Karina Zilber MD

Rheumatology Service

Department of Internal Medicine D

Hillel Yaffe Medical Center

Hadera

‚Закрутите тиски как можно туже — получится ревматизм

а теперь сделайте еще один оборот — получится подагра

Термин, используемый в английском языке для обозначения подагры
— goat —

«произошел от латинского слова *gutta,* что значит *"капля*
В XIII в. считали, что уязвимые суставы повреждаются *каплями* дьявольской жидкости

Подагра — это заболевание, обусловленное гиперурикемией

повышением содержания мочевой кислоты во) ,(внеклеточных жидкостях организма

приводящей к отложению скоплений кристаллов .мочекислого натрия (уратов) в тканях

Подагра характеризуется одним или несколькими следующими

:клиническими проявлениями

- **Подагрический артрит**
- **Тофусы (отложения кристаллов урата натрия в суставах, костной, хрящевой и мягких тканях)**
- **Подагрическая нефропатия**
- **нефролитиаз с образованием уратных камней**

- **2. Гиперурикемией называется повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови.**

Каковы верхние пределы нормы содержания мочевой кислоты у мужчин и женщин?

- **Содержание мочевой кислоты в сыворотке крови зависит от возраста и пола человека. Ее концентрация повышается у мужчин в половозрелом возрасте, а у женщин — в период менопаузы. Поэтому подагра редко встречается у мужчин младше 30 лет и у женщин до наступления менопаузы.**
- **Наиболее часто подагра развивается у 40-50-летних мужчин и у женщин старше 60 лет.**

Гиперурикемией называется содержание мочевой кислоты в сыворотке крови более 7,0 мг/дл для мужчин и более 6,0 мг/дл для женщин

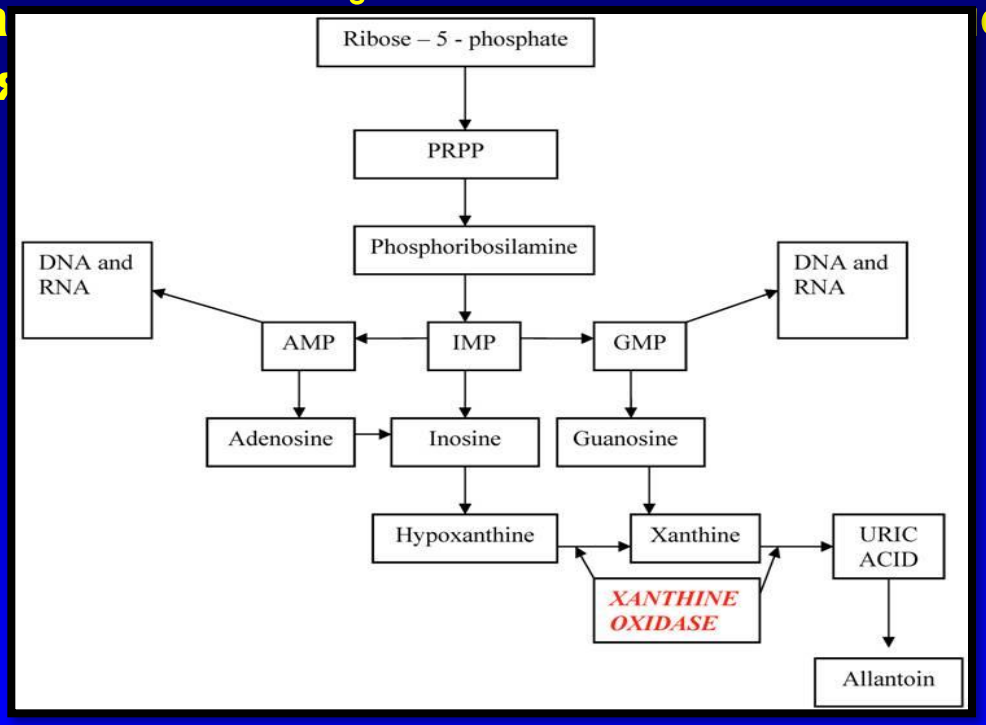
3. Как часто встречается подагра?

Каково соотношение мужчин и женщин среди заболевших подагрой?

- **В целом заболеваемость подагрой увеличивается с возрастом и повышением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови.**
- **Она составляет 5-28 случаев на 1000 мужчин и 1-6 случаев на 1000 женщин. Подагра — самая частая причина развития воспалительного артрита у мужчин старше 40 лет.**
- **Соотношение мужчин и женщин — 2-7 к 1.**

4. Известно, что мочевая кислота является продуктом обмена нуклеотидов. Назовите их:

- **Мочевая кислота — конечный продукт метаболизма пуринов.**
- **В организме человека нет фермента уриказы, под воздействием которого мочевая кислота превращается в хорошо растворимое соединение аллантоин. Отсутствие этого фермента — фактор, предра ов мочевой кислоты в тканя**



5. Какие патогенетические механизмы лежат в основе гиперурикемии?

- **Повышение образования мочевой кислоты** (увеличение образования эндогенных пуринов или избыточное поступление экзогенных пуриновых оснований с пищей). **В таких случаях говорят о гиперпродукции**.

- **Недостаточное выделение мочевой кислоты** (нарушение выведения уратов почками). **Речь идет о гипоэкскреции.**

- **Сочетание обоих механизмов** (смешанный тип гиперурикемии).
- У большинства пациентов, страдающих первичной подагрой **(90 %)**, имеется **ги-поэкскреция мочевой кислоты**.

6. Как определить, какая поломка — гиперпродукция или гипоэкскреция — лежит в основе развития подагры у данного больного?

- Необходимо определить концентрацию мочевой кислоты и креатинина в суточной порции мочи (собрать всю мочу за 24 ч).
- При обычной диете, содержащей пуриновые основания, выделение более 800 мг уратов в сутки свидетельствует о повышенном образовании мочевой кислоты.
- Если же содержание уратов в моче, собранной за сутки, составляет менее 80 ого нарушено ее выведение почками

7. **Назовите два врожденных дефекта ферментов, участвующих в метаболизме уратов, которые приводят к гиперурикемии**

- **Повышение активности фосфорибозилпирофосфатсинтетазы (ФРПФ).**

- **Частичный дефицит гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (ГГФРТ) (синдром Келли-Сигмиллера [Kelley-Seegmiller]).**

- **Эти дефекты ферментных систем, приводящие к повышению образования мочевой кислоты, наследуются как сцепленные с Х-хромосомой рецессивные признаки. У таких больных подагра нередко возникает в более раннем возрасте (до 30 лет), а также наблюдается высокая частота развития уратного**

7. Полное отсутствие ГГФРТ приводит к возникновению **синдрома Леша-Найхана,** характеризующегося задержкой психического развития, стремлением к членовредительству, хореоатетозом и сниженным порогом судорожной активности.

К этой же категории можно отнести **недостаточность глюкозо-6-фосфатазы** (болезнь Гирке, или болезнь накопления гликогена I типа), при которой происходит увеличение образования уратов в результате повышенного расщепления АТФ в процессе распада гликогена, обусловленного гипогликемией. Для данного заболевания характерен молочно-кислый ацидоз, который приводит к повышению порога секреции уратов в канальцах почек вследствие увеличения концентрации конкурирующих анионов.

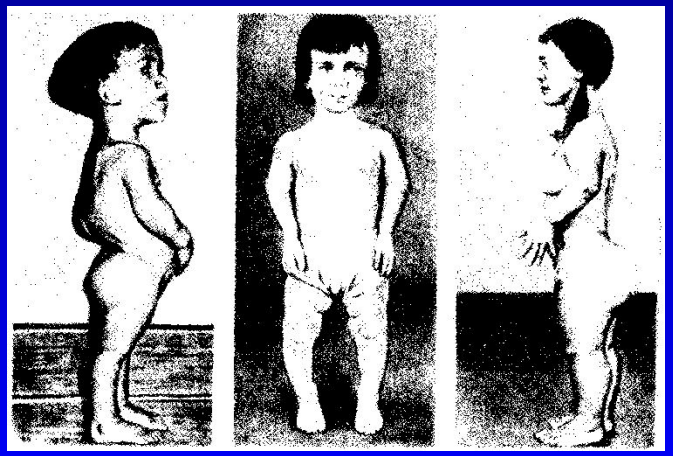


Рисунок 2. Симптомы болезни Гирке (по F. Netter, 2001)

8. В каких случаях развивается вторичная, или приобретенная, гиперурикемия?

- Повышенное образование уратов происходит при избыточном потреблении продуктов, богатых пуриновыми основаниями;
- повышенном распаде АТФ при злоупотреблении алкоголем;
- использовании продуктов, содержащих фруктозу, при врожденной непереносимости последней;
- повышенном обмене нуклеотидов при миелопролиферативных и лимфопролиферативных заболеваниях.
- Недостаточное выведение уратов выявляется при болезнях почек, нефропатии вследствие отравления свинцом ("свинцовая" подагра), торможении канальцевой секреции уратов (кето- и лактатацидоз).
- Уменьшение выведения уратов наблюдается также при некоторых других заболеваниях, в частности гиперпаратиреоидизме, гипотиреоидизме и респираторном ацидозе.

9. Перечислите лекарственные препараты, способствующие развитию гиперури-кемии, уменьшая выведение мочевой кислоты почками.

- Для того чтобы запомнить названия препаратов мнемоник CAN'T LEAP ("не могу преодолеть"):
- C — Циклоспорин
- A — Алкоголь
- N— Никотиновая кислота
- T — Тиазиды
- L — Лазикс (фуросемид) и другие петлевые диуретики;
- E — Этамбутол
- A — Аспирин (малые дозы)
- P — Пиразинамид
- Гиперурикемия по неясным причинам может возникать на фоне приема леводопы, теофиллина и диданозина

10. Почему чрезмерное употребление алкоголя часто приводит к возникновению гиперурикемии и подагры?

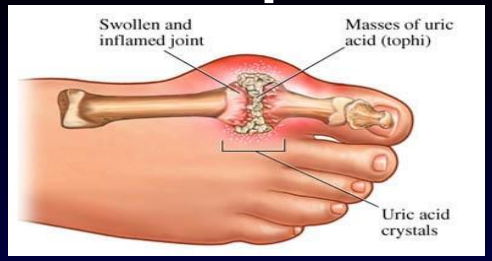
- Избыточное употребление алкоголя приводит к повышению содержания молочной кислоты, которая уменьшает выведение уратов почками.
- Кроме того, алкоголь способствует образованию уратов, увеличивая интенсивность распада АТФ.
- И, наконец, в пиве содержится довольно большое количество гуанозина — пури-нового основания

Подагрический артрит

2. Течении типичной острой подагрической атаки.

- При первичных (ранних) приступах острого подагрического артрита, как правило, наблюдается моноартрит (85 %).
- Большинство подагрических атак начинаются внезапно, ночью или рано утром, с быстрым нарастанием отечности, гиперемии, болезненности и повышением температуры в области сустава. Не исключен субфебрилитет. Иногда на фоне эритемы и отечности тканей вокруг сустава развивается целлюлит, который называется подагрическим. Реже возникают острый приступ подагры внесуставной локализации, например, бурситы (сумки локтевого отростка, препателлярной сумки), воспаление ахиллова сухожилия.
- В раннем периоде болезни продолжительность атаки составляет 3-10 дней.
- В области пораженного сустава при разрешении воспаления может наблюдаться шелушение. Последующие приступы подагры постепенно учащаются, увеличивается и они приобретают характер полиартрита.

13. Какие суставы наиболее часто поражаются при подагре?



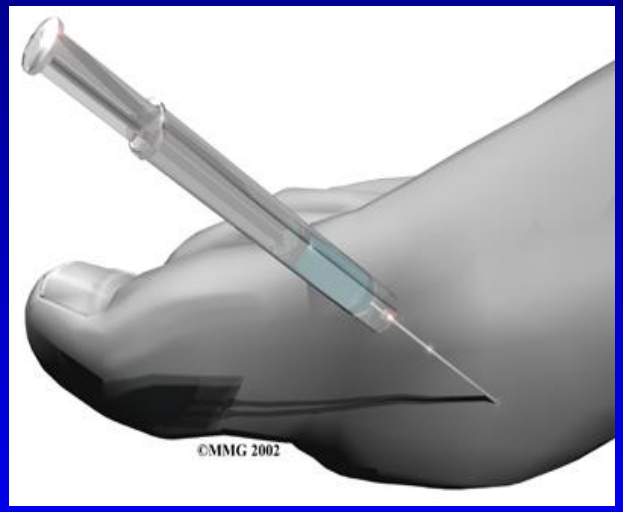
- Для подагры более характерно поражение суставов нижних конечностей; суставы верхних конечностей вовлекаются реже.
- В 50 % случаев при первом подагрическом приступе страдает **первый плюснефаланговый сустав,** а в целом поражение данного сустава наблюдается более чем у 90 % больных. Острый артрит плюснефалангового сустава первого пальца — классическое проявление **подагры.**
- Если перечислять суставы в порядке убывания по частоте поражения их при подагре, то за первыми плюс-нефаланговыми суставами следует назвать суставы плюсны, голеностопные, пяточной кости, коленные, лучезапястные, пальцев кисти и локтевые.
- Приступы подагрического артрита аксиальных суставов (позвоночника) развиваются крайне редко.
- Растворимость кристаллов урата натрия при снижении температуры уменьшается, поэтому атаки подагры и образование тофусов возникают в участках тела с более низкой температурой (периферические отделы)

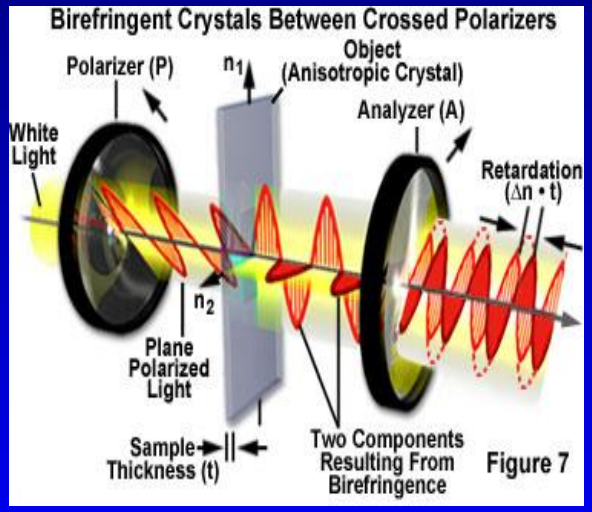
14. Какие факторы могут спровоцировать развитие острого приступа подагры?

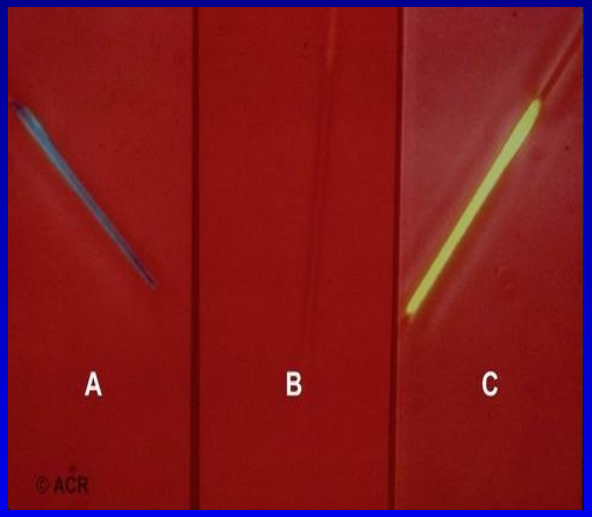
- Прием алкоголя “ Употребление пищи, богатой пуриновыми основаниями “
- Физическая нагрузка, Травма
- Хирургическое вмешательство (обычно приступ развивается на 3-5-й день послеоперационного периода) , Кровотечения
- Различные острые процессы в организме, включая инфекционные заболеваний
- Прием некоторых лекарственных средств
- Лучевая терапия

15. Как поставить диагноз подагры?

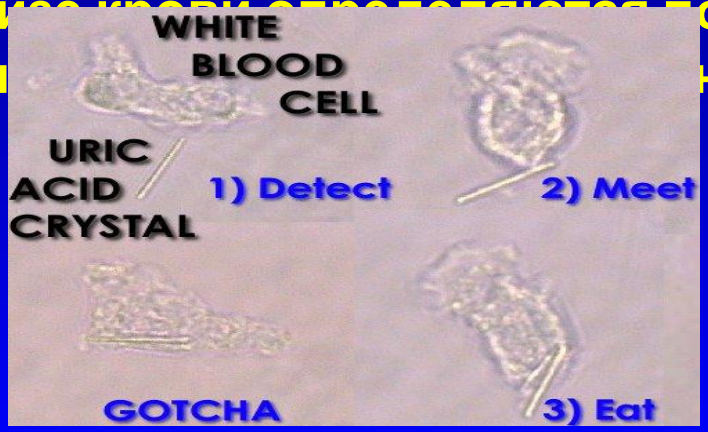
- **Необходимо исследовать свежую синовиальную жидкость на наличие кристаллов урата натрия.**
- **Кристаллы игольчатой формы располагаются вне- или внутриклеточ-но и обладают отрицательным двойным лучепреломлением (окрашиваются в желтый цвет при расположении параллельно оси красного луча) в поляризационном микроскопе**
-







- кристаллы мочевой кислоты наблюдается в синовиальной жидкости, взятой из пораженных суставов в межприступном периоде
- При исследовании синовиальной жидкости обнаруживаются признаки воспалительной реакции (цитоз составляет 20 000-100 000 лейкоцитов/мм^3 с преобладанием нейтрофилов).
- Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови время от времени повышается практически у всех больных, страдающих подагрой, однако в период острого приступа она может быть в пределах нормы.
- В связи с тем, что при бактериальном артрите в синовиальной жидкости также могут обнаруживаться кристаллы уратов, при малейшем подозрении на септический артрит необходимо провести посев синовиальной жидкости на флору.
- При клиническом анали[illegible]овышение СОЭ, умеренный нейтрофил[illegible]ючен реактивный тромбоцитоз.
-



16. Перечислите характерные рентгенологические признаки подагры.

- На ранних стадиях заболевания в период острого приступа определяется **припухлость мягких тканей** в области пораженного сустава.
- При хроническом течении подагры наблюдаются **тофусы и эрозии костной ткани**
- Тофусы на рентгенограмме видны как очаги неравномерного уплотнения мягких тканей, в которых иногда откладывается кальций.
- Костные эрозии имеют "штампованную" форму (симптом "пробойника") со склеротической каемкой и нависающими краями, образующимися при разрушении коркового вещества кости (симптом "вздутия костного края"); иногда эти эрозии еще называют **"крысиные укусы".** Как правило, сужения суставного пространства не происходит вплоть до поздних стадий заболевания;
- Также не наблюдается развитие околосуставного остеопороза. Это характерные признаки большинства артритов.

18. **Через какой период от первого приступа наблюдается образование тофусов? Какова их типичная локализация?**

- У нелеченых больных тофусы образуются в среднем через 10 лет после первого приступа подагры.
- Они имеют различную локализацию, но чаще располагаются в синовиальной ткани, субхондральных отделах костей, в области суставов кистей и стоп, сумки локтевого отростка, на разгибательной поверхности предплечья, в области ахиллова сухожилия и, реже, в области ушных раковин.
- Иногда целостность тофуса нарушается, и его содержимое — белая крошковатая масса, содержащая большое количество кристаллов мочевой кислоты,— выходит наруж

© ACR

О каких заболеваниях, сопровождающихся гиперурикемией и развитием подагры, следует помнить, составляя план обследования больного, страдающего подагрой?

Чаще всего гиперурикемия и подагра развиваются на фоне двух патологических состояний

- ожирение
- злоупотребление алкоголем

Гиперурикемия у больного может быть также следствием таких заболеваний и состояний, как:

- прием лекарственных препаратов
- почечная недостаточность;
- гипотиреоз;
- миело- и лимфопролиферативные заболевания, гемолитические анемии, истинная полицитемия
- гиперпаратиреоз, диабетический кетоацидоз, несахарный диабет, синдром Барттера(Bartter)
- поликистоз почек, нефропатия вследствие отравления свинцом
- саркоидоз, псориаз
- артериальная гипертензия
- гиперлипидемии
- атеросклероз
- Все это диктует необходимость в дополнение к тщательно собранному анамнезу и детальному врачебному осмотру больного с подагрическим артритом провести лабораторные исследования, включающие клинический анализ крови, биохимический анализ крови (концентрации креатинина и мочевины, кальция, печеночных ферментов, мочевой кислоты), определение концентрации тиреотропного гормона, липидного спектра крови, общий анализ мочи и определение концентрации креатинина и мочевой кислоты в моче, собранной за сутки

20. Каковы особенности клинического течения подагры у женщин?

- У женщин подагра развивается в более старшем возрасте (обычно после наступления менопаузы).
- Чаще при подагрической атаке поражаются несколько суставов.
- У женщин, страдающих подагрой, как правило, наблюдаются остеоартрит, артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность умеренной степени, или же подагра развивается на фоне приема мочегонных препаратов.
- Характерно образование тофусов в поврежденных остеоартритом суставах, в том числе узелках Гебердена, а также в подушечках пальцев.

21. Расскажите о патофизиологических механизмах, лежащих в основе развития атаки острого подагрического артрита.

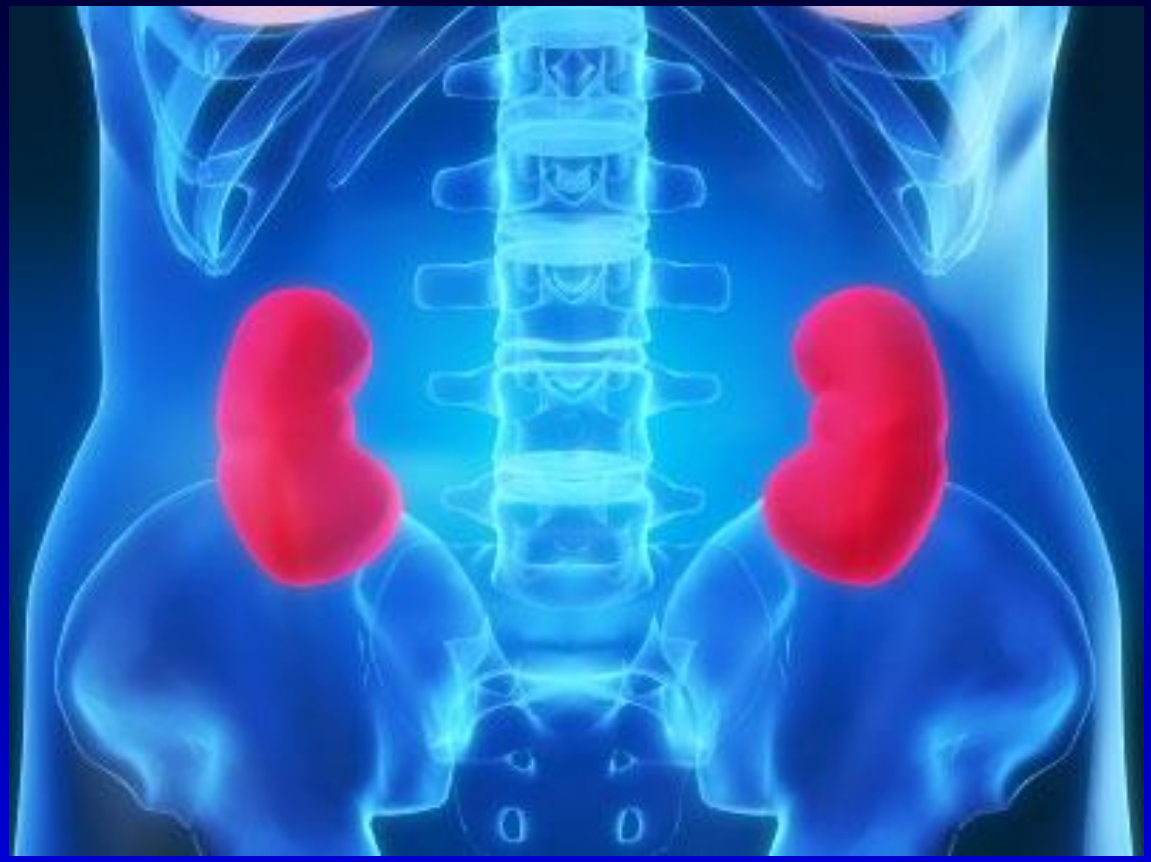
- **Приступ подагрического артрита развивается в результате образования в суставе преципитатов кристаллов урата натрия.**
- **Кристаллы "покрываются" белковой оболочкой, вследствие чего у них появляется способность инициировать воспалительные процессы.**
- **IgG, адсорбированный на кристаллах, реагирует с Fc-рецепторами клеток воспаления, активируя их, а аполипопротеин В, также входящий в белковую оболочку уратов, тормозит фагоцитоз и клеточный иммунный ответ.**
- **Таким образом, ураты стимулируют продукцию факторов хемотаксиса, цитокинов (интерлейкинов 1, 6, 8 и фактора некроза опухоли), простагландинов, лейкотриенов и кислородных радикалов нейтрофилами, моноцитами и синовиальными клетками.**
- **Кроме того, активируется система комплемента и выделение лизосомальных ферментов нейтрофилами.**

22. Почему первые приступы подагрического артрита, как правило, быстро купируются без лечения?

Это можно объяснить следующими причинами:

- **клеточный ответ регулируется различными белками, входящими в белковую оболочку кристаллов;**
- **фагоцитоз и разрушение кристаллов нейтрофилами уменьшает их количество.**
- **местное повышение температуры, сопровождающее процессы воспаления, увеличивает растворимость уратов;**
- **повышение продукции АКТГ подавляет процессы воспаления;**
- **на действие цитокинов (интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли), потенцирующих воспалительную реакцию, влияет как продукция веществ-ингибиторов цитокинов, так и цитокинов, регулирующих иммунные процессы.**

Подагрическая нефропатия



23. Перечислите типы заболеваний почек, развивающихся в результате гиперурикемии.

- **Уратная нефропатия.** Отложение кристаллов урата натрия в интерстициальной ткани почек проявляется умеренной и непостоянной альбуминурией и редко приводит к выраженному снижению функции почек. Иногда уратная нефропатия становится причиной развития сопутствующей артериальной гипертензии.
- **Мочекислая нефропатия.** Массивная преципитация кристаллов мочевой кислоты в собирательных трубочках почек и мочеточниках приводит к развитию острой почечной недостаточности. Это происходит при резком повышении концентрации мочевой кислоты, например при синдроме распада опухоли.
- **Мочекаменная болезнь с образованием уратных камней.** Частота образования камней коррелирует с выраженностью гиперурикемии и гиперурикозурии, а также с кислотностью мочи. Уратные камни рентгенонегативны. У больных, страдающих подагрой, нередко обнаруживаются камни, содержащие кальций, особенно при выраженной гиперурикозурии. Кристаллы мочевой кислоты служат основой для формирования кальциевых камней.
- **Другие.** Поликистозное поражение почек (у $^1/_3$ больных выявляется подагра), отравление свинцом и семейная уратная нефропатия.

24. Расскажите о методах лечения острого подагрического артрита:

Для лечения острого приступа подагры с хорошим эффектом применяются:

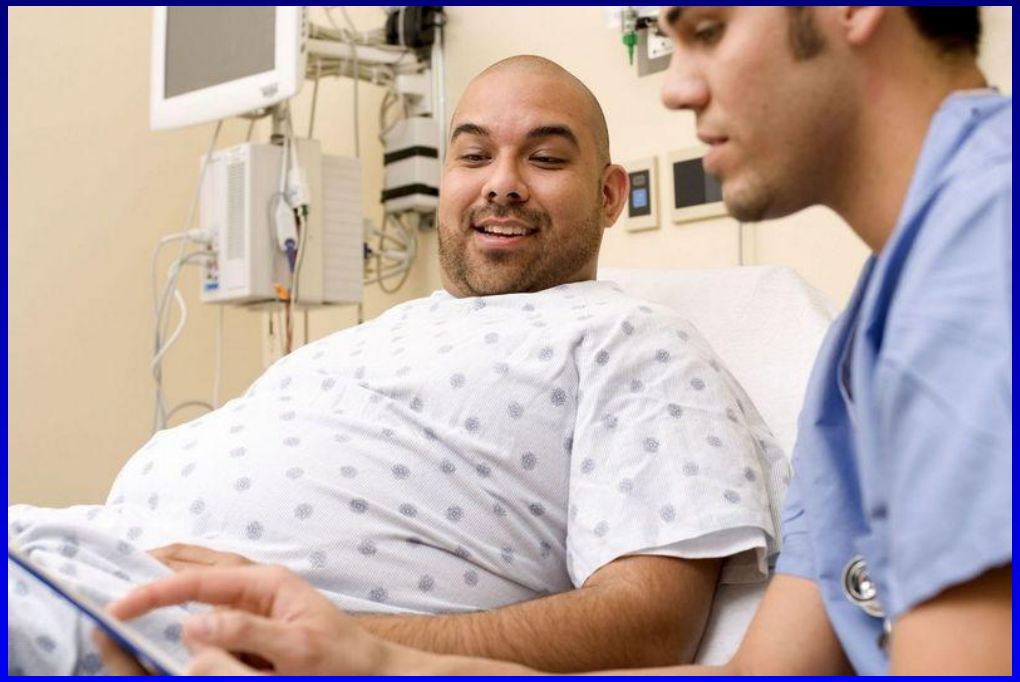
1. НПВС
2. Colchicine
3. При наличии противопоказаний или в случаях, когда приступ подагры устойчив к их действию, для подавления воспалительной реакции используются кортикостероиды.

Препараты, снижающие содержание мочевой кислоты в крови (аллопуринол, пробенецид), следует назначать только после полного разрешения острой подагрической атаки, однако если до развития приступа больной принимал эти препараты, режим приема не изменяют.

a new proven therapy for acute gout as well as short term prophylaxis are anti IL-1 drugs i.e. anakinra (Kineret), canakinumab (Ilaris), rilonacept.

25. В каких случаях необходимо лечить бессимптомную гиперурикемию?

- Лечение асимптомной гиперурикемии показано либо при резком повышении концентрации мочевой кислоты в крови, например при синдроме распада опухоли, либо при гиперурикемии высокой степени (концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови > 12 мг/дл или содержание мочевой кислоты в собранной за сутки моче > 1100 мг).
- 50 % больных, имеющих такой высокий уровень мочевой кислоты в крови, страдают уратным нефролитиазом.

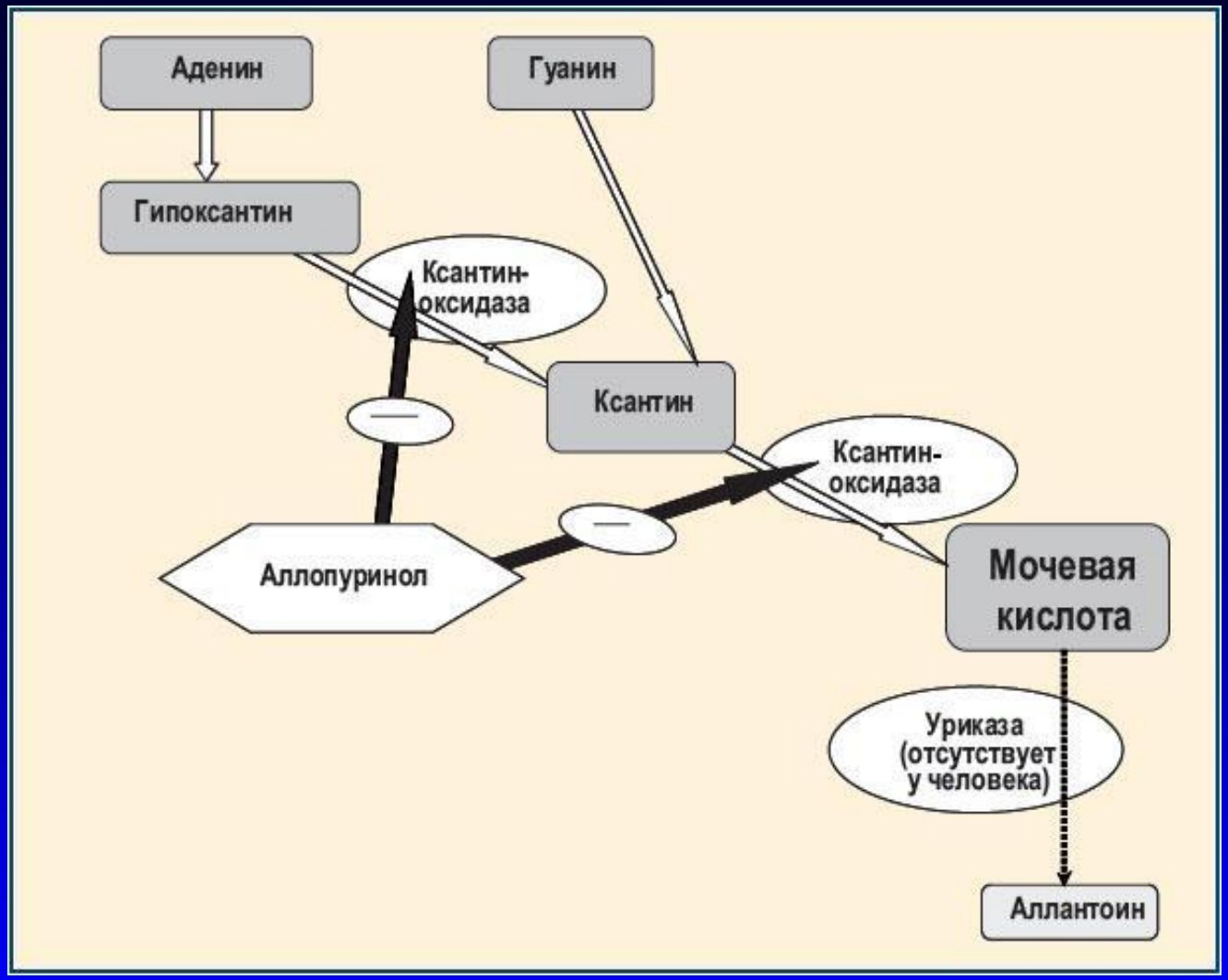


26. Перечислите показания к постоянному лечению манифестных форм подагры (симптоматической гиперурикемии).

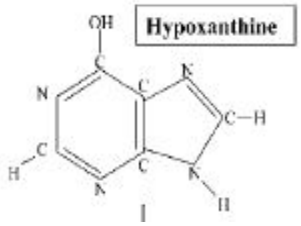
- Пожизненное назначение гиперурикемических препаратов (аллопуринол или про-бенецид) показано в следующих случаях:

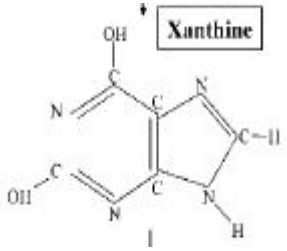
- более 2-3 острых подагрических атак за период 1-2 года;
- нефролитиаз (уратные или кальциевые камни);
- образование тофусов;
- хронический подагрический артрит с появлением костных эрозий;
- асимптомная гиперурикемия, при которой концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови составляет более 12 мг/дл или содержание мочевой кислоты в собранной за сутки моче — более 1100 мг (с целью снижения риска развития уратного нефролитиаза).

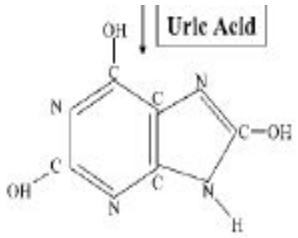
Xanthine Oxidase Inhibition: Allopurinol, febuxostat



Pathophysiology







hypoxanthine → (XO) → xanthine → (XO) → urate

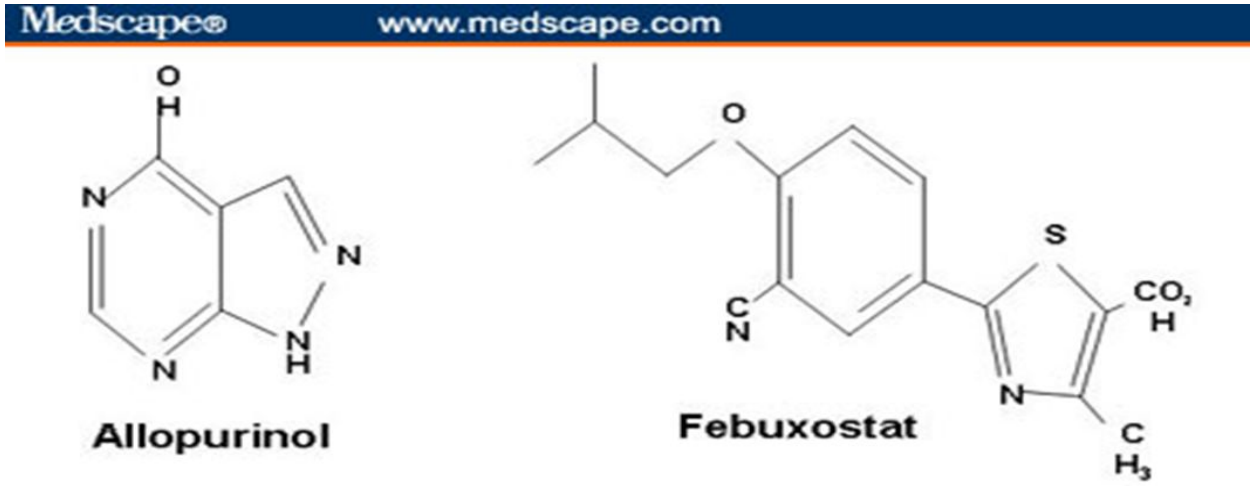
XO=xanthine oxidase

Allopurinol and febuxostat inhibit xanthine oxidase and block uric acid formation

.Markel A. *IMAJ*, 2005

Allopurinol vs. Febuxostat

Allopurinol	Febuxostat (Uloric)
FDA-approved 1966	FDA-approved 2009
Purine-selective XO Inhibitor	Non-Purine Selective XO Inhibitor
Prevents uric acid production	Prevents uric acid production
Renal Metabolism	Liver Metabolism



27. **На фоне начала лечения антигиперурикемическими препаратами может развиться острая подагрическая атака. Как уменьшить риск ее возникновения?**

- **Необходимо увеличивать дозу антигиперурикемического препарата постепенно, одновременно назначая либо малые дозы НПВС 2 раза в день, либо колхицин внутрь по 0,6 мг 2 раза в день (если у больного имеется почечная недостаточность, то дозы препаратов уменьшаются соответственно степени нарушения функции почек) с целью профилактики развития острых приступов подагры в течение первых 6-12 мес терапии.**

28. Как лечить тофусную подагру?

- Основная цель лечения тофусной подагры — значительное уменьшение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, что создает условия для резорбции уратов из тофусов.
- Положительный результат достигается при длительном лечении аллопу-ринолом; концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови необходимо поддерживать как минимум на 1,0 мг/дл ниже верхней границы нормы (6,8 мг/дл).
- Профилактический прием колхицина в таблетках или НПВС нередко уменьшает частоту развития подагрических атак у таких больных.