

ПЕРЕДОВАЯ

РАННИЕ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОДАГРЫ - НАУЧНО ОБОСНОВАННОЕ ТРЕБОВАНИЕ УЛУЧШЕНИЯ ТРУДОВОГО И ЖИЗНЕННОГО ПРОГНОЗА БОЛЬНЫХ*

В.А.Насонова, В.Г.Барскова
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Несмотря на то, что острый подагрический артрит был хорошо известен еще врачам античного периода, клинически очевидная его диагностика стала доступной после яркого описания английским врачом Сиденхамом симптоматики острого подагрического приступа. Окончательное выделение подагры как самостоятельной болезни принадлежит другому клиницисту – Гарро, который отделил хронический подагрический артрит от ревматоидного. Но особенно важны исследования, относящиеся к концу XX века (применение магнитного резонанса и компьютерной томографии), продемонстрировавшие системный микроточечный характер заболевания, который может быть установлен уже при первом приступе подагры (E.Pascuale, 1992).

Исходя из изложенного, подагру можно квалифицировать как системное тофусное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в органах и системах в местах отложения кристаллов моноурата натрия у людей с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами (В.А.Насонова, В.Г. Барскова, 2003).

Можно считать классическим утверждение, что подагрой болеют преимущественно мужчины в возрасте 40-50 лет, однако обращено внимание на возможность развития подагры у женщин в постменопаузальном периоде. При этом, если еще 20 лет тому назад на 20 заболевших мужчин регистрировалась 1 женщина, обычно в возрасте 60-65 лет, то к концу XX века в США было отмечено 7-кратное увеличение распространенности подагры не только у мужчин, но и у женщин.

Для увеличения распространенности подагры к концу XX века имеются вполне реальные причины, среди которых на первое место ставятся характерные для развитых стран увеличение продолжительности жизни, значительное повышение ее уровня и связанное с этим нарушение питания, а ускорение ритма жизни и нарастание ее напряженности способствуют росту потребления алкоголя. Небезынтересно, что американские ревматологи обратили внимание на связь между увеличением распространенности подагры в стране и потреблением так называемой быстрой пищи (fast food) – гамбургеров и пива, в первую очередь. Эти причинные факторы, безусловно, в большей степени касаются мужчин, однако они могут иметь значение и для женщин. Для последних определенную роль может играть и нарастающее в последние годы потребление диуретиков, главным образом для снижения веса (E.Pascuale).

Наряду с перечисленными выше неблагоприятными влияниями нарастающей алкоголизации и избыточного потребления пуринов на развитие гиперурикемии (чаще) и подагры, выявились и другие, небезразличные для метаболических сдвигов факторы. В первую очередь это касается потребления лекарств – диуретиков, назначаемых больным в связи с сопутствующей артериальной гипертензией, малых доз аспирина для контроля показателей свертывающей системы крови, а также ряда других медицинских препаратов, прописываемых больным по поводу не связанных с подагрой болезней (противотуберкулезные и цитостатические агенты, никотиновая кислота, витамин В12 и др.).

Распространенность подагры, как и гиперурикемии, ко-

леблется в разных странах. Например, в бывшем СССР по данным Л.И. Беневоленской с соавт. при популяционных исследованиях гиперурикемия была установлена у 7% обследованных, а достоверная подагра – у 0,1%. Эти величины близки к распространенности гиперурикемии и подагры в Финляндии (5,2% и 0,13% соответственно). Более высокое распространение установлено во Франции (17,6 % и 0,3%-0,4% соответственно) и, особенно, в США (22% и 2,8%). Представленные эпидемиологические материалы близки по выявлению в разных популяциях более высокой распространенности гиперурикемии и существенно меньшей – подагры. Но особенно важно в этой связи отметить высокую частоту так называемой бессимптомной гиперурикемии – серьезного фактора риска подагры, что подтверждается в последние годы развитием острых подагрических артритов у больных с бессимптомной гиперурикемией и артериальной гипертензией после назначения диуретических препаратов.

Несмотря на то, что подагра относится к болезням старым, а развитие первого классического острейшего артрита не может пройти мимо внимания врачей, тем не менее, как показывает изучение анамнеза у большинства больных подагрой, правильный диагноз ставится через 7-8 лет и позже, чаще всего при возникновении тофусов. Повидимому, столь поздняя диагностика связана с быстротечностью возникновения острого подагрического артрита и бесследным (вначале) исчезновением всех его признаков, а также с недостаточным знанием врачами клинических признаков болезни.

Острый подагрический артрит начинается внезапно, с болей, как правило, в одном суставе, которые нарастают столь быстро, что уже через несколько часов человек становится практически обездвиженным. Наряду с резчайшими болями, быстро появляются гиперемия кожных покровов и припухлость пораженного сустава. Необходимо обратить внимание, что более чем у половины больных первая подагрическая атака проявляется поражением I 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 полиартрикулярный характер поражения, и, наконец, болезнь обретает черты хронического тофусного полиартрита.

Для своевременного распознавания подагрической природы артрита немаловажное значение имеет выяснение провокационных факторов развития острого, возникающего обычно ночью, артрита. Среди последних известны прием алкоголя и/или богатой пуринами пищи. Но это может быть и переохлаждение во время рыбалки, охоты или микротравматизация (игра в футбол, длительная ходьба), или, наоборот, обездвиженность (долгое нахождение за рулем, длительные перелеты). Не столь редко первые призна-

* – По материалам доклада на Московском терапевтическом обществе, 14.01.04.

ки подагрического артрита возникают после оперативного вмешательства, развития инфаркта миокарда. Приступ острого подагрического артрита может возникнуть при воздействии высокой температуры и связанной с этим гиповолемии, как это наблюдается после посещения бани, сауны, поездок в жаркие страны. Таким образом, перечисленные признаки острого и хронического подагрического артрита настолько характерны, как и перечисленные провокационные факторы, что, при их знании, диагностика болезни не должна составлять труда.

Улучшению диагностики подагры должны способствовать получающие все более широкую распространенность в практике интерниста классификационные критерии подагры (S.Wallace с соавт.), которые в 2000 г. были рекомендованы ВОЗ для широкого применения. Классификационные критерии состоят как бы из двух частей – достоверных критериев подагры как болезни и клинико-лабораторно-рентгенологических признаков, способствующих раскрытию подагрического характера артрита. Таким образом, критерии помогают не только установить достоверный диагноз подагры как тофусной болезни, но и позволяют распознать острый подагрический артрит.

Классификационные критерии диагноза подагры (S.Wallace с соавт., 1972)

А. Наличие характерных монокристаллических уратных кристаллов в синовиальной жидкости

В. Подтвержденный тофус (химическим анализом или поляризационной микроскопией)

С. Наличие 6 из 12 клинических, лабораторных и рентгенологических признаков

1. Максимальное воспаление сустава в первый день
2. Наличие более чем одной атаки артрита
3. Моноартрит
4. Покраснение сустава
5. Боль и воспаление плюснефалангового сустава первого пальца
6. Асимметричное воспаление плюснефалангового сустава
7. Одностороннее поражение тарзальных суставов
8. Подозрение на тофусы
9. Гиперурикемия
10. Асимметричное воспаление суставов
11. Субкортикальные кисты без эрозий при рентгенологическом исследовании
12. Отсутствие микроорганизмов в культуре синовиальной жидкости

Безусловным достоинством критериев является то, что акцентируется внимание на наиболее достоверных, по существу абсолютных признаках подагры, каковыми являются обнаружение кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости пораженного сустава (критерий А) и/или подтвержденный тофус (критерий В). Что касается признаков, собранных в группе С, то, как это очевидно из представленного диагностического набора, их знание и применение позволяют рано заподозрить диагноз острого подагрического артрита на основании сочетания признаков 1,3,4-6,12, как и хронического артрита при сочетании признаков 2,6,8,11 и 12, и отграничить последний от ревматоидного, с которым подагрический артрит до сих пор путают.

Необходимо обратить внимание на отсутствие в классификационных критериях такого рентгенологического признака подагры как симптом "пробойника", в основе которого лежит костный тофус. Действительно, симптом "пробойника" – высокоспецифичный диагностический критерий, однако он является поздним, отражает хроническое течение подагрического артрита и, по нашим данным, следует за развитием крупных внутрисуставных тофусов и уrolитиаза. Следовательно, ориентировка на данный признак не может служить целям ранней диагностики, но имеет большое значение для дифференциальной диагностики. Таким образом, накопленные данные по клинике и диагностике острого подагрического артрита, укрепленные изложенными выше указанными критериями, должны стать основой для распознавания уже первой атаки подагрического артрита. Мы считаем своим долгом обратить внимание на то, что 9-ый критерий – гиперурикемия – в классифика-

ционном перечне находится среди важных диагностических признаков, но он не сравним по значимости с обнаружением в полости сустава или тофусе характерных кристаллов моноурата натрия. Необходимо подчеркнуть еще раз, что острый подагрический артрит рецидивирует как моно-олигоартрит в течение определенного времени, а затем приобретает стойкий характер. И это обстоятельство характеризует подагру как болезнь интермиттирующего течения и, следовательно, лечение должно начинаться до развития стойкого артрита, когда еще отмечаются бессимптомные интервалы между острыми приступами.

Несмотря на то, что лечение подагры также хорошо разработано, как и диагностика, до сих пор отмечаются крупные недостатки в его организации. В сущности, следует принять как аксиому – диагноз подагры означает необходимость пожизненного лечения, как это уже общепризнано при решении проблем диабета, гипертонической болезни и других хронических болезней. При всей очевидной эффективности современной терапии подагры, ее не удается проводить у всех больных, которым поставлен диагноз этой болезни. Организации эффективного лечебного процесса мешают две причины:

1) недостаточное знакомство широкого круга врачей с новыми, наиболее эффективными методами лечения и лекарственными препаратами

2) не разработаны еще методики достижения безусловной приверженности больных к систематическому лечению.

Таким образом, эффективное лечение и предупреждение хронизации течения подагры – это "дуг" врач-больной, в котором врач демонстрирует глубокие знания болезни, а больной – доверие и желание исполнять его рекомендации. Поэтому одной из важнейших задач является, прежде всего, популяризация среди врачей и пациентов информации о подагре и ее лечении, доказательств возможности существенного изменения прогноза болезни и сохранения вполне удовлетворительного трудового и жизненного прогноза.

Противоподагрическая терапия должна складываться из двух направлений – купирование острого подагрического артрита и систематического лечения нарушений пуринового обмена, а по сути – проведения вторичной профилактики обострений, учитывая интермиттирующий характер болезни, при котором каждое обострение подагры значительно утяжеляет ее течение.

Для лечения острого приступа подагры применяют колхицин, подавляющий фагоцитарную активность нейтрофилов и выброс провоспалительных энзимов. Однако во многих странах, в том числе в России, предпочтение отдается нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), которые подавляют метаболизм арахидоновой кислоты, а, следовательно, продукцию циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), индуцирующей синтез провоспалительных простагландинов, и глюкокортикоиды (ГК), наиболее активно подавляющие воспаление. Пристрастие врачей в выборе того или иного препарата имеет решающее значение, по-видимому, обусловленное уровнем и глубиной знакомства с каким-либо из перечисленных методов лечения, знание их эффективности и переносимости.

В нашей стране традиционно популярны НПВП, в прежние годы неселективные: индометацин, затем диклофенак натрия (перорально или внутримышечно), а в последние годы обращено внимание на селективные НПВП.

В Институте ревматологии РАМН проведено специальное исследование эффективности и переносимости нимесулида (нимесулида), представляющего собой гранулированную, быстро растворимую форму в саше по 100 мг. Назначение нимесулида по 100 мг 2 раза в день при остром подагрическом артрите способствовало уменьшению боли и признаков воспаления в пораженном суставе уже в течение первых суток. Но особенно важно, что тщательное изучение нежелательных побочных эффектов при 14-дневном и 21-дневном лечении, соответственно при остром и хроническом подагрическом артрите, не выявило увеличения АЛТ или гамма-ГТП, несмотря на исходно повышенное их содержание у многих больных, по-видимому связанное с частым потреблением алкоголя. При таком же курсе лечения (по дозам и продолжительности) мы не отметили уси-

ления нефротоксичности при динамическом определении клиренса креатинина. Только у двух больных, у которых подагра сочеталась с сахарным диабетом, отмечено клинически значимое его снижение. Несмотря на то, что у половины больных отмечалось повышение артериального давления (АД) до приема препарата, мы не отметили существенных колебаний, включая данные суточного мониторирования АД у больных, принимавших β -блокаторы и ингибиторы АПФ. Более того, выявлялся феномен нормализации ночного АД у 60% больных при уменьшении боли и воспаления в суставах. Следовательно, нимесил не отменял антигипертензивного эффекта назначенных ранее препаратов при такой длительности курса. Собственно побочные эффекты были единичные – аллергическая реакция у одного больного и задержка жидкости с развитием небольшой отечности лица и голеней у второго из когорты пролеченных 55 больных. Еще у двух больных отмечался клинически значимый подъем АД, однако один из них самостоятельно прекратил прием антигипертензивных препаратов.

Впервые в мире полученные нами данные о высокой эффективности и удовлетворительной переносимости нимесила позволяют рекомендовать этот НПВП для лечения острого подагрического артрита. По-видимому, нимесил действительно может считаться препаратом выбора при подагре, поскольку показан его тропизм к подавлению активности ЦОГ-2 на нейтрофилах и макрофагах/моноцитах, представляющих собой ведущие клеточные популяции при подагрическом микрокристаллическом воспалении.

Что касается ГК при остром или обострении хронического подагрического артрита, то можно рекомендовать однократное или двукратное внутривенное введение (зависит от количества вовлеченных суставов) метипреда в дозах 250-500 мг, обеспечивающее быстрый и стойкий противовоспалительный ответ, сочетающийся с урикозурическим эффектом.

Таким образом, для лечения подагрического артрита показана активная противовоспалительная терапия, преимущественно в виде курсов НПВП или ГК. При затянувшихся подагрических приступах, учитывая отмеченную эффективность нимесила, как и хорошую переносимость, подтвержденную специальными исследованиями гепато- и нефротоксичности, совместимости с гипотензивными препаратами, целесообразно назначение этого препарата.

Собственно противоподагрическая терапия (применение аллопуринола) также достаточно хорошо обоснована, поскольку ее основная цель – стойкое снижение гиперурикемии и, таким образом, не только предотвращение прогрессирования подагры, но и возможное обратное развитие тофусных повреждающих процессов, при условии последовательного проведения поддерживающей терапии в индивидуально подобранной дозе.

Основные принципы противоподагрической терапии можно сформулировать следующим образом:

1) Нельзя начинать терапию аллопуринолом во время острой атаки артрита, необходимо сначала купировать суставной синдром

2) Если приступ артрита развился на фоне приема аллопуринола, что возможно в первые полгода лечения или при неадекватном подборе дозы и сохраняющейся гиперурикемии, то отменять аллопуринол не следует

3) Для профилактики острых приступов и тяжелых побочных реакций рекомендуется пользоваться методом титрования дозы аллопуринола – начинать терапию с небольшой дозы (50 мг и даже менее), далее, под контролем уровня мочевой кислоты каждые 2 недели, титровать до достижения нормоурикемии

4) Отражением правильного подбора дозы является скорость снижения уровня гиперурикемии – не более 10% от исходных цифр в течение первого месяца терапии: "чем медленнее, тем лучше".

5) Общепринято также адаптировать дозу по клиренсу креатинина: при снижении клиренса менее 30 мл/мин вообще необходимо применение низких доз аллопуринола

6) Для профилактики острого приступа артрита в начале терапии аллопуринолом возможно применение небольших доз НПВП в виде коротких курсов.

7) Необходимо помнить, что при отмене аллопуринола уровень мочевой кислоты нарастает уже в течение 3-4 дней.

Таким образом, подводя итоги по лечению острой и хронической подагры, можно было бы предложить следующие меры активности врача при контакте с больным подагрой:

1) НПВП являются первой линией в лечении острой или обострения хронического подагрического артрита

2) Нимесил, в виде быстрорастворимой гранулированной формы – весьма эффективный и безопасный препарат из известных НПВП

3) Подбор собственно противоподагрической терапии аллопуринолом целесообразно начинать в манере "титрования" дозы, начиная с небольших доз, как для избежания побочных эффектов, так и для выработки оптимально-минимальной дозы, приводящей к нормоурикемии, учитывая выраженную полиморбидность у этих больных и необходимость принимать другие лекарственные препараты.

При отказе от алкоголя и при обеспечении коррекции артериальной гипертензии и сахарного диабета – у большинства больных поддерживающая доза аллопуринола может составлять не более 100, максимум 200 мг/сутки.

4) Образование больного в отношении необходимости отказа от систематического приема алкоголя и соблюдения диеты, позволяющей сохранять вес или снижать избыточную массу тела. Обучение больного систематическому измерению индекса массы тела, ведению дневника самочувствия, уровня АД, применяемой дозы лекарств.