

УДК 616-002.78
ББК 54.15
М17

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Рецензент: **Игорь Михайлович Балкаров** – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии и профессиональных заболеваний Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М.Тареева

Авторы: сотрудники кафедры госпитальной терапии Казанского гос. мед. университета: **Аделя Наилевна Максудова**, канд. мед. наук, доцент кафедры; **Ильдар Газимджанович Салихов**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой, член-корр. АН Республики Татарстан; **Раис Ахатович Хабилов**, докт. мед. наук, проф.; **Тамила Ниловна Халфина**, ассистент кафедры.

Максудова А.Н.

М17 Подагра / А.Н.Максудова, И.Г.Салихов, Р.А.Хабилов, Т.Н.Халфина. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2017. – 112 с. : ил.
ISBN 978-5-00030-444-0

В руководстве отражены современные представления об этиологии, эпидемиологии, патогенезе подагры, детально рассмотрены методы диагностики заболевания, схемы лечения и способы профилактики подагры и ее осложнений. Материал проиллюстрирован конкретными клиническими примерами, в конце руководства даны контрольные вопросы и ситуационные задачи.

Руководство может быть полезно врачам-ревматологам, терапевтам, врачам общей практики, студентам медицинских вузов и факультетов, слушателям курсов повышения квалификации врачей.

УДК 616-002.78
ББК 54.15

ISBN 978-5-00030-444-0

© Максудова А.Н., Салихов И.Г.,
Хабилов Р.А., Халфина Т.Н., 2012
© Оформление, оригинал-макет.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Введение	6
Глава 1. Общие сведения (Р.А.Хабилов, Т.Н.Халфина, А.Н.Максудова) ...	7
1.1. Краткие исторические сведения	7
1.2. Распространенность подагры	9
Глава 2. Патогенез подагры (А.Н.Максудова, Т.Н.Халфина)	12
2.1. Обмен мочевой кислоты в норме	12
2.2. Формы и типы нарушения обмена мочевой кислоты	14
2.3. Факторы, способствующие развитию и обострению подагры	17
2.4. Патогенез подагрического поражения	19
Глава 3. Другие нарушения обмена мочевой кислоты (А.Н.Максудова)	21
3.1. Распространенность и классификация гиперурикемии	21
3.1.1. Бессимптомная гиперурикемия и гиперурикозурия	21
3.1.2. Вторичная гиперурикемия	26
3.2. Вторичная подагра (хроническая почечная недостаточность, свинцовая интоксикация и др.)	27
3.3. Синдром распада опухоли	29
3.4. Гипоурикемия	29
Глава 4. Клиническая картина подагры	31
4.1. Суставной синдром (Р.А.Хабилов)	31
4.2. Тофусы (Т.Н.Халфина, А.Н.Максудова)	34
4.3. Висцеральные проявления подагры (А.Н.Максудова, Т.Н.Халфина)	38
4.3.1. Уратная нефропатия	39
4.3.2. Метаболический синдром и заболевания сердечно-сосудистой системы при подагре	45
4.3.3. Поражение других органов и систем	48
4.3.4. Особенности течения заболевания у женщин	50
4.3.5. Подагра у пожилых	53
4.4. Классификация и диагностические критерии подагры (Р.А.Хабилов)	55
4.4.1. Классификация	55
4.4.2. Диагностические критерии	56

4.5. Лабораторно-инструментальные методы исследования (А.Н.Максудова, Т.Н.Халфина)	57
4.5.1. Рентгенологические признаки подагры	57
4.5.2. Исследование синовиальной жидкости	61
4.5.3. Дополнительные методы исследования	62
Глава 5. Дифференциальная диагностика подагры	66
5.1. Дифференциальная диагностика с артритом (Р.А.Хабиров, И.Г.Салихов)	67
5.2. Дифференциальная диагностика с обменными артропатиями (А.Н.Максудова, Т.Н.Халфина)	72
Глава 6. Лечение	76
6.1. Цели лечения (Р.А.Хабиров)	76
6.2. Медикаментозное лечение	77
6.2.1. Лечение неотложных состояний. Купирование острого приступа подагры (И.Г.Салихов, А.Н.Максудова)	78
6.2.2. Базисная терапия (А.Н.Максудова, Т.Н.Халфина)	84
6.2.3. Лечение висцеральных проявлений и коморбидных состояний (А.Н.Максудова)	90
6.2.3.1. Лечение и профилактика острой мочекислой нефропатии	91
6.2.3.2. Особенности гипотензивной терапии у больных подагрой	92
6.3. Режим и диета (Т.Н.Халфина, А.Н.Максудова)	93
6.4. Особенности диеты и лечения пожилого пациента с подагрой (Т.Н.Халфина)	96
Глава 7. Профилактика подагры	99
Контрольные вопросы и задачи	100
Ответы на контрольные вопросы и задачи	103
Литература	104

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ig	иммуноглобулин
СРБ	С-реактивный белок
ОАТ	переносчик органических анионов (organic anion transporter)
URAT1	переносчик урата (urate transporter 1)
АД	артериальное давление
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АТФ	аденозинтрифосфат
ВАШ	визуальная аналоговая шкала
ГГФТ	гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЛ	интерлейкин
ИМТ	индекс массы тела
КТ	компьютерная томография
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
МК	мочевая кислота
МРТ	магнитно-резонансная томография
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФК	функциональный класс
ФН	функциональная недостаточность
ФНО	фактор некроза опухолей
ХБП	хроническая болезнь почек
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭДТА	этилендиаминтетрауксусная кислота

ГЛАВА 2. ПАТОГЕНЕЗ ПОДАГРЫ

2.1. Обмен мочевой кислоты в норме

У детей нормальной признана концентрация МК 180–240 мкмоль/л; затем она возрастает у юношей, сохраняясь прежней у девушек. У взрослых мужчин концентрация МК составляет 214–420 мкмоль/л, у женщин – 149–360 мкмоль/л.

Источником образования МК в организме являются пуриновые соединения, которые поступают с пищей; кроме того, она образуется в организме в процессе обмена нуклеотидов. МК – 2,6,8-триоксипурин – конечный продукт пуринового обмена у человека. Основная форма, в которой она существует в организме, это натриевая соль МК – моносодиевый урат. Растворимость МК в биологических жидкостях составляет от 5,3 до 5,8, поэтому почти вся МК в биологических жидкостях диссоциирует до моноурата; в то же время в моче определенное количество может быть недиссоциированным. Известно, что растворимость МК резко снижается при $\text{pH} < 6$ даже при концентрации 600 мкмоль/л (100 мг/л) и менее. При физиологических значениях pH и концентрации урата более 500 мкмоль/л происходит образование моногидрата урата в суставах и интенсивно кровоснабжаемых областях почек. Депозиты в мочевыводящих путях и дистальных канальцах обычно состоят из МК.

Синтез пуринов начинается в организме с того, что из молекул фосфорибозилпирофосфата и глутамина под влиянием фермента аминотрансферазы образуется фосфорибозиламин. Из этого соединения после ряда реакций образуется первый пуриновый нуклеотид – инозиновая кислота, значительная часть которой превращается в пуриновые нуклеотиды нуклеиновых кислот – адениловую и гуаниловую кислоты, которые в основном участвуют в построении нуклеиновых кислот. Однако часть адениловой и гуаниловой кислот катаболизируется, превращаясь в простые пурины: гуанин, ксантин и другие, которые под влиянием фермента ксантиноксидазы превращаются в МК, большая же их часть при участии фермента ГГФТ вновь образует гуаниловую кислоту. Таким образом, непосредственными предшественниками МК являются пурины – гуанин и ксантин.

Запасы МК в организме составляют в норме 1000 мг при скорости их обновления в пределах 650 мг/сут., т.е. ежедневно из запасов убывает 650 мг МК и столько же пополняется. Пул МК 800–1000 мг при подагре увеличивается на порядок. В таблице 1 представлены основные нормативные показатели кинетики МК.

Из общего объема метаболизма уратов $\frac{1}{3}$ приходится на кишечный уриколиз, процесс превращения МК под воздействием кишечных бактерий. В от-

Показатели кинетики МК

Показатель	Значение, мг (ммоль)
Содержание в организме	1200 (7,2)
Суточный оборот	600–900 (3,6–5,4)
Суточный синтез	750 (4,5)
Суточное расщепление в тонкой кишке	100–365 (0,6–2,2)
Суточная экскреция	500–1000 (3,0–6,0) при обычной диете и 420 ± 75 ($2,5 \pm 0,5$) при низкопуриновой диете

личие от почек, реабсорбция урата в желудочно-кишечном тракте пассивная и зависит от концентрации урата в просвете кишечника (рис. 3).

МК преимущественно выделяется почками. Ее клиренс в норме – 10% от скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что составляет в среднем $8,7 \pm 2,5$ мл/мин. В норме метаболизм урата в почках определяется 4 меха-

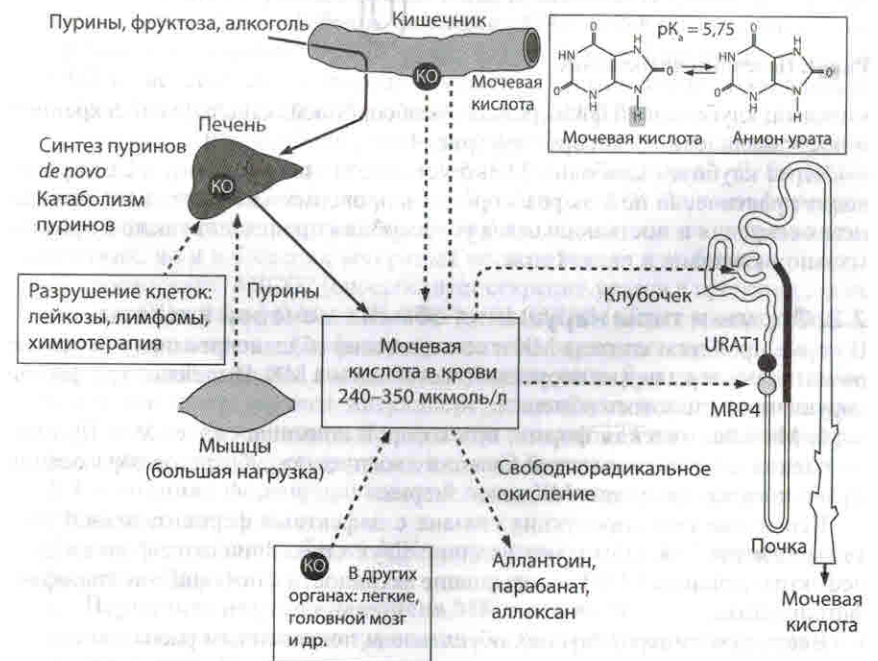


Рис. 3. Метаболизм МК в организме. pK_a – показатель кислотной диссоциации (отрицательный десятичный логарифм константы диссоциации); KO – ксантиноксидаза; $MRP4$ – транспортный белок семейства MRP (multidrug resistance protein 4); $URAT1$ – переносчик урата (urate transporter 1).

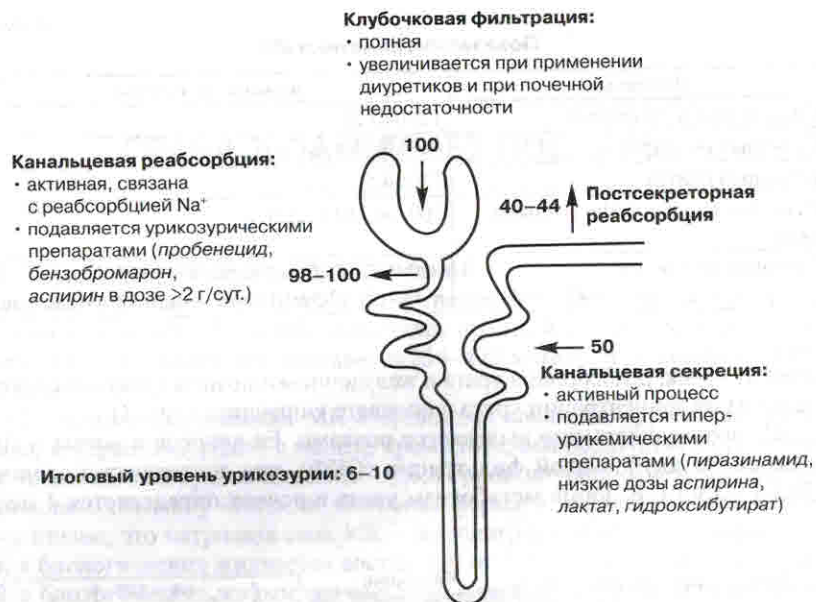


Рис. 4. Почечный клиренс МК.

низмами: клубочковой фильтрацией, реабсорбцией, канальцевой секрецией и постканальцевой реабсорбцией (рис. 4).

Через клубочек свободно фильтруется 95% урата плазмы, далее происходит практически полная реабсорбция в проксимальном канальце, канальцевая секреция и постканальцевая реабсорбция происходят также в проксимальном канальце и петле Генле.

2.2. Формы и типы нарушения обмена мочевой кислоты

В норме процессы синтеза МК и ее выделения сбалансированы, и в основе развития подагры лежит нарушение метаболизма МК. Выделяют три формы нарушения пуринового обмена:

1. Метаболическая форма, при которой повышен синтез МК. При поступлении в организм с пищей большого количества субстратов образования пуринов гиперпродукция МК закономерна.

Первичная гиперпродукция связана с дефектами ферментативной системы синтеза МК. Доказано наличие двух специфических ферментных дефектов: дефицит ГГФТ и повышение активности фосфорибозилпиروفатсинтетазы.

Вторичная гиперпродукция обусловлена повышенным распадом клеток при алкоголизме, гемобластозах, парапротеинемиях, хроническом гемолизе, проведении противоопухолевой терапии (см. табл. 2).

2. Почечная форма, при которой уменьшена экскреция МК. В норме, как отмечалось, около $\frac{2}{3}$ МК выводится почками. Наблюдения показывают

высокую фракционную экскрецию урата, связанную с низкой канальцевой реабсорбцией.

Развитие подагры связывают и с генетическими факторами. Данные последних лет указывают, что в большинстве случаев гиперурикемия при подагре связана, скорее, с недостаточной экскрецией, чем с гиперпродукцией, поэтому основной интерес ученых вызывают гены, регулирующие транспорт уратов.

A. Enomoto с соавт. в 2002 г. открыли основной переносчик, посредством которого осуществляется реабсорбция уратов – URAT1, входящий в семейство OAT и кодируемый геном *SLC22A12*. Данный переносчик присутствует только у людей. Было установлено, что мутация гена *SLC22A12* вызывает гипоурикемию, в то же время у части пациентов данная мутация отсутствует, что говорит и о других механизмах реабсорбции уратов (Hediger M.A. et al., 2001; Martin N.E., Nieto V.G., 2011).

Помимо URAT1 имеются и другие переносчики, относящиеся к семейству OAT (OAT1 и OAT3, OAT2 и OAT4). Их основная функция заключается в обмене органических анионов и бикарбоната, в то же время показано их влияние на транспорт уратов (см. рис. 5) (Cha S. et al., 2001; Ichida K. et al., 2003). Менее изученные механизмы, влияющие на транспорт уратов, включают: транспортный белок семейства MRP (MRP4); мутации генов, кодирующих образование уромодулина (белка Тамма–Хорсфолла) и белка ABCG2 (ответственен за секрецию уратов в проксимальных канальцах) (Woodward O.M. et al., 2011; Hediger M.A. et al., 2005).

Кроме того, в реабсорбции уратов участвует переносчик глюкозы и фруктозы GLUT9, известный также как SLC2A9 (solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 9), кодируемый геном *SLC2A9*. Полиморфизм гена *SLC2A9* связывают с гиперурикемией, что было подтверждено не только в генетических, но и в больших когортных исследованиях, где были выявлены еще 2 переносчика: ABCG2 (способствует секреции уратов в проксимальных канальцах) (Woodward O.M. et al., 2009) и SLC17A3 (обеспечивает совместный транспорт натрия и фосфата в проксимальных канальцах).

Не меньший интерес вызывают мутации гена β_3 -адренорецепторов (*ADRB3*), что может вызвать инсулинорезистентность вследствие недостаточного липолиза в адипоцитах, и мутации аллеля 677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы, регулирующей синтез пуринов.

3. Смешанная форма, при которой одновременно повышен синтез МК и понижена ее экскреция.

По типу нарушения обмена МК и пуринов подагра классифицируется следующим образом:

1. Первичное нарушение обмена МК и пуринов:

- **идиопатическая** подагра составляет более 99% от числа первичной подагры. Повышенная экскреция (гиперпродукция $\pm$ повышение почечного клиренса) встречается в 10–20% случаев;
- как результат **наследственного метаболического дефекта** (менее 1% при первичной подагре) вследствие повышенной активности

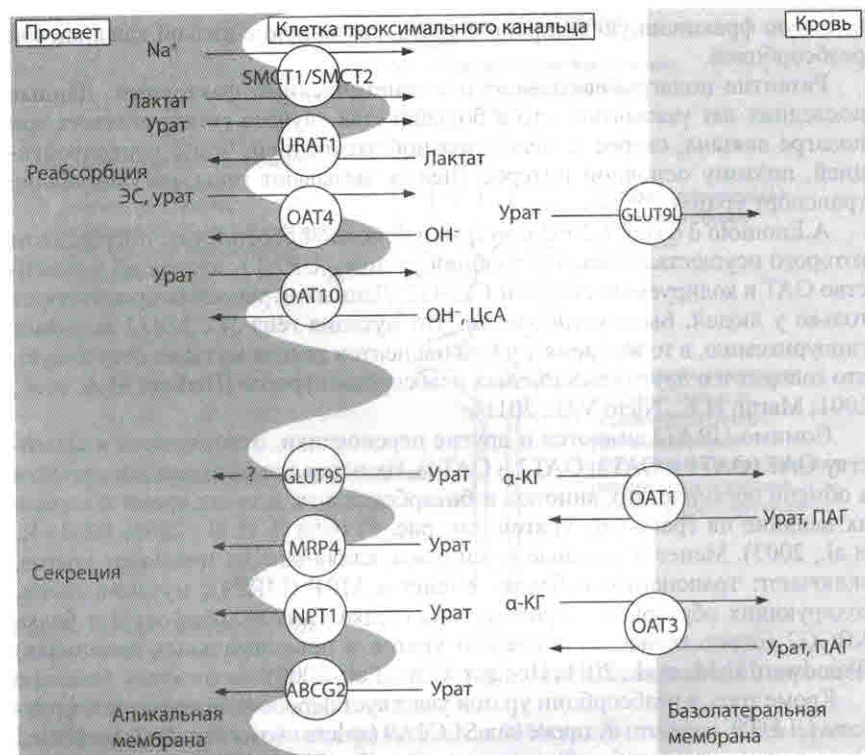


Рис. 5. Расположение переносчиков уратов. *ABCG2* – АТФ-зависимый транспортный белок подсемейства G (ATP-binding cassette, sub-family G, member 2); *GLUT* – белок-переносчик глюкозы (glucose transporter); *MRP4* – транспортный белок семейства MRP (multidrug resistance protein 4); *NPT1* – белок, обеспечивающий совместный транспорт натрия и фосфата (sodium-dependent phosphate transport protein 1); *OAT* – переносчик органических анионов (organic anion transporter); *SMCT* – Na^+ -связанный переносчик монокарбоксилата (sodium-coupled monocarboxylate transporter); *URAT1* – переносчик урата (urate transporter 1); $\alpha\text{-KG}$ – α -кетоглутарат; *ПАГ* – парааминогипуровая кислота; *ЦсА* – циклоспорин А; *ЭС* – эстроны сульфат.

фосфорилирующей пиридофосфатсинтетазы (повышение синтеза пуринов) либо дефицита ГГФТ (снижение утилизации пуринов ± повышение синтеза пуринов) – при синдромах Леша–Найхана, или Келли–Зигмиллера.

2. Вторичное нарушение обмена МК и пуринов:

- хронический гемолиз, эритромиело- и лимфопролиферативные заболевания (повышение «оборота» клеток и нуклеиновых кислот);
- дефицит глюкозо-6-фосфатазы (повышенный катаболизм нуклеотидов ± повышенный синтез пуринов) – болезнь Гирке (гликогеноз

I типа), представляющая собой наследственное заболевание с ауто-сомно-рецессивным типом наследования. Клинически заболевание проявляется обычно в период новорожденности.

3. Почечный механизм нарушения:

- хроническая почечная недостаточность (снижение объема функционирующей паренхимы);
- длительное применение медикаментов – диуретиков, циклоспорина и др. (подавляют секрецию или повышают реабсорбцию урата);
- эндогенные метаболиты – лактат, кетоны, β -оксипутират (подавляют секрецию урата).

2.3. Факторы, способствующие развитию и обострению подагры

Провоцирующими подагру факторами являются:

- обильная еда, резкая потеря жидкости (жаркий климат, сауна);
- травмы различного происхождения, в том числе травмы и микротравмы ступни (длительная ходьба, узкая обувь), травмы сосудов и различные хирургические вмешательства;
- физическая перегрузка и стрессы;
- простудные и инфекционные заболевания;
- охлаждение, голодание или лечение голодом;
- прием медикаментов, способствующих экзогенной гиперурикемии.

Переедание, частое употребление пищи, богатой пуринами и жирами, а следовательно, и сопутствующее им ожирение способствуют возникновению гиперурикемии и усугубляют ее (Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1989; Roubenoff R. et al., 1991). Проведенное в 2005 г. проспективное исследование показало, что у мужчин, потребляющих наибольшее количество мяса, риск развития подагры на 41% выше, чем у потребляющих наименьшее количество; у лиц, потребляющих наибольшее количество морепродуктов (панцирных моллюсков, см. 6.3. «Режим и диета»), риск возрастает на 51% по сравнению с потребляющими их в минимальном количестве. В то же время потребление продуктов, содержащих овес и богатые пуринами овощи (горох, чечевица, бобы, шпинат, грибы), не приводит к увеличению риска развития подагры. Эти данные можно объяснить различной биодоступностью пуринов животных и растительных белков. На практике это означает, что пациенты с подагрой и с высоким риском ее развития должны уменьшить в своем рационе количество пуринов, поступающих с животными продуктами, но не должны ограничивать потребление любых овощей, в том числе и богатых пуринами. Последние содержат необходимые белки, витамины, клетчатку. Эти данные позволили создать модифицированную пищевую пирамиду для больных подагрой (см. 6.3. «Режим и диета»).

Напротив, связь с ожирением не так однозначна. Тучные больные могут иметь нормальный уровень МК, и, напротив, у пациентов без лишнего веса может выявляться гиперурикемия. У 24–38,2% людей с ожирением выявлена подагра (Шукурова С.М., 1997; Currie W.J., 1979). Данные эпидемиологи-

6. *Лекарственные средства.* Наибольшее клиническое значение имеет прием триметоприма/сульфаметоксазола (например, при лечении пневмоцистной пневмонии у больных СПИДом), высоких доз аспирина, антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Основное осложнение гипоурикемии – острая почечная недостаточность, в теории происхождения которой наиболее обоснованной является версия развития острой мочекишечной нефропатии. Первые симптомы появляются обычно через 6–12 ч после физических упражнений: сильная боль в пояснице или в животе, тошнота. Уровень МК в этот период фиксируется на нормальных значениях за счет снижения СКФ. Тяжелая физическая нагрузка приводит к повышенному образованию гипоксантина (в основном из-за утилизации большого количества АТФ) и затем МК с последующей ее преципитацией, которой может способствовать и дегидратация.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПОДАГРЫ

Типичными проявлениями подагры являются острый моноартрит и тофусы, однако у многих пациентов заболевание начинается с поражения внутренних органов; по мере развития хронического заболевания обязательно происходит вовлечение как других суставов, так и других органов. Кроме того, накладывают отпечаток осложнения заболевания, особенности течения у лиц разного пола и возраста, сопутствующая патология, осложнения медикаментозной терапии, полипрагмазия. Эти факторы приводят к поздней диагностике заболевания. В данной главе мы постараемся описать различные варианты течения заболевания и выделить подходы к их диагностике.

4.1. Суставной синдром

Классическое описание подагрического артрита, малоизвестное в отечественной литературе, но до сих пор широко цитируемое в зарубежных руководствах, принадлежит крупнейшему английскому клиницисту XVII в. T.Sydenham, который сравнивал боль при подагре с болями «от зажима конечности в прессе» (больной не переносит давления простыни, малейшего сотрясения постели): «В типичном случае боль локализуется в области I плюснефалангового сустава, возникает под утро («с пением петухов»), имеет невыносимый характер. Уже через несколько дней приступ подагры прекращается, больные о нем забывают и, как описано в наблюдении знаменитого W.Osler, могут «брать призы на беговой дорожке». Важным диагностическим признаком подагрического артрита является быстрое (через 3–5 дней) и бесследное исчезновение до этого резко выраженных симптомов острого воспаления, что делает этот артрит уникальным. Однако при многократном повторении атак полной ремиссии артрита уже может не быть».

Безусловно, суставной синдром – наиболее яркое проявление заболевания, но он, скорее, только верхушка айсберга. В основе острого приступа подагры лежит асептическое воспаление, возникающее как реакция на преципитацию микрокристаллов моноурата натрия. В 50–80% случаев заболевание манифестирует как острый моноартрит I плюснефалангового сустава. Развитию артрита может предшествовать продромальный период, характеризующийся повышенной раздражительностью больных. Острый приступ часто возникает среди полного здоровья, внезапно, нередко ночью. Артралгии резко выражены, даже в покое, усиливаются при малейшем движении или даже при прикосновении простыни. Через несколько часов пораженный сустав становится припухшим, горячим и резко болезненным.

Кожа над ним блестит, напряжена, синевато-багрового цвета. Значительно нарушается функция сустава, нередко больной полностью обездвижен. Эти явления могут сопровождаться лихорадкой, ознобом, лейкоцитозом, повышением СОЭ.

Почему подагра поражает именно I плюснефаланговый сустав? Есть мнение, что кристаллы МК депонируются прежде всего в суставах, пораженных остеоартрозом; прицельные исследования указывают на очень высокую распространенность (до 39%) поражения плюснефаланговых суставов (чаще всего без клинических проявлений). После большой физической нагрузки в пораженном суставе увеличивается количество синовиальной жидкости, которая покидает полость сустава преимущественно ночью, при этом концентрация МК в полости сустава временно повышается, и на фоне более низкой, чем в других суставах температуры, происходит кристаллизация МК и развивается артрит (Roddy E., Doherty M., 2010).

Первые приступы подагры, как правило, затрагивают один сустав, длятся в среднем 3–4 дня, иногда до 10 дней, заканчиваются полным стиханием воспалительных явлений в суставе и восстановлением его функции. Однако возможно и затяжное течение приступа (до 1,5 мес.). Такой вариант течения приступа наблюдается у 16% больных.

При первом приступе подагры возможно вовлечение в процесс суставов лодыжки, плюсны, запястья или сумки локтевого сустава, но в большинстве случаев они поражаются при рецидивах заболевания. Затруднена диагностика подагрического артрита в тех случаях, когда на начальной стадии заболевания поражаются плечевые, грудино-ключичные суставы, позвоночник и крестцово-подвздошные суставы. Тазобедренные суставы почти никогда не вовлекаются в подагрический процесс.

Наряду с представленным и характерным для большинства больных суставным синдромом встречаются и другие варианты первого приступа подагры (Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1989):

- *ревматоидоподобный* – с затяжным течением и локализацией процесса преимущественно в суставах кистей;
- *псевдофлегмонозный* – проявляется моноартритом крупного или среднего сустава с выраженными местными и общими реакциями (резкий отек и гиперемия кожи, высокая температура, лихорадка, повышение СОЭ, лейкоцитоз);
- *полиартрит*, напоминающий ревматический;
- *подострая форма* – типичная локализация в суставах большого пальца стопы, но с умеренными клиническими проявлениями;
- *астеническая форма* – небольшие боли в суставах без их припухлости, иногда легкая гиперемия кожи;
- *периапфизитический* – локализация процесса в сухожилиях и суставных сумках при интактных суставах. Этот вариант приходится дифференцировать от «урогенных» артритов.

Наиболее тяжелая форма суставного синдрома – **подагрический статус**, когда в течение нескольких месяцев наблюдаются непрерывные, интенсив-

ные приступы артрита в одном или нескольких суставах на фоне постоянного умеренно выраженного воспаления.

Межприступные периоды могут быть различными – от нескольких месяцев до нескольких лет. В это время больные чувствуют себя здоровыми и не предъявляют никаких жалоб. У значительного числа больных вторая атака наблюдается в течение следующих 1–2 лет. Со временем эти периоды становятся все короче. С каждым новым приступом в процесс вовлекаются новые суставы, чаще голеностопные и коленные, т.е. происходит генерализация суставного синдрома.

При прогрессировании подагры появляются стойкие деформации и тугоподвижность суставов, обусловленные разрушением сустава уратами, импрегнирующими суставные ткани. На этом фоне часто развивается вторичный остеоартроз не только пораженного подагрой сустава, но и ранее интактных суставов, вследствие повышения на них статических нагрузок. У 70–80% больных выявляется также деформирующий спондилез. Таким образом, происходит нарушение единой биомеханической цепи, обуславливающее прогрессирование функциональных расстройств у больного.

Подагрический артрит имеет свои особенности в зависимости от пола и возраста. У мужчин преимущественно поражаются суставы стопы, особенно большого пальца. У женщин наблюдается более тяжелое течение процесса, характерно быстрое прогрессирование и укорочение межприступного периода, развитие олиго- или полиартрита, вовлечение суставов кистей. Нередко у женщин артрит сочетается с хронической почечной недостаточностью, являющейся частым преморбидным фоном. У лиц пожилого возраста также наблюдается быстрое рецидивирование с развитием хронического артрита и тофусов, что обусловлено полиморбидностью и приемом препаратов, способствующих гиперурикемии (диуретиков, антикоагулянтов).

В настоящее время появляются работы по объективизации суставного синдрома при подагре. В диссертационной работе И.А.Якуниной (2006) для врачей-ревматологов предложен индекс тяжести подагры, включающий в себя три анамнестических признака (общее количество пораженных суставов, длительность последнего обострения, частота артрита за последний год), три клинических признака (количество пораженных суставов на момент осмотра, наличие подкожных тофусов и их количество), возраст и сыровоточный уровень МК.

Тяжесть состояния больного подагрой отражают такие признаки, как общее количество пораженных суставов в анамнезе и на момент осмотра, длительность последнего обострения, частота артрита в год, наличие тофусных форм (подкожные и внутрикостные тофусы), нефролитиаз, снижение СКФ, высокий уровень кардиоваскулярного риска и возраст больного.

Подкожные и внутрикостные тофусы являются поздними признаками болезни. При этом данные симптомы ассоциируются с большим количеством пораженных суставов как за всю болезнь ($p < 0,001$), так и на момент осмотра ($p < 0,001$), с большей продолжительностью обострений ($p < 0,001$), а также

связаны с хроническим вариантом артрита, нарастая с 20,6% у больных с острым артритом до 52,3% у больных с хроническим артритом.

Рентгенологические изменения, отражающие наличие внутрикостных тофусов, характеризуются умеренной надежностью (воспроизводимостью) ($k=0,45$), что позволяет использовать их только как дополнительный критерий в специализированных медицинских центрах.

Клинические признаки, включенные в индекс тяжести, и сывороточный уровень МК демонстрируют высокую чувствительность, что позволяет использовать предложенный индекс для длительных проспективных наблюдений, в том числе и для оценки эффективности лечения.

4.2. Тофусы

Специфичным и характерным для подагры симптомом является образование тофусов, или узлов (отложение уратов в тканях). При пальпации они плотные, безболезненные, четко отграничены и возвышаются над поверхностью кожи. Размеры тофусов колеблются от булавочной головки до грецкого ореха. Сливаясь, они могут образовывать конгломераты.

Содержимое тофусов при приступах может разжижаться с образованием свищей, через которые выделяется беловатая кашецеобразная масса (при микроскопии визуализируются типичные игольчатые кристаллы моноурата натрия). Эти свищи редко инфицируются, что объясняется бактерицидным действием кислого содержимого.

Локализация тофусов различна – ушные раковины, чаще область локтевых и коленных суставов, стопы (большой палец, тыл стопы, пятка), кисти (вокруг мелких суставов и на мякоти пальцев), сухожилия, синовиальные сумки (рис. 11–13).

Разнообразную локализацию тофусов отмечали давно, в частности, в 1914 г. в «Реальной энциклопедии практической медицины» А.Эленберг сообщает о возможности обнаружения подагрических узелков в носовом хряще (см. рис. 18, *цв. вкл.*), гортани, на веках и даже в пещеристом теле полового члена. Известны случаи подагрического поражения коронарных артерий, клапанов сердца, миокарда, перикарда и даже спинного мозга (рис. 14).

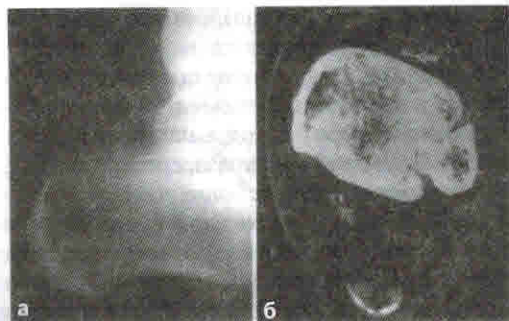


Рис. 11. Рентгенограмма левой пятки, боковая проекция, небольшое увеличение ахиллова сухожилия (а). КТ той же пятки: черной стрелкой показаны депозиты моноурата натрия в области ахиллова сухожилия, белой стрелкой отмечены очаги кальцификации сосудов (б).

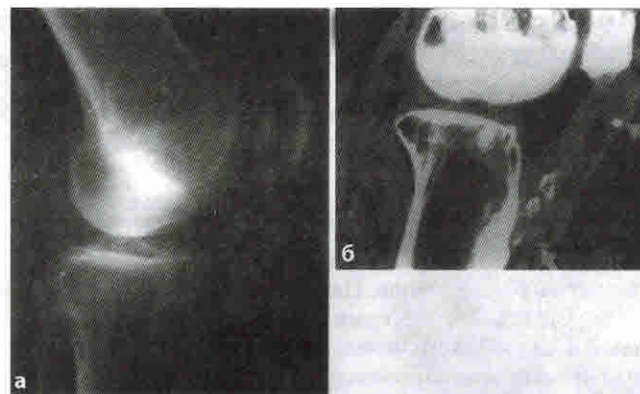


Рис. 12. Рентгенограмма левого колена в боковой проекции. Отмечается периостальная реакция в области передней части надколенника. Связка надколенника немного увеличена (а). КТ (то же самое колено), поперечное сечение, реконструкция в сагиттальной плоскости. Выявлено затемнение в области связки надколенника и в месте ее прикрепления к большеберцовой кости. Две подкожные сумки (стрелки) содержат округлые образования (б).

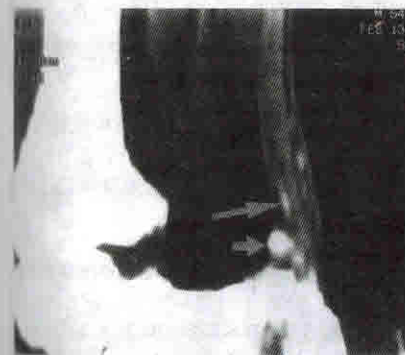


Рис. 13. КТ правой пятки, поперечное сечение, реконструкция в сагиттальной плоскости. Уплотнение ахиллова сухожилия. Линейные затемнения в области сухожилия (большая стрелка), в подкожной клетчатке и в месте прикрепления сухожилия к бугристости пяточной кости (преахиллова сумка) (маленькая стрелка).

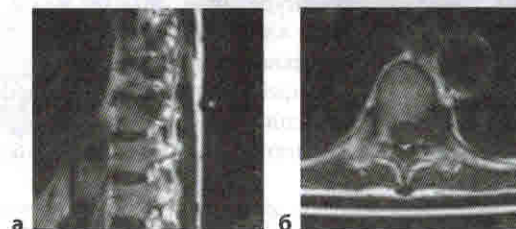


Рис. 14. Тофусы в области Th8 и Th10 у пожилого пациента с тяжелой подагрой в анамнезе. Учитывая неспецифические проявления, для исключения метастатического процесса потребовалось проведение аспирационной биопсии и МРТ. T2-взвешенное изображение в сагиттальной плоскости (а) и T1-взвешенное изображение в горизонтальной плоскости (б) (Chan A.T.S. et al., 2009).

Микротоксусы обнаруживаются в синовиальной жидкости при отсутствии у больных видимых тофусов. Чаще всего внутрикожные тофусы локализуются на предплечье, голени, реже – ягодицах, плечах, стенке живота.

Тофусы, расположенные на дне запястного канала, около костей запястья, в лучезапястном суставе и на сухожилиях запястья, могут стать причиной синдрома запястного канала.

Тофусы характеризуют давность и тяжесть подагры, а также глубину нарушения пуринового обмена (рис. 15). К моменту развития тофусов суставной синдром может включать в себя деструктивные признаки, деформацию и тугоподвижность суставов. Пациенты с тофусами отличаются более выраженными рентгенологическими изменениями, значимым снижением функциональной способности почек. Нередко у таких больных отмечается и длительный прием глюкокортикоидов, назначаемых по поводу суставного синдрома, диагностированного как ревматоидный артрит, и т.п.

Количество и величина тофусов прямо связаны с длительностью подагры и степенью гиперурикемии. В первые 2–3 года от начала заболевания тофусы образуются редко. Множественные и крупные тофусы развиваются в среднем через 6–12 лет от начала первого приступа подагры. По данным различных исследований, тофусы развиваются у 75% больных после 20 лет болезни, при этом наибольшая их распространенность наблюдается у больных с высоким уровнем урикемии.

Современные методы лечения привели к изменению клиники заболевания. Так, по данным R.C.Lawtence с соавт. (1998), распространенность тофусов снизилась до 5%. Таким образом, тофусы отражают как позднюю диагностику, так и неадекватность лечения заболевания.

В современной клинике тофусы чаще встречаются у следующих групп больных:

- у больных, не обращающихся за медицинской помощью;
- при позднем распознавании заболевания на уровне врача первого контакта;
- у пожилых людей, преимущественно женщин; риск развития заболевания в этой группе усугубляется снижением функциональной активности почек, применением диуретиков, артериальной гипертензией, тучностью, злоупотреблением алкоголем;
- у больных, получающих неадекватное лечение;
- у больных с аллергией на антиподагрические препараты;
- у больных, перенесших трансплантацию какого-либо органа и получающих циклоспорин, особенно совместно с диуретиками и на фоне снижения функции почек.

Неожиданное развитие тофусов при отсутствии признаков предшествующего артрита связывают с миелопролиферативными заболеваниями или наследственными ферментными нарушениями.

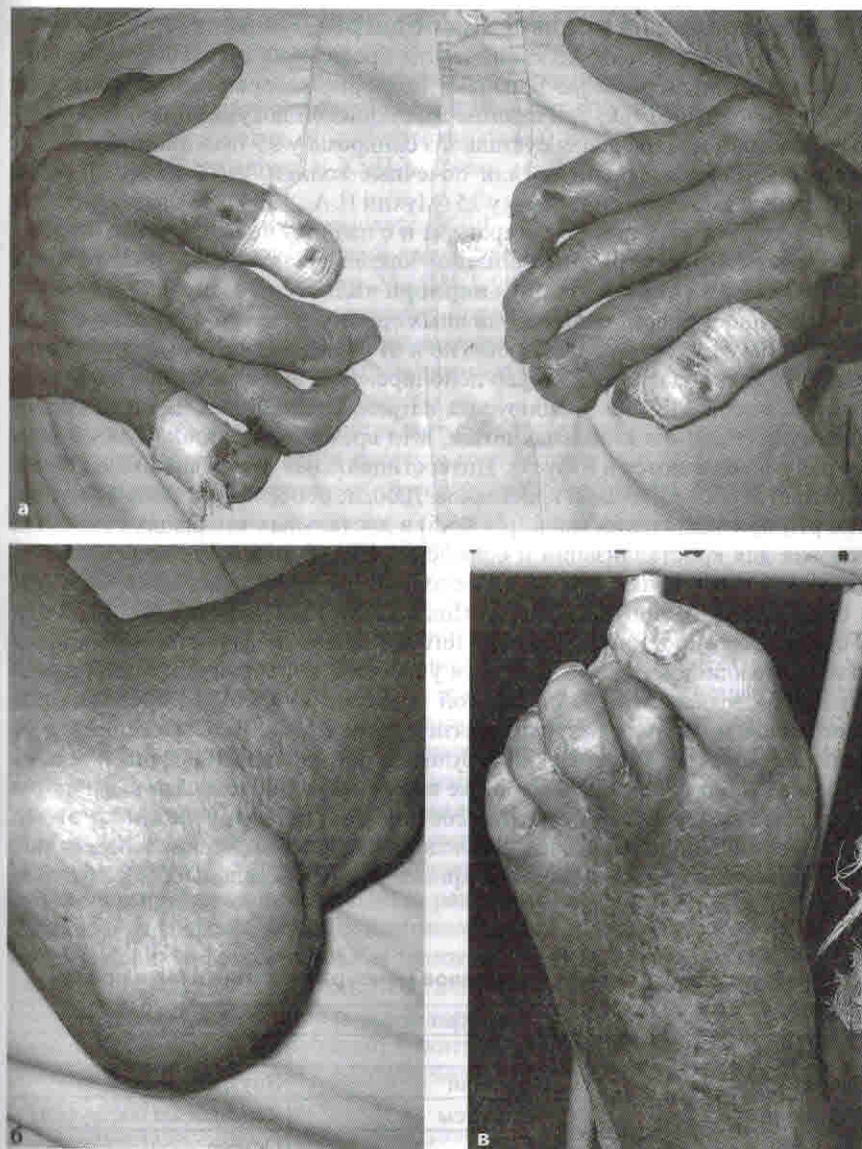


Рис. 15. Тофусы у пациента, страдающего подагрой более 20 лет, никогда не получавшего урикозурические и урикостатические препараты, что привело не только к значительным деформациям, но и потере пальцев стопы.

ГЛАВА 6. ЛЕЧЕНИЕ

6.1. Цели лечения

Лечение подагры преследует следующие цели:

1. Ближайшие:

- добиться клинического благополучия (провести безопасное и максимально быстрое излечение острого артрита);
- улучшить качество жизни пациента.

2. Отдаленные:

- остановить прогрессирование заболевания, т.е. предотвратить рецидивы артрита и повреждение внутренних органов.

Лечебная программа подагры основана на клиническом опыте, понимании патологических процессов и механизма действия различных препаратов.

К стратегическим аспектам лечения можно отнести:

- 1) потребность больного в неотложной терапии;
- 2) устранение или коррекцию причин, которые могут привести к нарушению обмена МК или уже вызвавших его;
- 3) знание механизма действия применяемых лекарственных средств;
- 4) информирование и обучение больного.

Средством достижения этих целей является в основном медикаментозная терапия, которая разделяется на базисную (предотвращение развития дальнейшего поражения органов и систем) и симптоматическую (быстрое купирование неотложных состояний).

Тактические аспекты включают в себя выбор средств и методов лечения подагры, оценку эффективности проводимой терапии, мониторинг течения заболевания, контроль побочных эффектов фармакотерапии, длительность терапии и др.

Лечебный процесс должен начинаться с информирования больного о заболевании и его обучения. При этом объясняют причины и последствия болезни, подчеркивают необходимость длительной (чаще всего пожизненной) терапии, активного участия больного в лечебном процессе.

Основная трудность в лечении подагры – необходимость безотлагательно изменить образ жизни пациента, что включает в себя строгую диету, снижение массы тела и резкое ограничение или отказ от приема алкогольных напитков. К сожалению, пациенты с гиперурикемией, чаще мужчины среднего возраста с ожирением, не способны радикально изменить свои привычки и предпочитают ограничиться приемом лекарственных средств.

6.2. Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение подагры целесообразно разделить на два периода:

1. Лечение неотложных состояний (купировать острое воспаление, острую мочеислую нефропатию).
2. Лечение в межприступном периоде.

При лечении в межприступном периоде можно выделить две задачи:

- поддержание нормоурикемии, т.е. уровня МК ниже 360 мкмоль/л;
- лечение висцеральных проявлений и коморбидных состояний.

Эффективность длительного лечения больного подагрой оценивается по динамике суставного синдрома, тофусов, мочевых симптомов, уровня урикемии (табл. 9).

Таблица 9
Оценка эффективности длительного лечения больного подагрой

Результат лечения	Суставной синдром	Тофусы	Мочевые симптомы	Урикемия
Улучшение	Исчезновение атак или их заметное ослабление, уменьшение продолжительности острого периода наполовину или больше	Исчезновение мелких тофусов или их отчетливое размягчение, уменьшение размеров, увеличение их подвижности или прекращение роста и появления новых	Исчезновение микрогематурии, протеинурии и др., положительная динамика мочевых симптомов, нет ухудшения выделительной функции почек	Снижение уровня МК до нормальных или субнормальных цифр (меньше 7 мг%)
Незначительное улучшение	Уменьшение продолжительности периода острого артрита и выраженности острых атак (менее чем наполовину)	Отсутствуют какие-либо изменения	Мочевые симптомы и функциональная недостаточность почек сохраняются	Нестойкое снижение до нормальных и/или субнормальных цифр или сохраняется на более высоком уровне
Отсутствие улучшения	Отсутствие каких-либо изменений, вовлечение в процесс новых суставов, ухудшение состояния опорно-двигательного аппарата в межприступном периоде	Появление новых тофусов, нет роста прежних	Отсутствие перемен либо ухудшение	Отсутствие заметного снижения

6.2.1. Лечение неотложных состояний. Купирование острого приступа подагры

При лечении острой атаки подагры используются колхицин (препарат безвременника), НПВС и глюкокортикоиды. Вне зависимости от того, какой из вышеперечисленных препаратов будет использоваться, важно как можно раньше начать лечение: чем раньше его «достали из кармана», тем лучше будет исход атаки.

Механизм действия **колхицина** обусловлен подавлением функции нейтрофилов — снижение их миграционной активности и фагоцитоза кристаллов урата. Препарат также влияет на экскрецию уратов и их растворимость в тканях. Эффективность колхицина является общепринятым диагностическим тестом, подтверждающим наличие подагры. Подобного действия он не оказывает ни при каком другом артрите.

Эффективность колхицина у больных подагрой колеблется от 50 до 80% (Allen V. et al., 1987), и она наиболее отчетлива при его назначении в начале приступа или при наступлении продромальных явлений (тяжесть и дискомфорт в суставе).

В литературе нет единого мнения о дозах и схемах назначения колхицина. Препарат в основном используется перорально в дозе 0,6–1,2 мг с интервалом 1–3 ч (часто по 0,5 мг каждый час) до исчезновения боли или появления побочных реакций (тошнота, диарея). Максимальная суточная доза — 6–8 мг. Обычно колхицин применяют не более суток. В.А.Насонова и М.Г.Астапенко (1989) рекомендуют на 2-й и 3-й день уменьшать дозу на 1,0–1,5 мг/сут., на 4–5-й день — на 2,0–2,5 мг/сут. соответственно. С.М.Шукурова (1997) рекомендует следующую схему: 1-й день — 3 мг, 2-й день — 2 мг, 3-й день и далее — по 1 мг в день.

Однако именно классические высокие дозы препарата, так же как и высокоэффективное внутривенное (1–2 мг в 20 мл 0,9% раствора NaCl) введение колхицина, не оправдывает себя вследствие частого развития побочных эффектов. При приеме таблетированных форм часто развиваются диарея и диспепсия, внутривенное введение может быстро привести к более тяжелым осложнениям, чаще в виде поражения мышц. Миалгии, парестезии и нарастающая слабость могут быть единственными проявлениями токсического эффекта колхицина.

Результаты прошедших в последние десятилетия клинических испытаний показали, что малые дозы препарата не менее эффективны, но, конечно, менее токсичны при лечении острой подагры: в исследовании AGREE (Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation) была показана эффективность дозы 1,8 мг в первые сутки, достаточный эффект 1,5 мг колхицина в первые несколько дней показан в испытании, проведенном рабочей группой Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism — EULAR). Наш собственный опыт, а также многочисленные описания клинических случаев, опубликованные в последние годы, свидетельствуют о хорошем будущем «старого» препарата.

Не менее перспективна методика назначения малых доз колхицина с целью профилактики атак на фоне урикоостатической терапии: не менее 6 мес., особенно это важно при наличии тофусов; в данном случае колхицин может использоваться как альтернатива НПВС.

Описанные в литературе серьезные побочные эффекты колхицина, такие как локальный некроз тканей, аплазия костного мозга, почечная недостаточность, ДВС-синдром (Moreland L., Ball G.V., 1991), встречаются редко, дозозависимы, наиболее часто их связывают со сниженной функцией почек и, соответственно, сниженным клиренсом колхицина. В то же время малые дозы колхицина безопасны даже у пациентов с ХБП и являются альтернативой НПВС. При появлении признаков миопатии (мышечная слабость, повышение в крови уровня креатинфосфокиназы) или почечной недостаточности доза колхицина должна быть уменьшена вплоть до полной отмены препарата.

НПВС не менее эффективны при купировании острого приступа подагры и являются препаратами первой линии. При первой атаке заболевания может быть использован любой препарат из данной группы в большой дозировке и коротким курсом, НПВС наиболее эффективны в самом начале атаки, что позволяет быстро прервать развитие тяжелого артрита. Длительное время предпочтение отдавали пиразолоновым и индольным препаратам (*индометацин* по 50 мг 4 раза в день). Пиразолоны наряду с выраженным противовоспалительным эффектом усиливают выделение уратов из организма.

В последующем необходим индивидуальный подбор НПВС для каждого пациента с учетом его чувствительности к препарату. На практике этот подбор производится эмпирически — больному назначается препарат любой группы, и эффект оценивается в течение 7–10 дней. При неэффективности лечения необходимо назначить НПВС другой химической группы.

Из побочных эффектов НПВС надо отметить гастропатию, аспириновую астму, гепато- и нефротоксический эффект, аллергические реакции, усугубление артериальной гипертензии, головные боли, головокружение, шум в ушах, снижение слуха, вестибулярные нарушения, сонливость, редко цитопении (чаще на фоне пиразолонов и оксикамов).

Данные последних лет (Барскова В.Г. и др., 2004; Барскова В.Г., Якунина И.А., 2005; Барскова В.Г., Гильмутдинова Е.В., 2007; Кудяева Ф.М. и др., 2007) указывают на высокую эффективность ингибиторов циклооксигеназы-2, в том числе *нимесулида*. Высокая эффективность препаратов данной группы обусловлена способностью накапливаться в кислой среде (т.е. в очаге воспаления), высокой скоростью наступления эффекта, отсутствием гастро-токсичности, наличием инъекционной формы. По некоторым данным, именно препараты этой группы снимают симптомы алкогольной абстиненции, что важно для многих пациентов данной категории.

Не менее эффективны в терапии острого приступа **глюкокортикоиды**. Для лечения подагрического артрита используются любые пути введения глюкокортикоидов, чаще всего назначают 25–30 мг (редко до 50 мг) внутрь в течение 3–5 дней с полной отменой или быстрым (за 1–2 нед.) снижением

дозы; альтернативой является введение 250–500 мг метилпреднизолона в/в или в/м.

Внутрисуставное введение глюкокортикоидов дает быстрый и четкий эффект. Эффективны локальные введения глюкокортикоидов как короткого (*гидрокортизон*), так и пролонгированного действия (*дипроспан*, *метипред* и пр.). При моноартрите возможно внутрисуставное введение, например дипроспана 1 мл.

Показания к введению глюкокортикоидов:

- хронический подагрический полиартрит;
- пожилой возраст пациентов;
- наличие противопоказаний к назначению НПВС (гастропатия, ХБП стадии 3–4), сопутствующие заболевания в фазе обострения, прием прямых антикоагулянтов, состояние после трансплантации органов;
- длительность моно- или олигоартрита более 5 мес.;
- длительность моно- или олигоартрита более 1 мес., несмотря на лечение НПВС.

Противопоказания к локальной стероидной терапии при подагре:

- неуверенность в диагнозе подагрического артрита, так как введение глюкокортикоидов опасно при нераспознанном септическом артрите;
- гнойничковые поражения кожи вблизи сустава;
- резко выраженный остеопороз.

Сложным вопросом в лечении является момент перехода к базисной терапии. Длительное время считалось, что базисные препараты (урикостатики и урикозурические) во время острого приступа не применяются, так как могут вызвать новые атаки, что связано с колебаниями концентрации уратов, которые способны пролонгировать приступ подагры. Считаем важным подчеркнуть следующие моменты:

- нельзя начинать терапию аллопуринолом во время острой атаки/статуса, но в момент завершения воспалительной реакции необходимо перейти к базисной терапии;
- лица, ранее принимавшие аллопуринол, не должны прерывать лечение, можно снизить (но необязательно!) дозу препарата;
- для профилактики обострений подагры применение аллопуринола следует начинать с небольших доз – чаще всего рекомендуют начальную дозу 50 мг с дальнейшим титрованием каждые 2 недели;
- в случае снижения СКФ обязательно скорректировать дозу (см. 6.2.3.1. «Лечение и профилактика острой мочеислой нефропатии»);
- в тех случаях, когда аллопуринол назначается в «холодный период», т.е. вне обострения, начальная доза может быть выше, но дозы более 100 мг используются редко; для профилактики обострений в данном случае могут быть назначены колхицин (1–2 мг ежедневно) или НПВС;
- при отмене аллопуринола уровень МК нарастает очень быстро, буквально за 3–4 дня;
- индикатором правильной терапии является снижение дозы на 10% от исходной в течение 1 мес.

Алгоритм лечения острого подагрического артрита представлен на рисунке 26.

В таблице 10 суммирована информация об основных препаратах для лечения острой подагры.

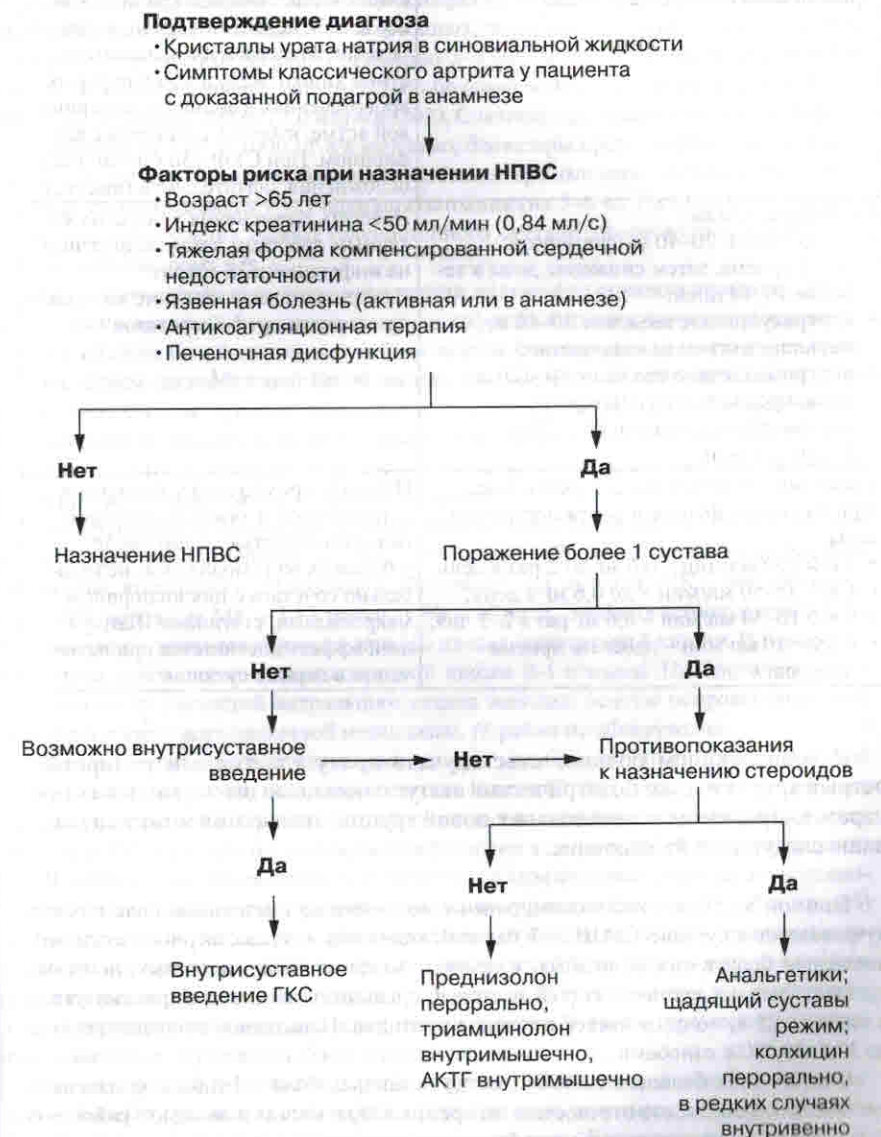


Рис. 26. Алгоритм лечения острого подагрического артрита.

Таблица 10

Фармакотерапия острой подагры

Препараты и дозы	Побочные эффекты и противопоказания
НПВС в течение 10–14 дней внутрь (внутримышечно не более 2–3 дней)	Крайне осторожно применять при клинически значимой хронической сердечной недостаточности, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечных кровотечениях в анамнезе, аспириновой астме, избегать сочетания с варфарином. При СКФ ≤ 30 мл/мин риск осложнений значительно возрастает
Глюкокортикоиды: • преднизолон 20–40 мг/сут. внутрь в 2–3 приема, затем снижение дозы в течение 10–14 дней; • внутрисуставное введение 20–40 мг метилпреднизолона однократно; • внутримышечное введение 80–120 мг метилпреднизолона однократно; • внутривенное введение 80–120 мг 1–2 раза в день	Избегать применения у больных сахарным диабетом и при подозрении на инфекционный артрит. Внутрисуставное введение возможно при вовлечении 1–2 суставов
Колхицин 0,6 мг внутрь 2–3 раза в день. При снижении функции почек перерасчет дозы: • СКФ > 50 мл/мин – 0,6 мг до 2 раз в день; • СКФ 35–50 мл/мин – до 0,6 мг в день; • СКФ 10–34 мл/мин – 0,6 мг раз в 2–3 дня; • СКФ < 10 мл/мин – избегать приема препарата	Избегать применения у пациентов с печеночной и тяжелой почечной недостаточностью, в том числе у больных на гемодиализе; нежелательно сочетать с циклоспорином, макролидами, статинами. Наилучший эффект достигается при назначении в первые сутки

В подавляющем большинстве случаев врачу удается контролировать острый артрит и даже подагрический статус с помощью вышеуказанных препаратов. Примером использования новой группы препаратов может служить наше следующее наблюдение.

Больной 3., 56 лет, госпитализирован с жалобами на постоянные боли в левом лучезапястном суставе (ВАШ – 7 баллов), отечность сустава, периодически возникающие боли в тазобедренных, коленных, голеностопных, плечевых, локтевых суставах, мелких суставах кистей и стоп. Скованность наиболее выражена утром в течение 1,5 ч, но сохраняется в течение всего дня. Повышение температуры тела до $37,5\text{--}39,0^\circ\text{C}$ с ознобами.

Считает себя больным с 1996 г., когда появились боли в I плюснефаланговом суставе левой стопы, его отечность и гиперемия. Обратился за помощью в районную больницу по месту жительства, где был выставлен диагноз «подагра», проводимую терапию не помнит, однако отмечает эффективность лечения и стойкую ремиссию

в течение года. Затем приступы артрита стали появляться 2–3 раза в год, наблюдался хороший эффект от НПВС. Постепенно стали появляться и усиливаться боли и отеки в других плюснефаланговых суставах. Проводимая терапия – НПВС, аллопуринол; глюкокортикоиды, плазмаферез при обострениях – давала кратковременный эффект. К 2006 г. поражение достигло всех плюснефаланговых и пястно-фаланговых, а также тазобедренных, коленных, голеностопных, плечевых, локтевых, лучезапястных суставов с частотой обострений примерно 3–4 раза в год. В анамнезе язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. В ЦРБ больной получал высокие дозы обезболивающих (Трамадол 100 мг (2,0 мл) в/м (№3), Спазган), проведен сеанс плазмафереза, преднизолон от 500 до 1000 мг в/в капельно, блокаторы протонной помпы; за 2 нед. до поступления в клинику наблюдалось язвенное кровотечение. Лечение приводило лишь к кратковременному улучшению состояния (на 5–6 ч). На этом фоне присоединилась деформация левого голеностопного сустава, положительной динамики суставного синдрома нет.

При поступлении выявлены деформации пястно-фаланговых, плечевых, локтевых, голеностопных и коленных суставов; тофусы плотные с подкожной локализацией в области больших пальцев стоп и кистей (из анамнеза – вскрытие тофусов с выделением пастообразной белой массы); выраженная деформация левого лучезапястного сустава, правого локтевого и голеностопных суставов. Было отмечено ограничение подвижности во всех пораженных суставах. Больной практически бездвижен: садится и передвигается только с посторонней помощью; использование костылей невозможно из-за болевого синдрома.

Лабораторные и инструментальные исследования: гемоглобин – 67 г/л, эритроциты – $2,26 \cdot 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты – $9,1 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ – 77 мм/ч, анализ мочи без особенностей, креатинин – 79 мкмоль/л, мочевины – 4,3 ммоль/л, МК – 640 мкмоль/л, суточная экскреция МК – 1,83 ммоль, СРБ – 60 мг/л. Эзофагогастродуоденоскопия (заключение): заживление язвы луковицы двенадцатиперстной кишки. Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки 0–I степени. Цитологическое исследование со слизистой антрального отдела желудка: клетки покровно-ямочного эпителия с участками кишечной метаплазии, *H. pylori* не обнаружены.

Был выставлен диагноз: первичная подагра, метаболический тип, подагрический статус, тяжелое течение, рентгенологическая стадия III, ФН II–III. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, стадия рубцевания, осложненная в остром периоде кровотечением. Постгеморрагическая железодефицитная анемия средней степени тяжести.

В связи с высокой активностью процесса и неэффективностью терапии глюкокортикоидами было принято решение применить препарат Ремикейд (инфликсимаб) из расчета 5 мг/кг массы тела. Основанием для проведения данной терапии послужило то, что при подагрическом артрите кристаллы МК находятся внутриклеточно в моноцитах и нейтрофилах, которые продуцируют ФНО α в синовиальной оболочке, обеспечивая сильный иммуновоспалительный ответ. В литературе имеются описания единичных случаев подобной терапии подагры.

На следующий день после первой инфузии наблюдалось значительное уменьшение болей в суставах кистей и стоп, лучезапястных, коленных, локтевых суставах (ВАШ – 2 балла); уменьшение утренней скованности до 5 мин, исчезновение отеков, нормализация температуры тела. Вторая инфузия Ремикейда была проведена через