

Подагра

БОЛЕЗНИ СУСТАВОВ ЗАНЯТИЕ 2

*РОМАНЧУК Л.Н.
1 КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ*

подагра



подагра



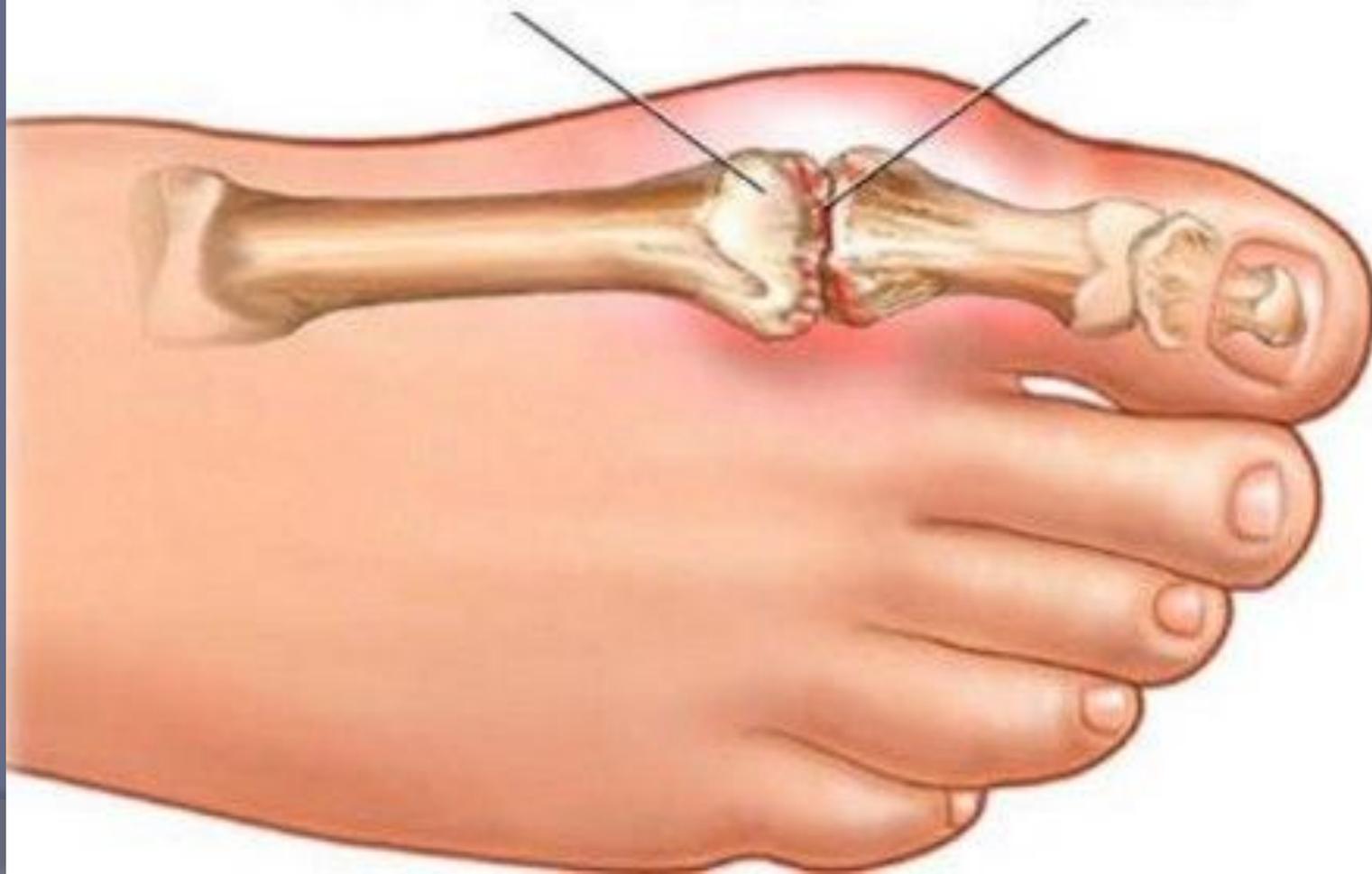
подагра

Подагра (M10)- системное заболевание, связанное с нарушением пуринового обмена, характеризующееся гиперурикемией, отложением уратов в суставных или околосуставных тканях с развитием воспаления.

подагра

Поврежденный и
воспаленный сустав

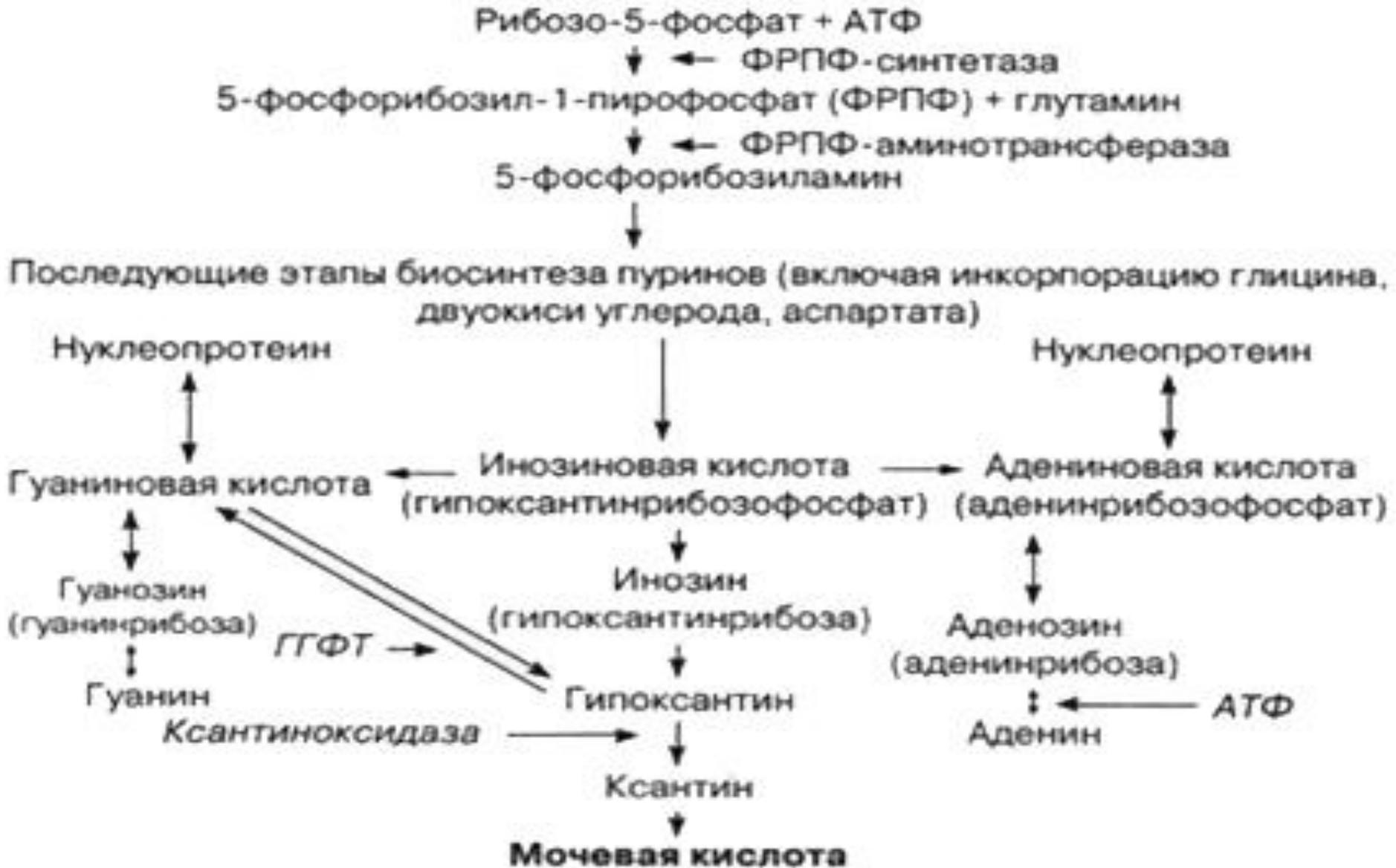
Кристаллы мочевой
кислоты



Этиология подагры

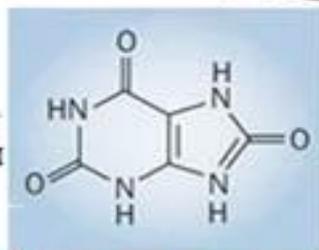
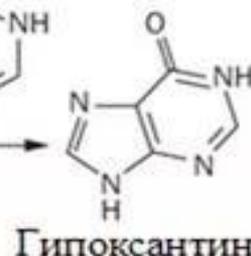
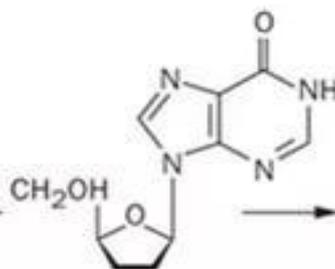
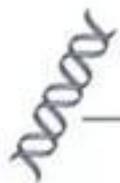
- Источник мочевой кислоты- пуриновые соединения, которые поступают в пищу или образуются в организме.
- Гиперурикемия - мочевая кислота более 0,36 ммоль /л

Метаболизм мочевой кислоты



Пуриновые азотистые основания

ДНК и РНК
(клеток организма)



Свободные пуриновые основания
(Всасывание из просвета кишечника
в кровеносное русло)



ПИЩА



КИШЕЧНИК

Экскреция
(уратов)

Экскреция
(уратов)

Реабсорбция
(уратов)



ПОЧКИ

Переваривание ДНК и РНК, поступающих с
пищей (растительного или животного
происхождения), с высвобождением
свободных пуриновых оснований

Причины гиперурикемии: повышенное образование мочевой кислоты

1 Наследственные:

1. снижение гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы
2. Высокая активность 5-фосфорибозил-1-пирофосфатсинтетазы
3. Дефицит глюкозо-6-фосфата

2 Нозологические формы:

1. Усиление обмена нуклеотидов (лейкозы, полицитемия, эритроцитозы, гемолитическая анемия, лимфома и др.)
2. Опухоли
3. Псориаз
4. СКВ, СС
5. Гиперпаратиреоз
6. Ожирение
7. Болезнь Гоше
8. Инфекционный мононуклеоз

Причины гиперурикемии: повышенное образование мочевой кислоты

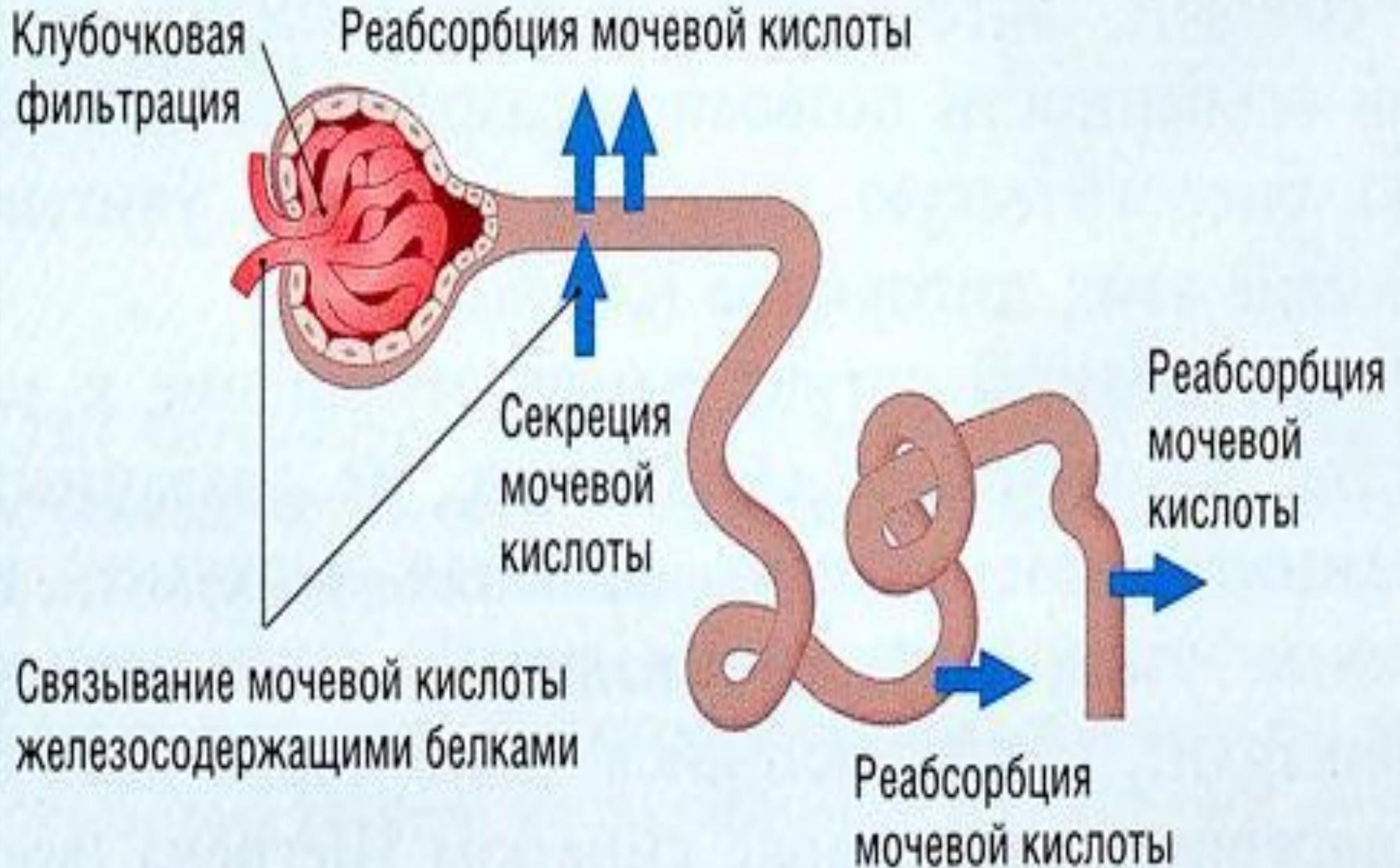
3 Лекарства, диета, хронические интоксикации:

- Этанол
- Пуриновая диета
- Фруктоза
- Никотиновая кислота
- Цитотоксические препараты
- Варфарин
- Ацетилсалициловая кислота
- Гепарин
- Диуретики (тиазидовые)
- Вит. В12 (высокие дозы)
- Свинцовая интоксикация
- Циклоспорин
- Противотуберкулезные препараты (пиразинамид)

Причины гиперурикемии: замедление выведения мочевой кислоты почками

- ХПН
- Тубулоинтерстициальные болезни почек
- Свинцовая нефропатия
- Обезвоживание
- Диабетический кетоацидоз
- Преэклампсия
- Ожирение
- Гиперпаратиреоз
- Гипотиреоз
- Саркоидоз
- Хроническая бериллиозная интоксикация

Экскреция мочевой кислоты



Течение подагры

1. Бессимптомная гиперурикемия
2. Острый подагрический артрит
3. Межприступный период
4. Хроническая тофусная подагра

Тяжесть течения подагры

1. Легкое (приступы артрита 1-2 раза в год не более 2 суставов)
2. Средней тяжести (3-5 приступов в год 2-4 суставов)
3. Тяжелое (более 5 приступов в год, множественность поражения, тофусы)

Поражение почек

1. ХТИН
2. Мочекислая нефропатия
3. Уратный нефролитиаз

Диагностические критерии подагры (ВОЗ 2000 г.)

А. Выявление кристаллов уратов в синовиальной жидкости.

В. Верификация кристаллов при подозрении на тофусы

С. Анализ 2 клинико-лабораторных признаков

(необходимо не менее 6):

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

План обследования

- ⊙ **Общий анализ крови** вне приступа без особых изменений, во время приступа нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение СОЭ.

Общий анализ мочи – при развитии подагрической нефропатии: протеинурия умеренная, оксалатурия, при снижении функции – уменьшение относительной плотности мочи.

Биохимический анализ крови в периоде обострения повышение содержания серомукоида, фибрина, гаптоглобина, сиаловых кислот, альфа₂- и гамма-глобулинов, мочевой кислоты.

Пробы Реберга и Зимницкого

позволяют оценить функцию почек при наличии подагрической нефропатии и диагностировать хроническую почечную недостаточность.

Определение суточного выделения мочевой кислоты с мочой и клиренса мочевой кислоты позволяет установить тип нарушения пуринового обмена (метаболический, почечный и смешанный).

План обследования

- Рентгенологическая картина
- **Для подагры типичны внутрикостные кистовидные образования** различных размеров. Хронический подагрический артрит может сопровождаться деструкцией хряща (сужение щели сустава) и развитием краевых костных эрозий. Так называемый **симптом пробойника** — краевые костные эрозии или кистовидные образования правильной формы с четкими иногда склерозированными контурами - наблюдается при подагре нечасто и неспецифичен. Более характерна возникающая с течением времени выраженная деструкция не только субхондрального участка кости, но и всего эпифиза и даже части диафиза (внутрисуставной остеолиз). При этом может наблюдаться значительное расширение «изъеденных» суставных отделов костей и заострение их краев.

План обследования

Рентгенологическая картина

Костные анкилозы при подагре описаны, но чрезвычайно редки. Локализация- обычно наиболее выраженная патология обнаруживается в суставах стоп (в первую очередь в суставах больших пальцев) и кистей. Редко поражаются плечевые, тазобедренные, крестцово-подвздошные суставы и позвоночник. Деструктивные изменения суставов или внутрикостные кисты рассматриваются как признак «тофусной» подагры. Костные изменения при подагре редко уменьшаются на фоне специфической терапии, со временем они даже могут несколько увеличиваться. Тофусы, расположенные в мягких тканях, также могут быть обнаружены с помощью рентгенографии, особенно, если они кальцифицируются.

подагра



Подагрический тофус



Подагрические отложения в локтевом суставе.

План обследования

- *Поляризационная микроскопия* синовиальной жидкости и других тканей (например, тофусов) имеет незаменимое значение в диагностике подагры. С помощью данного метода удастся обнаружить характерные кристаллы уратов, имеющие иглообразную форму, а главное, своеобразные отличительные светооптические свойства — отрицательное двойное лучепреломление и ряд других. Основное диагностическое значение имеет обнаружение внутриклеточных кристаллов. Чувствительность этого исследования составляет 69%, специфичность около 97%.

Лечение

Диета

С созданием высокоэффективных лекарственных средств другие методы терапии подагры отошли на «второй план». Действительно, даже очень строгая, малопуриновая диета способна уменьшить урикемию не более чем на 0,06 ммоль/л, а суточную урикозурию — не более чем на 200—400 мг, что явно недостаточно у большинства больных. Однако, у ряда больных подагрой (при относительно невысокой гиперурикемии и нечасто рецидивирующем артрите) ограничения в диете, снижение повышенной массы тела, отказ от употребления пива и крепких алкогольных напитков могут принести ощутимый лечебный эффект и должны быть испробованы перед назначением лекарственных средств.

Общие принципы лечения препаратами, уменьшающими гиперурикемию

- Нельзя начинать лечение этими препаратами в период острого приступа, лечение проводится только в межприступном периоде.
- Следует принимать препараты длительно (годами). Можно делать небольшие паузы (по 2-4 недели) в период нормализации уровня мочевой кислоты в крови.
- Необходимо учитывать тип нарушения пуринового обмена (метаболический, почечный, смешанный). Если тип не установлен, следует применять урикоингибиторы, но не урикозурические средства.
- Следует поддерживать суточный диурез около 2 л (потребление 2.5 л жидкости в сутки), назначать средства, повышающие рН мочи (*натрия гидрокарбонат, уралит, магурлит, солуран*).
- Целесообразно в первые дни лечения проводить профилактику суставных кризов *колхицином* (1 мг в сутки) или *индометацином* (75 мг в сутки).

Купирование острого подагрического артрита

● *Общие мероприятия*

- При остром приступе подагры больному необходимо предоставить полный покой, особенно больной конечности, придать возвышенное положение больной ноге, в случае выраженной воспалительной реакции к больному суставу приложить пузырь со льдом, а после стихания боли — согревающий компресс.

Рекомендуется также обильное питье (2-2.5 л жидкости в день).

Купирование острого подагрического артрита

○ Для медикаментозного купирования приступа подагры применяется колхицин или НПВС.

○ Считается, что колхицин способен устранить симптомы острого подагрического артрита примерно у 80% больных в пределах 48 ч после начала терапии.

Колхицин назначают обычно внутрь, в первоначальной дозе 0,5 мг (в соответствии с рекомендациями других авторов — 1 мг). Затем каждый час назначают дополнительно по 0,5 мг препарата (или по 1 мг каждые 2 ч) до полного купирования артрита или до появления поноса (рвоты), 6—8 мг в сутки. Доза препарата должна быть уменьшена при снижении клиренса креатинина ниже 50—60 мл/мин. У большинства больных эффект отмечается уже от 0,5 мг колхицина и становится отчетливым к 12 ч лечения. **Более одних суток колхицин для лечения острого приступа подагры, как правило, не применяют.** Возможно совместное применение при остром подагрическом артрите колхицина в небольших дозах (0,5 мг 2 раза в день) и НПВС.

Купирование острого подагрического артрита

- Среди НПВС предпочтение отдается препаратам с быстрым началом действия и наиболее активным в противовоспалительном отношении: **индометацину, диклофенак-натрию и фенилбутазону (бутадиону)**, но не ацетилсалициловой кислоте. Индометацин и диклофенак-натрий на первый прием назначают внутрь в дозе 50—100 мг (диклофенак-натрий может быть введен внутримышечно в дозе 75 мг). Затем при необходимости через каждые 2—3 ч прием одного из первых двух препаратов повторяют в дозе по 25—50 мг. В первые сутки доза индометацина или диклофенакнатрия может достигать 200 мг и даже 400 мг.

Купирование острого подагрического артрита

- Острый приступ подагры можно купировать, вводя в воспаленный сустав **ГКС** (предварительно эвакуировав синовиальную жидкость), а также назначая эти препараты внутрь (преднизолон 20—40 мг в течение 3—4 дней) или инъекционно. К такому методу лечения приходится прибегать, если колхицин или НПВС неэффективен или плохо переносится.

Лечение часто рецидивирующего подагрического артрита

- Антиподагрические средства делятся на три группы:

1. Урикодепрессивные средства

(уменьшают синтез мочевой кислоты путем ингибирования фермента ксантиноксидазы).

2. Урикозурические средства

(повышают экскрецию мочевой кислоты путем уменьшения реабсорбции уратов и увеличения секреции их в почках).

3. Средства смешанного действия

(сочетают урикодепрессивный и урикозурический эффекты).

Больным с гипоксcretорной подагрой следует назначать урикозурические препараты, а при гипепродукционной подагре – ингибиторы синтеза пуринов.

Урикодепрессивные средства

○ **Аллопуринол (милурит)** — ингибирует фермент ксантиноксидазу, в результате чего нарушается превращение гипоксантина в ксантин и далее в мочевую кислоту, содержание ее в крови снижается, одновременно снижается урикозурия, поэтому нет риска образования уратных камней в мочевых путях. Препарат можно применять и при наличии почечной патологии (но без выраженной почечной недостаточности).

○ **Показания**

- первичная или вторичная подагра, связанная с заболеваниями крови или их лечением;
- лечение первичной или вторичной гиперурикемической нефропатии с признаками подагры или без них;
- лечение больных с рецидивирующими уратными камнями в почках;
- профилактика уратных отложений, уролитиаза или гиперурикемической нефропатии у больных лейкемией, лимфомой и злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапевтические средства, способствующие возникновению гиперурикемии;
- подагра с хронической артропатией и крупными узлами, при которой уменьшение узлов сопровождается стиханием болей и улучшением движений в суставах.

- **Аллопуринол** выпускается в таблетках по 0.1 и 0.3 г.
- **Методика лечения аллопуринолом:** суточная доза аллопуринола зависит от тяжести подагры и уровня мочевой кислоты в крови.
- Начальная доза препарата составляет 100 мг в сутки, затем ежедневно суточную дозу увеличивают на 100 мг и доводят до 200-300 мг при легких формах заболевания и до 400-800 мг при формах средней тяжести и тяжелых.
- Уровень мочевой кислоты в крови начинает снижаться на 2-3-й день и достигает нормальных цифр на 7-10-й день.
- По мере снижения урикемии снижается дозировка аллопуринола, стойкая и полная нормализация урикемии обычно наступает через 4-6 месяцев, после чего назначается поддерживающая доза 100 мг в сутки.

Урикозурические средства

- Урикозурические средства обладают свойством снижать канальцевую реабсорбцию уратов, в результате чего повышается выделение мочевой кислоты почками.
- **Показания к назначению урикоэлиминаторов: почечный (гипоэкскреторный) тип подагры при отсутствии выраженной подагрической нефропатии; смешанный тип подагры при суточной экскреции мочевой кислоты менее 2.7 ммоль (менее 450 мг); непереносимость аллопуринола.**

Урикозурические средства

- При лечении урикозурическими средствами необходимо принимать во внимание следующее.
- Основным способом усиления выделения уратов почками является увеличение диуреза. При большом диурезе концентрация уратов в моче снижается и уменьшается их склонность к кристаллизации. Увеличивается также минутный диурез, что способствует росту клиренса уратов.
- Кроме того, для усиленного выделения уратов необходимо производить ощелачивание мочи (например, путем ежедневного приема утром 1 чайной ложки натрия гидрокарбоната).
- Таким образом, для усиления выведения уратов из организма необходимо принимать достаточное количество жидкости и производить ощелачивание мочи с помощью натрия гидрокарбоната, щелочных минеральных вод.

Урикозурические средства

- **Салицилаты** обладают урикозурическим эффектом, если их применять в суточной дозе 5-10 г. В небольших дозах салицилаты, наоборот, снижают уровень мочевой кислоты в моче и повышают ее уровень в крови. Однако необходимость длительного приема и выраженность побочных действий (в частности, гастропатии) ограничивают использование этих препаратов для лечения подагры.
- **Бенемид (пробенецид)** — производное бензойной кислоты. Вначале назначается в дозе 0,5 г 2 раза в день, в дальнейшем, в зависимости от величины гиперурикемии, можно повысить дозу, но не более чем до 2 г в сутки. Наиболее часто применяется суточная доза 1-2 г. Суточная доза 1 г усиливает экскрецию мочевой кислоты с мочой в среднем на 50% и таким образом снижает урикемию. Препарат следует применять длительно, в течение ряда лет. В начале лечения возрастает риск суставных кризов, поэтому в целях профилактики необходимо одновременно назначать колхицин (2-3 раза в день по 0.5 мг).

Комбинированные антиподагрические средства

- Можно применять комбинированный препарат **колбенид**, содержащий 0.5 г бенемида и 0.5 мг колхицина в одной таблетке. Действие бенемида блокируется салицилатами, поэтому их не назначают одновременно. Но целесообразно комбинированное применение бенемида и фенилбутазона (бутадиена).
- **Бенеמיד** хорошо переносится, но в отдельных случаях возможны диспептические явления, аллергические реакции (кожные реакции, зуд, лихорадка). **Продолжительное лечение бенемидом не рекомендуется при умеренной и преходящей гиперурикемии, сниженной клубочковой фильтрации (менее 30 мл в минуту), часто повторяющихся суставных кризах.** **Бенеמיד противопоказан при ХПН, беременности, гиперурикозурии (800-1000 мг в сутки).**

Антиподагрические средства смешанного действия

Алломарон — комбинированный препарат, содержащий 100 мг аллопуринола и 20 мг бензобромарона; сочетает действие обоих антиподагрических средств: ингибирует синтез мочевой кислоты и увеличивает экскрецию ее с мочой. Сочетание в алломароне двух препаратов — урикодепрессанта и урикоэлиминатора позволяет уменьшить риск побочного действия аллопуринола и исключить риск образования камней в почках.

Алломарон эффективно снижает синтез мочевой кислоты, благодаря этому экскреция ее при лечении алломароном остается в пределах нормы (несмотря на использование в препарате бензобромарона). В связи с этим не требуется соблюдения мер предосторожности (обильное питье, подщелачивание мочи), необходимых при проведении терапии урикозурическими средствами для предупреждения образования камней.

По эффективности 1 таблетка алломарона соответствует 300 мг аллопуринола. Обычная доза алломарона — 1 таблетка в сутки. При выраженной урикемии дозу повышают до 2-3 таблеток в день. Больным с нефролитиазом в течение первых 10-14 дней лечения алломароном следует рекомендовать обильное питье и подщелачивание мочи.

Лечение острой почечной недостаточности

- вследствие блокады внутрипочечного оттока мочи кристаллами уратов («острая подагрическая почка»). Данная ситуация относится к разряду критических и требует незамедлительной интенсивной терапии. Больной должен быть срочно госпитализирован. Осуществляются меры, направленные на стимуляцию форсированного диуреза, — внутривенное введение большого количества жидкости и одновременное применение салуретиков в больших дозах (фуросемид, лазикс внутривенно до 2 г в сутки). Назначается аллопуринол внутрь в суточной дозе из расчета 8 мг/кг и средства, ощелачивающие мочу (гидрокарбонат натрия внутривенно, ацетазоламид внутрь). Проводимая терапия считается эффективной, если в течение 1—2 сут удается добиться диуреза, составляющего не менее 100 мл в час (измеряется с помощью катетера). При отсутствии должного эффекта применяется гемодиализ.

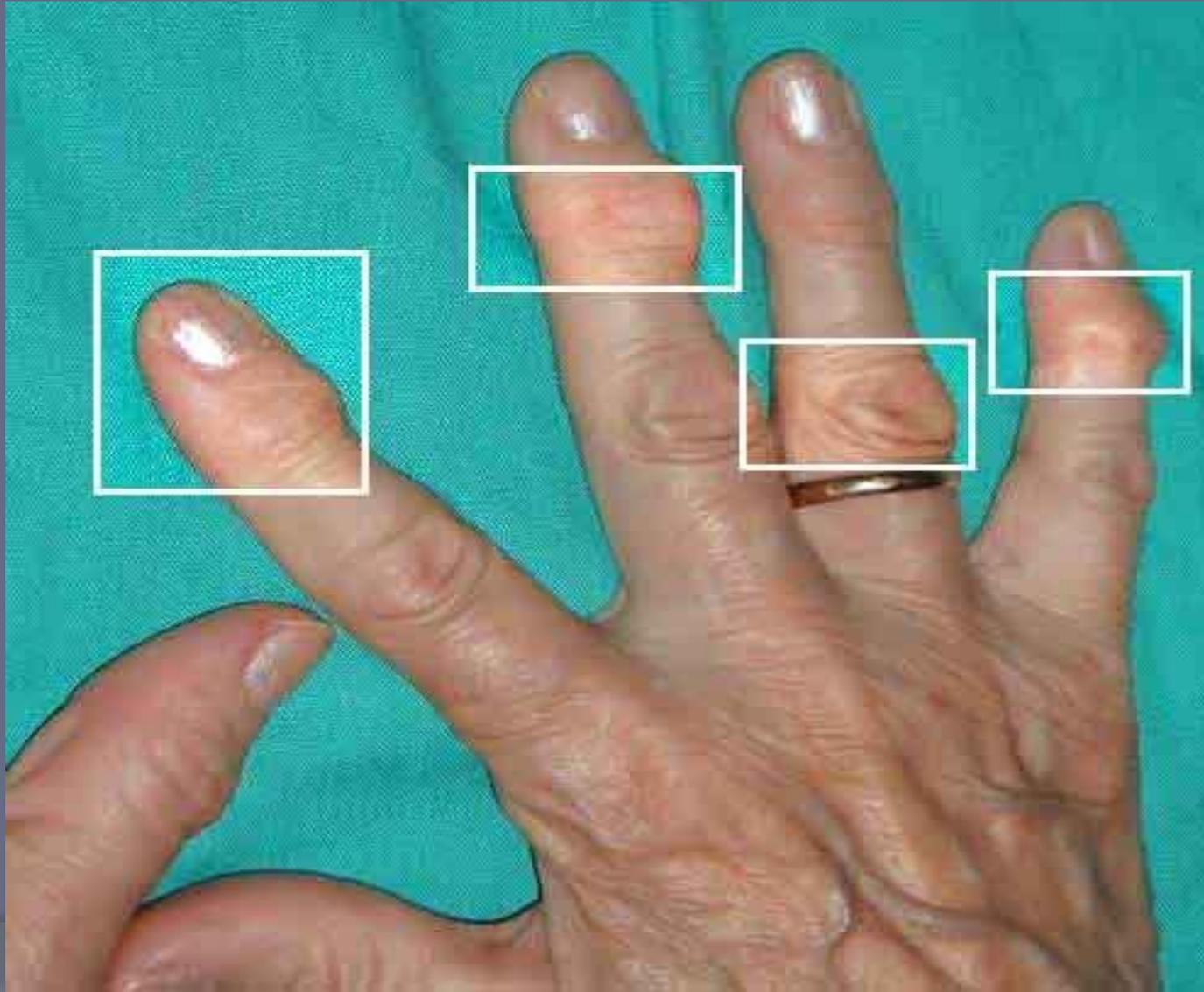
Хирургическое лечение

- При крупных тофусах и массивной инфильтрации околоуставных тканей, особенно при изъязвлении тканей и наличии свищей, рекомендуется удаление уратных отложений хирургическим путем, так как они не рассасываются при применении антиподагрических средств и могут значительно ограничивать функцию сустава. При наличии значительных разрушений хряща и эпифиза, инвалидизирующих больного, производятся восстановительные хирургические операции (артропластика и др.).

Прогноз

- **Прогноз** подагры в большинстве случаев благоприятен, особенно при своевременном распознавании и рациональной терапии. Наиболее прогностически неблагоприятными факторами считаются: раннее развитие заболевания (до 30 лет), стойкая гиперурикемия, превышающая 0,6 ммоль/л (10 мг%), стойкая гиперурикозурия, превышающая 1100 мг/сут, наличие мочекаменной болезни в сочетании с инфекцией мочевыводящих путей, прогрессирующая нефропатия, особенно в сочетании с сахарным диабетом и артериальной гипертензией

APTPO3





артроз



артроз



артроз

