Сочетание уратснижающего и противовоспалительного эффектов «Урисана» представляется крайне важным, поскольку, вероятно, может позволить прервать так называемый порочный круг, с которым приходится сталкиваться при лечении хронического подагрического артрита, то есть избежать обострения, свойственного началу терапии аллопуринолом. Кроме того, благодаря антигиперурикемическому действию «Урисана» начинается процесс снижения мочевой кислоты в сыворотке крови, столь необходимый для прерывания хронического артрита.

Особенно большое значение указанные свойства приобретают в тех клинических ситуациях, когда приходится применять глюкокортикоиды (ГК) из-за неэффективности НПВП или из-за наличия противопоказаний к их назначению. По результатам проведенного нами рандомизированного слепого контролируемого исследования по применению коротких курсов ГК при хроническом подагрическом артрите купирование артрита было достигнуто у половины больных, у остальных пациентов развился синдром рикошета (повторное обострение воспалительных явлений в суставах), который заставлял проводить повторное введение ГК. В этих условиях начать терапию аллопуринолом крайне сложно.

В своей дальнейшей практической деятельности мы стали использовать следующий подход: сразу после введения ГК на несколько недель назначали «Урисан», оказывающий противовоспалительный и уратснижающий эффекты, а затем, на фоне приема «Урисана», начинали титрование дозы аллопуринола (с 50 мг через день в течение 10 дней, далее повышая дозу на 50 мг каждую неделю) до достижения целевого уровня мочевой кислоты менее 360 мкмоль/л.

Использование данной схемы, по нашему мнению, позволяет избежать обострения артрита и быстрее достигнуть нормоурикемии, а значит, и прервать порочный круг в лечении хронического подагрического артрита.

Таким образом, растительный комплекс «Урисан», обладающий антигиперурикемическим и противовоспалительным действиями, с успехом может быть использован в комплексной терапии больных подагрой.

Выводы

– Урикозурическое действие «Урисана» может помочь уменьшить дозу аллопуринола. Аллопуринол, ингибирующий продукцию мочевой кислоты, хорошо сочетается с урикозурическими препаратами, увеличивающими ее экскрецию. При этом повышается эффективность препаратов.

– «Урисан» не окисляет мочу, поэтому может широко применяться при уролитиазе.

– Прием «Урисана» также может быть рекомендован во время стихающего подагрического воспаления в качестве «моста» к назначению аллопуринола.

– «Урисан» может успешно применяться при сезонном повышении концентрации мочевой кислоты, гиперурикемии, наблюдаемой после тяжелой физической и спортивной нагрузки, избыточного употребления мяса и алкоголя.

– «Урисан» может быть рекомендован к применению молодым пациентам с невысоким уровнем мочевой кислоты в крови.



Значение диеты при подагре



Среди многочисленных факторов риска развития подагры одними из ключевых считаются известные с древних времен пищевой фактор и употребление алкоголя.

Недавно опубликованы результаты нескольких крупных исследований, проясняющих влияние различных факторов на риск развития подагры. Полученные данные свидетельствуют о том, что распространение подагры тесно связано с образом жизни населения, в частности с особенностями питания и уровнем физической активности.

Воздействие на факторы, связанные с образом жизни, — одно из основных направлений терапии подагры.

Известно, что подагра часто сочетается с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией, высоким риском развития инфарктов и инсультов. Поэтому существующие в настоящее время рекомендации по диете направлены не только на лечение подагры, но и на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний. Большое значение придается снижению веса, рекомендуется умеренное ограничение углеводов, относительное увеличение содержания белка и ненасыщенных жиров. К примеру, установлено, что диета, содержащая до 1600 калорий в день с относительно высоким содержанием белка, снижает мочевую кислоту и уменьшает частоту подагрических атак. Показано, что диета с высоким содержанием мононенасыщенных жиров и низким содержанием углеводов улучшает чувствительность тканей к инсулину, снижает риск развития сахарного диабета 2-го типа.

Пурины. Согласно последним рекомендациям по лечению подагры, больным необходимо избегать употребления продуктов с высоким содержанием пуринов, к которым относятся морепродукты и субпродукты (потроха). Мясо относится к продуктам с относительно высоким содержанием пуринов. Но необходимо помнить, что количество пуринов в мясе зависит от его приготовления. Так, больным подагрой не рекомендуется употреблять наваристые супы, а также студни, холодец, колбасные изделия, прочее. Однако мясо, вываренное в нескольких водах, не возбраняется. Грибы и продукты растительного происхождения, такие как спаржа, цветная капуста, шпинат, чечевица и соя, также богаты пуринами, но, как показали последние исследования, употребление растительных пуринов не вызывает повышения уровня мочевой кисло-

ты в крови и не приводит к развитию подагры. Вероятно, это связано с разной биодоступностью и энергетической ценностью растительных и животных пуринов, а также временем их нахождения в кишечнике.

Продукция эндогенных пуринов повышается при употреблении большего количества белка, поэтому диета больного подагрой должна ограничивать белки животного происхождения. С другой стороны, количество белка должно быть не менее 1,5 г на 1 кг веса для профилактики и уменьшения явлений жировой болезни печени. Необходимо напомнить, что липиды выводятся из печени, лишь связываясь с белком в виде аполипопротеидов.

В недавних крупных исследованиях показано, что употребление молочных продуктов с низкой жирностью приводит к снижению уровня мочевой кислоты и уменьшению заболеваемости подагрой. Вероятно, это связано с тем, что содержащиеся в молочных продуктах белки – казеин и лактальбумин – повышают экскрецию мочевой кислоты с мочой.

Алкоголь. Одним из основных факторов риска развития подагры является алкоголь. Необходимо исключить употребление пива, портвейна, крепких спиртных напитков (виски, водка, коньяк и прочее).

Как показали результаты недавних исследований, прием бокала (250 мл) вина в день не приводит к повышению мочевой кислоты в крови. Однако в винограде, составляющем натуральное сухое вино, много фруктозы, которая способствует гиперурикемии, поэтому употребление большего количества вина в день чревато подъемом мочевой кислоты и обострением заболевания. Не менее трех дней в неделю должны быть безалкогольными.

Алкоголь может повышать МК как путем повышения продукции уратов, так и снижения почечного клиренса. В частности, острый алкогольный эксцесс вызывает снижение экскреции уратов. Хроническое потребление алкоголя стимулирует продукцию пуринов. Имеет значение и характер алкоголя. Так, пуриновые составляющие пива вызывают гиперпродукцию уратов. В компоненты виски, портвейна и других крепких алкогольных напитков входит свинец, снижающий экскрецию мочевой кислоты. Алкоголь может влиять на метаболизм лекарств. Употребление алкоголя снижает эффект аллопуринола путем подавления образования его активного метаболита – оксипуринола, с чем связан низкий эффект аллопуринола у продолжающих употреблять алкоголь больных подагрой.

Питьевой режим. Для профилактики камнеобразования пациенты с подагрой должны получать достаточное количество жидкости, чтобы выделялось не менее двух литров мочи в сутки. Разрешается употребление воды, в том числе минеральной, снятого молока, цитрусовых соков и ягодных морсов, чая и кофе. Зеленый чай обладает мощным урикозурическим действием. Также показано, что прием пяти и более чашек кофе в день оказывает

умеренный, но значимый урикозурический эффект. Длительное употребление кофе ассоциировано со снижением риска развития подагры.

Углеводы. В настоящее время известно об отрицательном влиянии фруктозы, содержащейся в напитках и пищевых продуктах, которая, в отличие от других сахаров, повышает уровень МК. Так, было показано, что у людей, съевших одновременно 5 яблок, мочевая кислота повышалась на 35%. Это опосредуется именно за счет фруктозы. Недавние исследования продемонстрировали прямую взаимосвязь между приемом фруктозы и развитием подагры у мужчин. Напротив, прием витамина С приводит к снижению МК в крови за счет усиления выведения МК с мочой. Подробные рекомендации по продуктам приведены в таблице 2.

Таблица 2. Диета для больных подагрой

Разрешается употреблять	Необходимо исключить
<p>Нежирное мясо: индейка, курица, телятина, дичь, кролик, молодая баранина. Следует отдавать предпочтение длительно проваренному мясу, т.к. пурины при этом вывариваются. Все виды рыбы, в том числе жирная рыба (треска, пикша, камбала, сельдь, макрель, сардина, тунец, лосось), желатильно отварная, но необходимо снять кожу.</p> <p>Грибы.</p> <p>Продукты растительного происхождения, в том числе спаржа, цветная капуста, шпинат, чечевица и соя.</p> <p>Снятое (обезжиренное) или 0,5% жирности молоко, сыры с низким (до 20%) содержанием жира, обезжиренный творог. Йогуртовые заправки для салатов.</p> <p>Растительное (оливковое, подсолнечное) масло.</p> <p>Хлеб из муки грубого помола, завтрак из зерновых хлопьев, каши, макаронные изделия из твердых сортов пшеницы, рис.</p> <p>Напитки</p> <p>Щелочные минеральные воды, кисели, клюквенный, брусничный, вишневый морсы, отвар шиповника, фруктовые (цитрусовые) соки, чай (особенно зеленый) и кофе (молотый), один бокал (250 мл) сухого вина в день.</p>	<p>Морепродукты. Копченая рыба, балык, икра рыб.</p> <p>Печень, почки, мозги и другие субпродукты, супы на первых бульонах.</p> <p>Ветчины, сосиски, колбасы, мясные консервы, холодец.</p> <p>Соленые соусы, сметанные соусы, майонез, плавленые сыры, жирные кисломолочные продукты.</p> <p>Сдобные булки, пирожки, хлеб высшего сорта, масляные кремы, пирожные, торты.</p> <p>Пиво, крепкие спиртные напитки, кока-кола и другие шипучие сладкие напитки.</p>

В целом, как показали исследования, снижение веса, вызванное уменьшением приема углеводов и увеличением белка и ненасыщенных жиров, приводит к снижению уровня МК и частоты острых атак.