Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования. КрасГМУ им. Проф. В.Ф. Войно-
Ясенецкого

Кафедра терапии ИПО

РЕФЕРАТ НА ТЕМУ:

Подагра

Заведующий кафедрой: ДМН, профессор Гринштейн Юрий Исаевич

Выполнил: Ординатор 2 года обучения
Красноярского государственного медицинского университета
Весицкий А.Ю.

Красноярск 2023

Оглавление

1. Определение
2. Этиология и патогенез
3. Эпидемиология
4. Классификация
5. Клиническая картина
6. Диагностика
8. Лечение
9. Список литературы

Определение

Подагра – хроническое системное метаболическое заболевание, связанное с нарушением пуринового обмена, вследствие чего в крови повышается уровень мочевой кислоты, в тканях откладываются кристаллы натриевой соли мочевой кислоты (ураты), что клинически проявляется рецидивирующими острым артритом, хроническим воспалением, формированием подагрических узлов (тофусов).

Этиология и патогенез.

Облигатным фактором развития подагры является гиперурикемия, повышение сывороточного уровня мочевой кислоты выше 420 мкмоль/л, при котором у части пациентов происходит образование кристаллов моноурата натрия. Чем выше сывороточный уровень мочевой кислоты, тем выше риск развития подагры. Формирования кристаллов возможно и при более низком уровне показателя (360 мкмоль/л), прежде всего, у женщин.

Основными причинами гиперурикемии являются генетические факторы, приводящие к повышению реабсорбции и снижению экскреции мочевой кислоты с мочой либо к её гиперпродукции; избыточная масса тела и ожирение, повышение артериального давления, приём алкоголя, потребление большого количества животного белка, приём мочегонных препаратов, заболевания и состояния, характеризующиеся гиперурикемией.

Кристаллы моноурата натрия, формирующиеся в синовиальной жидкости и близлежащих тканях, выступают в качестве триггера острого подагрического артрита, запуская каскад иммунных реакций. Исходно происходит фагоцитоз кристаллов, благодаря высокой в клетках повышается концентрация натрия, вследствие этого происходит компенсаторный приток воды в цитоплазму и набухание клеток, параллельно резко уменьшается содержание калия, индуцируя активацию внутриклеточных инфламмасом, в результате которого синтезируется широкий спектр провоспалительных цитокинов, хемокинов (прежде всего интерлейкина-1 (ИЛ-1), а также ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и др.). Их продукция способствует развитию острой массивной воспалительной реакции, вазодилатации, быстрой миграции к месту воспаления иммунных клеток, преимущественно нейтрофилов. Клинически это проявляется острым приступом артрита. Хронический, вялотекущий воспалительный процесс, связанный с наличием в суставах и окружающих тканях кристаллов моноурата натрия, протекает и вне острого приступа артрита.

Эпидемиология

Заболеваемость подагрой составляет в различных популяциях от 5 до 70 на 1 000 среди мужчин и 1-10 среди женщин. Распространённость подагры среди взрослого населения колеблется в европейских странах от 0,9% до 2,5%, в США достигает 3,9%. Пик заболеваемости у мужчин в возрасте 40-50 лет, женщин – после 60 лет (в постменопаузальном периоде). Подагра среди мужчин встречается в 6-7 раз чаще, в старческом возрасте – в 3 раза чаще.

Более редкое развитие подагры у женщин объясняется большей экскрецией уратов с мочой вследствие эффекта эстрогенов.

По данным эпидемиологического исследования, проведенного в 2013 году в России, частота подагры среди жителей в возрасте старше 15 лет составила 0,1%, что выше, чем в Японии (0,05%), но ниже чем в большинстве стран Европы и США (0,5-3,5%). В отдельных этнических группах жителей Полинезии, Филиппин и Новой Зеландии частота подагры достигает 10%. Изучение динамики заболеваемости в США показало нарастание частоты подагры - с 1999 по 2006гг. в 7 раз. Тенденция к росту заболеваемости отмечена и в других развитых странах.

Классификация

Подагру классифицируют по этиопатогенетическому признаку, механизму накопления мочевой кислоты, клиническому течению заболевания и вариантам суставных проявлений.

По этиопатогенетическому признаку выделяют:

- первичную (идиопатическую, генетически детерминированную) подагру;
- вторичную подагру (вызванную другим заболеванием или медикаментами).

По механизму накопления мочевой кислоты подагра может быть:

- метаболического типа; □ гипоекскреторного типа; □ смешанного типа.

По клиническому течению выделяют следующие формы заболевания (Американская ассоциация ревматологов):

- бессимптомная гиперурикемия;
- острый подагрический артрит;
- подагра с развитием тофусов;
- мочекаменный уролитиаз и другая ассоциированная с подагрой патология почек.

В развитии подагры выделяют четыре стадии:

- Бессимптомная гиперурикемия с отсутствием депозитов моноурата натрия
- Бессимптомная гиперурикемия с наличием депозитов моноуратов натрия, но без симптомов или анамнеза подагры
- Депозиты моноурата натрия с текущим или предшествующим эпизодом подагрического артрита
- Хроническая тофусная подагра.

Клиническая картина

Первичная подагра возникает из-за дефектов ферментов, которые участвуют в синтезе мочевой кислоты, а также из-за нарушений механизма ее выделений почками.

Вторичная подагра является осложнением некоторых заболеваний, последствием отравления отдельными лекарствами, свинцом.

Жалобы больных начинаются в тот момент, когда концентрация мочевой кислоты в крови превышает все нормы, достигает критического уровня, и ее кристаллы начинают оседать в полости сустава, в почках, образуя там своеобразное "депо", место накопления.

Более чем у половины больных первая атака начинается с моноартрита I ПлФС стопы, со временем этот сустав поражается у 90% больных подагрой.

Среди ночи, чаще во второй половине, больной просыпается от резкой, пульсирующей боли в одном или нескольких суставах. Чаще всего это суставы большого пальца стопы. Сустав быстро опухает, кожа становится горячей на ощупь, красной, блестящей, натянутой. Боль усиливается даже от легкого прикосновения. Возможно повышение температуры тела. Приступ может продолжаться несколько дней. К утру интенсивность боли несколько уменьшается, но к ночи приступ повторяется вновь. Такое состояние может длиться неделю. Следующий приступ может возникнуть через несколько месяцев, хотя межприступный период иногда продолжается несколько лет.

Со временем частота и жестокость подагрических атак возрастает, боль и ограничение движений в суставах, припухлость и их деформация становятся более стойкими. Кроме суставов больших пальцев стопы, могут страдать и локтевые суставы, мелкие суставы кистей.

Со временем на коже в месте поражения сустава, а также в области ушной раковины, на крыльях носа, на веке образуются плотные, безболезненные при надавливании, просвечивающие через кожу подагрические узлы, т.н. тофусы, состоящие из солей мочевой кислоты. Их размер колеблется от нескольких миллиметров до одного-двух сантиметров. Иногда кожа в этих местах истончается, лопается и образуется свищ, через который начинает отходить белая творожистая масса.

Так как она и является, по сути, сгустком кристаллов мочевой кислоты, больные отмечают значительное улучшение самочувствия. Но тем не менее, появление тофусов означает, что болезнь приняла хроническую форму и началось поражение внутренних органов.

Как правило, в процесс вовлекаются почки, в которых начинают откладываться урановые соли. Вследствие чего поражаются выделительные функции почек и проявляется мочекаменная болезнь, которая нередко приводит к хронической почечной недостаточности.

В настоящее время выделяют три основных клинико-морфологических варианта поражения почек при подагре:

- Мочекаменная болезнь

- Интерстициальный нефрит
- Гломерулонефрит
- Острая обструктивная уратная нефропатия
- Амилоидоз почек.

Диагностика

В 2015г. Американской коллегией ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лигой (EULAR) приняты новые классификационные критерии подагры. Критерии основаны на балльной оценке отдельных признаков и включают ультрасонографию суставов или двухэнергетическую КТ.

Максимально возможное количество баллов – 23. Для достоверного диагноза достаточно 8 баллов.

Таблица 1. Классификационные критерии диагностики подагры ACR/EULAR (2015)

Критерии	Категории	Баллы
Шаг 1. Критерий включения (критерии, приведенные ниже, применяются только к тем пациентам, у которых есть указанный критерий)	Наличие по крайней мере одного эпизода отечности, боли или повышенной чувствительности в периферическом суставе	
Шаг 2. Достоверный критерий (при его наличии можно классифицировать состояние как подагру без использования нижеприведенных критериев)	Обнаружение кристаллов МУН в пораженном суставе или бурсе (например, в синовиальной жидкости) или тофусе	
Шаг 3. Критерии (должны использоваться, если достоверный критерий не выявлен)		
Клинические		
Эпизод(ы) типичных симптомов с вовлечением сустава/бурсы ¹	Голеностопный сустав либо суставы средней части стопы (моно- или олигоартрит без вовлечения первого плюснефалангового сустава)	1
	Вовлечение первого плюснефалангового сустава (моно- или олигоартрит)	2
Особенности симптомов когда-либо бывшего приступа:		
• эритема над пораженным суставом (сообщено пациентом или наблюдается врачом)		
• невозможность терпеть прикосновение и давление на пораженный сустав	наличие одного критерия наличие двух критериев наличие трех критериев	1 2 3
• значительные трудности при ходьбе или неспособность использовать пораженный сустав		
Временная характеристика когда-либо бывшего приступа		
Наличие когда-либо ≥ 2 признаков, независимо от противовоспалительной терапии:		
• развитие максимальной боли в течение <24 ч	Один типичный приступ	1
• разрешение симптомов в течение ≤ 14 дней	Повторяющиеся типичные приступы	2
• полная регрессия симптомов (до исходного уровня) между эпизодами		
Клинические признаки тофуса		
Узел с наличием отделяемого или мелообразный, под прозрачной кожей с вышележащей васкуляризацией, с типичной локализацией: суставы, уши, bursa локтевого отростка, подушечки пальцев, сухожилия (например, ахиллы)	Представлены	4
Лабораторные		
Сывороточный уровень МК: измерение уриказным методом		
В идеале анализ должен быть выполнен в период, когда пациент не получал уратснижающей терапии и по истечении >4 нед. от начала эпизода (т. е. во время межприступного периода); если возможно, анализ должен быть пересдан с соблюдением этих условий. Должен быть выбран самый высокий показатель независимо от времени проведения исследования ²	<4 мг/дл (0,24 ммоль/л) 6–<8 мг/дл (0,36–<0,48 ммоль/л) 8–<10 мг/дл (0,48–<0,60 ммоль/л) ≥ 10 мг/дл ($\geq 0,60$ ммоль/л)	-4 2 3 4
Анализ синовиальной жидкости, полученной из когда-либо пораженного сустава или сумки (должен быть проведен обученным специалистом) ³	Кристаллы МУН не выявлены	-2
Методы визуализации⁴		
Признаки наличия депонирования уратов в когда-либо пораженном суставе или бурсе: ультразвуковой признак двойного контура ⁵ или демонстрация уратных депозитов при помощи двухэнергетической компьютерной томографии ⁶	Представлены (любым способом)	4
Визуальные признаки обусловленного подагрой повреждения сустава по данным обычной рентгенографии кистей или стоп: демонстрация по крайней мере одной эрозии ⁷	Представлены	4
Примечания:		
¹ - Эпизоды бывших когда-либо симптомов, которые включают припухлость, боль, болезненность при пальпации в периферическом суставе или бурсе.		
² - Если сывороточный уровень МК <4 мг/дл (0,24 ммоль/л), следует вычитать 4 балла; если составляет 4–6 мг/дл (0,24–0,36 ммоль/л), то считать этот пункт как 0 баллов.		
³ - Если проведенная обученным специалистом поляризационная микроскопия СЖ, полученной из когда-либо пораженного сустава, не выявила кристаллов МУН, следует вычитать 2 балла. Если СЖ не была оценена, присвоить этому пункту 0 баллов.		
⁴ - Если методы недоступны, оценить этот пункт в 0 баллов.		
⁵ - Гиперэхогенная прерывистая полоска по поверхности гиалинового хряща, не зависящая от угла осмотра (ложноположительный признак двойного контура может появиться на поверхности хряща, но должен исчезнуть при изменении угла осмотра).		
⁶ - Наличие соответствующих цвету кодировки уратов в области суставов или периартикулярно.		
⁷ - Эрозия определена как кортикальный дефект со склеротической каймой и нависающими краями, исключая дистальные межфаланговые суставы и признак «крыла чайки».		
Максимально возможное количество баллов — 23. Для достоверного диагноза подагры достаточно 8 баллов и более.		

Лечение

- Немедикаментозные методы :
 - Малопуриновая диета – состоит в исключении бульонов и соусов, ограничении мясных и рыбных продуктов, бобовых, крепкого кофе и чая. Количество белков сокращается до 1 г/кг, жиров -- менее 1 г/кг, потребность в калориях удовлетворяется в основном за счёт углеводов.
 - Снижение повышенной массы тела
 - Отказ от употребления пива и крепких алкогольных напитков
 - Диетические рекомендации заключаются, алкоголя.
 - Обильное питье - выпиваемая жидкость (до 2-3-л в день),
 - Регулярное посещение бани или сауны, что способствует вне почечному выведению мочевой кислоты.

Перед выбором терапии каждый больной подагрой должен быть соответствующим образом обследован. Должны быть проанализированы величина и стойкость гиперурикемии и суточной урикозурии, функция почек и состояние мочевыводящих путей, определена стадия заболевания и сопутствующие болезни.

- Медикаментозная терапия:
 - Нестероидные противовоспалительные препараты

Купирование острого подагрического артрита осуществляется нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Широко применяется Диклофенак, на первый приём назначают перорально в дозе 200 мг., а затем по 150мг в сутки, либо внутримышечно по 3 мл 1-2 раза в сутки. Хорошо зарекомендовали себя НПВП с селективной ингибированием ЦОГ-2 - фермента, участвующего в синтезе простагландинов - медиаторов отека, воспаления и боли. Обратимо ингибирует образование простагландина E2 как в очаге воспаления, так и в восходящих путях ноцицептивной системы, включая пути проведения болевых импульсов в спинном мозге.

- Колхицин

Также, к первой линии терапии относят Колхицин. Эффект препарата обусловлен уменьшением высвобождения лизосомальных ферментов из нейтрофилов, снижением образования лактата, стабилизацией рН тканевой жидкости и ограничением кристаллизации мочевой кислоты.

Абсолютным противопоказанием назначения колхицина считается сочетание почечной и печеночной недостаточности. Колхицин назначается по 1 мг каждые 2 часа до купирования приступа, максимально 4-5 мг в сутки.

В соответствии с новыми рекомендациями ACR (2020) при атаке подагры, а также ее рецидивах, возникающих несмотря на поведение УСТ, предпочтительно назначение колхицина в низких дозах (до 1,5 мг/сут) в течение 3—6 мес

- ГКС

Острый приступ подагры можно купировать, вводя в воспалённый сустав глюкокортикостероиды, предварительно эвакуировав синовиальную жидкость, а также назначая эти препараты внутрь (преднизолон 20-40 мг в течение 3-4 дней) или внутримышечно. Проводится если НПВП неэффективны или плохо переносятся.

- Аллопуринол

Лечение антиподагрическими средствами проводится только после купирования подагрического артрита, обычно не ранее, чем через 3 недели.

Вопрос о начале специфической терапии решается положительно при значительной выраженности урикемии (более 0,6 ммоль/л) и наличии тофусов. В этой ситуации возможно применение как аллопуринола, так и урикозурических средств.

Доза аллопуринола подбирается индивидуально. Начальная доза препарата 100мг в сутки, затем ежедневно суточную дозу увеличивают на 100мг и доводят до 200-300мг. при легких формах заболевания и до 500-600 мг при формах средней тяжести и тяжелых. Эффективность лечения контролируется путём повторного определения уровня мочевой кислоты в крови.

Желательный уровень этого показателя -- менее 0,36 ммоль/л (у мужчин), а идеальный -- в пределах в пределах 0,24-0,3 ммоль/л.

Обычно под влиянием аллопуринола уровень мочевой кислоты понижается через 24-48 часов и нормализуется при подборе адекватной дозы через 4-14 дней.

Рассасывание подкожных тофусов наблюдается не ранее чем через 6-12 месяцев непрерывной терапии аллопуринолом.

- Фебуксостат

У пациентов с подагрой, которые нечувствительны к Аллопуринолу или имеют противопоказания к его назначению, необходимо использовать Фебуксостат – непуринный селективный ингибитор ксантиноксидазы, который метаболизируется исключительно в печени и оказывает минимальное воздействие на другие ферменты, вовлеченные в пуриновый и пиримидиновый обмен. Фебуксостат в дозе 80 мг соответствует дозе Аллопуринола 300мг.

- Пробенецид

Урикозуретик, способствующий повышению экскреции мочевой кислоты с мочой. Назначают в первоначальной дозе 0,25 г 2 раза в день. Урикозурический эффект препарата развивается уже через 30 минут. Через 3-4 дня, при недостаточном снижении урикемии, каждые 1-2 недели повышают дозу препарата на 0,5 г.

Недостатком препарата является нередко развивающаяся резистентность к лечению.

- Сульфинпиразоном

начинают с дозы 0,3-0,4 г/сутки, назначая её 2 раза в день. Первую дозу препарата рекомендуют принимать как можно раньше утром, а последнюю -- как можно позже

вечером. Через 3-4-дня при отсутствии достаточного снижения уровня мочевой кислоты в крови суточную дозу сульфипиразона постепенно, каждую неделю, повышают на 0,1 г. Но не более 0,8 г/сутки, увеличивая число приёмов в течение дня до 3-4. Обычно поддерживающая доза препарата составляет 0,3-0,4 г/сутки.

- Бензбромарон (хипурик, дезурик, нормурат)

Отличается от других урикозурических средств пролонгированным действием, может назначаться 1 раз в сутки. Обычная доза составляет 0,08-0,1 г в день, максимальная -- 0,6 г.

В лечении подагры возможно применение комбинации аллопуринола с урикозурическими средствами.

- Лезинурад

Перспективными представляются новые блокаторы транспортеров мочевой кислоты в почках – Лезинурад и Веринурад. Рекомендуется принимать Лезинурад по 200мг 1 раз в сутки, в комбинации с ингибиторами ксантиноксидазы при недостаточном ответе на монотерапию Аллопуринолом или Фебуксостатом, но при наличии СКФ>45мл/мин.

Список литературы

1. Клинические рекомендации Подагра 2018г
2. Прожерина Юлия, Широкова Ирина ПОДАГРА: НОВОЕ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ // Ремедиум. 2021. №2.
3. Куницкая Н.А. ПОДАГРА: НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ // Врач. 2021. №6.
4. Елисеев М.С. ЛЕЧЕНИЕ ПОДАГРЫ: ПРОБЛЕМЫ, ПАРАДОКСЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ // МС. 2020. №2.
5. Лебедев П.А., Гаранин Андрей Александрович, Новичкова Н.Л. ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПОДАГРЫ - СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ // Современная ревматология. 2021. №4.
6. Шостак Н. А., Правдюк Н. Г., Логинова Т. К., Лазаренко Г. Н. ГИПЕРУРИКЕМИЯ, ПОДАГРА И КОМОРБИДНОСТЬ // Клиницист. 2022. №3.