

А.С. Свінцицький, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Сучасні погляди на діагностику та лікування подагри

Подагра – хронічне прогресуюче захворювання, яке пов'язане з порушенням пуринового обміну, що розвивається на тлі спадкової схильності та недотримання режиму харчування, супроводжується значним збільшенням у крові вмісту солей сечової кислоти (СК) з подальшим відкладенням їх кристалів у різних тканинах, насамперед білясуглобових і суглобових, та клінічно проявляється нападаподібно виникаючим артритом і частим ураженням внутрішніх органів.

Термін «подагра» походить від грецьких слів podos і agra та означає «нога в капкані». Ще в V ст. до н.е. сформувалися перші уявлення про це захворювання – вчення про подагричний діатез. У відомих «Афоризмах» Гіппократ узагальнив опис окремих ознак хвороби, умов їх виникнення і методів лікування. У XVII ст. англійський лікар Th. Sydenham (який сам хворів на подагру) досить детально описав клінічні прояви захворювання у своєму дослідженні Tractatus de podagra et hydrops.

Епідеміологія. В усьому світі подагра є серйозною не лише медико-соціальною, а й медико-економічною проблемою з огляду на значну поширеність та схильність до розвитку гострих рецидивуючих артритів, які призводять до тривалої непрацездатності. В останні роки відзначається тенденція до зростання захворюваності на подагру, особливо в розвинених країнах, що пов'язано зі збільшенням тривалості життя, покращенням харчування та поліпшенням діагностики захворювання.

На подагру хворіє до 2% дорослого населення, переважно чоловіки. У жінок захворювання виникає у клімактеричному періоді, їх питома вага становить 5-8%. Вважається, що пік захворюваності припадає на вік 30-45 років у чоловіків і 55-70 років – у жінок. Дані останніх епідеміологічних досліджень свідчать не лише про збільшення частоти подагри, а й про більш високу поширеність захворювання у старших вікових групах.

Етіологія. Подагра належить до мультифакторних захворювань, її виникнення пов'язують як з генетичною схильністю, так і з дією аліментарних чинників. Розвиток хвороби зумовлюють надмірне та нерациональне харчування (надлишок м'яса, риби, бобових), зловживання алкогольними напоями (пиво, сухе вино), гіподинамія, різка втрата рідини (спекотливий клімат, відвідування сауни), травми різного походження, фізичне перенавантаження, стреси, інфекційні захворювання, охолодження, голодування або лікування голодом.

Застосування тіазидних діуретиків, циклоспорину, аспірину в малих дозах (<1 г/добу) може викликати розвиток гіперурикемії, тоді як високим дозам аспірину (>3 г/добу) властива урикозурична дія. До чинників, асоційованих з гіперурикемією та подагрюю, належать інсулінорезистентність, метаболічний синдром, ожиріння, ниркова недостатність, артеріальна гіпертензія, застійна серцева недостатність, трансплантація органів. Розвиток захворювання можуть викликати деякі рідкісні порушення метаболізму, пов'язані з X-хромосомою, поліморфізм генів SLC2A9, ABCG2, SLC17A3, SLC22A12 тощо.

Патогенез. Подагру поділяють на первинну (самостійне захворювання) і вторинну (прояв інших захворювань або наслідок застосування деяких медикаментів).

Основні патогенетичні механізми розвитку **первинної подагри**:

- метаболічний, пов'язаний зі збільшенням синтезу СК унаслідок генетично зумовлених порушень у синтезі ферментів, насамперед функціональної недостатності гіпоксантингуанілфосфорибозилтрансферази, що бере участь у ресинтезі нуклеотидів з пуринів, та підвищеної активності фосфорибозилпірофосфатсинтетази;
- нирковий, пов'язаний зі зменшенням екскреції СК нирками без патологічних змін у них;
- змішаний, який характеризується поєднанням обох механізмів.

Розвиток **вторинної подагри**, як і первинної, може бути зумовлений підвищенням утворення СК та уповільненням її виведення. Підвищений біосинтез СК спостерігається на тлі істинної поліцитемії та вторинного еритроцитозу, гострого і хронічного лейкозу, мієломної хвороби, псоріазу, гіперпаратиреозу, у разі надмірного споживання продуктів, багатих на пуринові похідні, при зловживанні алкоголем, використанні продуктів, які містять фруктозу.

Фагоцитоз кристалів зумовлює вивільнення клітинами різних прозапальних речовин (колагенази, глюкокортикоїдів, нейтральної протеази тощо), цитокинів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, TNF- α), простагландинів, кінінів, токсичних оксигенних радикалів, активацію фактора Хагемана та системи комплементу, що призводить до збільшення судинної проникності, міграції нейтрофілів, неспецифічного гострого синовіту (рис. 1).

При хронічному артриті переважають явища проліферації, лімфоїдної інфільтрації синовіальної оболонки. Кристали МУН проникають до хряща і синовіальної оболонки, де й накопичуються, маючи голчастий вигляд (мікрористалічний артрит). Через дефекти хряща СК проникає до субхондральної кістки та, утворюючи тофуси, зумовлює її деструкцію.

Класифікація. Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду мікрористалічний артрит кодується таким чином:

М 10 Подагра.

М 10.0 Ідіопатична подагра.

• Подагричний бурсит.

• Первинна подагра.

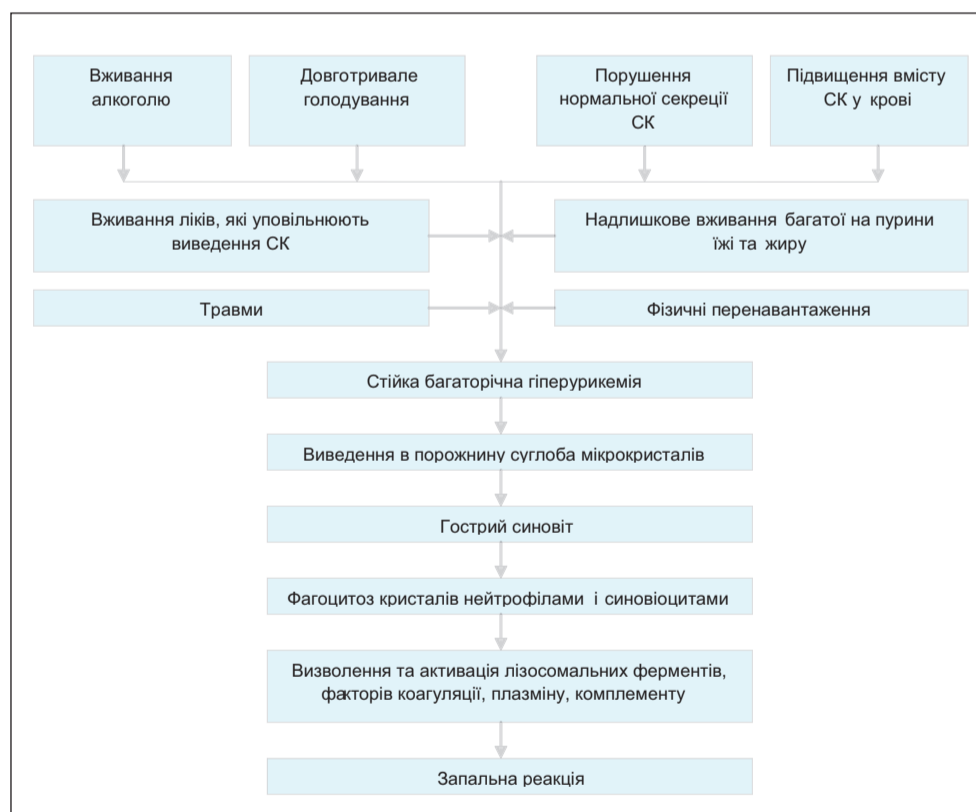


Рис. 1. Патогенез подагри

Недостатнє виведення уратів виявляється у пацієнтів із хворобами нирок, ускладненими хронічною нирковою недостатністю, при нефропатії, спричиненій свинцевою інтоксикацією, кето- і лактоацидозі, зневодненні, прийомі діуретиків, переважно тіазидних, цитостатиків, етамбутолу.

Напад подагричного артрити розвивається в результаті утворення в суглобі преципітату кристалів моноурату натрію (МУН). IgG, адсорбований на кристалах, реагує з Fc-рецепторами клітин запалення, активуючи їх, аполіпропротеїн В, що також входить до білкової оболонки уратів, гальмує фагоцитоз і клітинну імунну відповідь.



А.С. Свінцицький

• Подагричні вузли (уратні тофуси) в серці (143.8).

М 10.1 Свинцева подагра.

М 10.2 Медикаментозна подагра.

М 10.3 Подагра, зумовлена порушенням ниркової функції.

М 10.4 Інша вторинна подагра.

М 10.9 Подагра нез'ясованого генезу.

М 11 Інші кристалічні артропатії

М 11.0 Відкладення гідроксиапатиту.

М 11.1 Спадковий хондрокальциноз.

М 11.2 Інший хондрокальциноз.

М 11.8 Інші уточнені кристалічні артропатії.

М 11.9 Кристалічна артропатія нез'ясованого генезу.

Клінічну класифікацію подагри, затверджену Асоціацією ревматологів України, представлено в таблиці 1.

Клінічна картина. Гострий напад подагри зазвичай розвивається після стійкої та багаторічної гіперурикемії під впливом провокуючих чинників.

Типова гостра атака спостерігається у 50-80% випадків. Частіше вона вини-



Рис. 2. Гострий подагричний артрит плеснофалангового суглоба

кає на тлі повного здоров'я, раптово серед ночі. Напад розпочинається з появи різкого болю у I плеснофаланговому суглобі (у 60-75%); суглоб швидко набрякає, шкіра над ним червоніє, потім стає синювато-багряною, гарячою, температура тіла підвищується до 38-39°C, шкіра над суглобом блищить, напружена; його функція порушена, у результаті чого хворий втрачає здатність до пересування (рис. 2). Перші напади подагри тривають, як правило, від 3 до 10 днів, потім біль і набряк зникають, шкіра стає нормальною, функція суглоба відновлюється повністю. У деяких випадках

Таблиця 1. Клінічна класифікація подагри (АРУ, 2004)

Таблиця 1. Клінічна класифікація подагри (АРУ, 2004)	
Клінічні стадії	1) гострий подагричний артрит 2) міжнападна (інтервальна) подагра 3) хронічний подагричний артрит (загострення, ремісія) 4) хронічний тофусний артрит
Рентгенологічні стадії ураження суглобів	I – великі кістки (тофуси) в субхондральній кістці і в більш глибоких шарах, іноді ущільнення м'яких тканин II – великі кістки поблизу суглоба і малі ерозії суглобових поверхонь, постійне ущільнення білясуглобових м'яких тканин, іноді з кальцифікатами III – великі ерозії (принаймні 1/3 суглобової поверхні), остеоліз епіфізів, значне ущільнення м'яких тканин з кальцієвими депозитами
Ступінь функціональної недостатності	0 – збережена I – збережена професійна здатність II – втрачена професійна здатність III – втрачена здатність до самообслуговування
Нефролітаз; подагрична нефропатія	

першою ознакою хвороби можуть бути ураження суглобів плюсни, гомілковостопного, колінного, променево-п'ясткового, рідко – малих суглобів кистей.

Перший гострий напад зазвичай знаменує собою початок інтермітуючої подагри. У багатьох хворих на ранніх її етапах атаки виникають порівняно рідко – в середньому один раз на 1-2 роки (описано випадки загострення хвороби через 20 і більше років). У подальшому вони поступово стають частішими, тривалішими і менш гострими, а проміжки між ними відповідно скорочуються і переставляють бути безсимптомними, що свідчить про перехід інтермітуючої подагри в хронічну.

Хронічна подагра розвивається через 5-10 років після першого нападу і характеризується хронічним запаленням суглобів і періартикулярних тканин, виникненням тофусів, а також поєднаним подагричним ураженням суглобів, позасуглобових тканин і внутрішніх органів (найчастіше нирок). Ниркові ураження у хворих на подагру, які нерідко визначають прогноз захворювання, є не стільки ускладненнями, скільки вісцеральним проявом хвороби, їх часто називають «подагричною ниркою» (нефропатією).

Дуже рідко хронічний подагричний артрит розвивається після першого нападу подагри. Як правило, це трапляється у разі первинного ураження багатьох суглобів у осіб похилого віку.

За умови хронічного перебігу хвороби урати найчастіше відкладаються в суглобах стоп, гомілковостопних, колінних, ліктьових (рис. 3) і кистей (рис. 4);



Рис. 3. Відкладення уратів поблизу ліктьового суглоба



Рис. 4. Відкладення уратів біля малих суглобів кисті

рідше – у плечових, кульшових, грудинно-ключичних. Майже завжди подагра уражає суглоби великого пальця стопи. Спостерігається деформація суглобів, зумовлена як інфільтрацією періартикулярних тканин уратами, так і розвитком вторинного деформуючого артрозу; виявляють підвивих пальців, контрактури, грубий хрускіт у великих суглобах. Хворі втрачають працездатність, пересуваються з напруженням. Поступово з'являється тугорухливість суглобів, розвивається атрофія м'язів, однак анкілози виникають дуже рідко.

Ознаки клінічного розпізнавання тофусів:

- виявлення вузликів утворення, порівняно чітко відмежованого від оточуючих тканин і щільнішого, ніж вони;
- хрящова, іноді кам'яниста, консистенція утворення;
- зернисто-шершава поверхня;

- білувато-жовтий колір (у разі порівняно неглибокого розташування);

- виявлення локального тканинного набряку, що має будь-яку поверхню і продукує через поверхневу виразку білу крихкувато-рідку, рідку або пасто-подібну масу.

Основні клінічні особливості вторинної подагри:

- часте і раннє виникнення тофусів;
- значна тривалість атак;
- порівняно частий і ранній розвиток хвороби;
- досить високий рівень гіперурикемії.

Перебіг. Виділяють три варіанти перебігу подагри: легкий, середньої тяжкості, тяжкий (табл. 2).

Діагностика. Важливе місце у діагностиці подагри належить лабораторному дослідженню сечокиислої рідини (наявність СК у синовіальній рідині, тофусах, вміст СК у сироватці крові, в добовій кількості сечі і визначення кліренсу СК), а також визначенню ступеня активності подагричного запального процесу. Під час подагричного нападу в периферійній крові виявляється лейкоцитоз, зростає вміст С-реактивного білка, поступово збільшуються швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), інші показники гострої фази запалення. Під час дослідження екскреції СК визначають рівень добової уратурії на тлі дотримання пацієнтом тридобової дієти, яка виключає пурини. Високий вміст уратів у добовій сечі (понад 800 мг або понад 3,6 ммоль/л) спостерігається при надмірному утворенні СК, нирковій гіперурикемії притаманна низька добова уратурія (до 300 мг або до 1,8 ммоль/л). У разі залучення до патологічного процесу нирок можливим є діагностування сечового синдрому.

Під час аналізу синовіальної рідини визначають високий цитоз, зниження її в'язкості, наявність голчастих кристалів МУН. За допомогою біопсії підшкірних тофусів та подальшої мікроскопії на тлі дистрофічних та некротичних змін тканин виявляють білувату масу кристалів МУН та ознаки запальної реакції навколо.

Рентгенографія суглобів на ранніх етапах розвитку подагри не виявляє яких-небудь характерних змін. Повторні часті напади подагричного артриту призводять до змін в епіфізарній частині кісток. При цьому виявляють остеопороз епіфізів або мікрокісти. Останні виникають у результаті утворення невеликих конгломератів сечокислих сполук з наступним некрозом (рис. 5). У тих випадках, коли великі кістки оточені щільним валіком і мають округлу форму, констатують симптом «пробійника». Поряд із прогресуванням хвороби збільшуються розміри і кількість кісткових кіст, що, прориваючись назовні, утворюють значні крайові узури. Одночасно на рентгенограмі можна побачити



Рис. 5. Рентгенограма стоп хворого на подагру: інфільтрація уратами тканин навколо I правого плеснофалангового суглоба, остеопороз кісток I лівого плеснофалангового суглоба, утворення кіст

Тяжкість перебігу	Клінічні прояви
Легкий	Протягом року виникає не більше одного-двох нападів артриту, залучається не більше двох суглобів, немає рентгенологічних ознак суглобової деструкції, а тофуси є поодинокими
Середньої тяжкості	Чотири-п'ять нападів на рік, ураження двох-чотирьох суглобів, помірна кістково-суглобова деструкція, множинні тофуси та нефролітіаз
Тяжкий	Виникає щонайменше п'ять атак артриту протягом року, характерними є поліартрит з вираженою кістково-суглобовою деструкцією, численні великі тофуси та виражена нефропатія

Симптоми	Чутливість, %	Специфічність, %	ВП+	ВП-
Наявність на рентгенограмі асиметричного набряку	42	90	4,2	0,64
Гіперурикемія	92	91	10,2	0,09
Наявність у синовіальній рідині кристалів МУН	84	100	167,0	0,16
Ураження першого метатарзофалангового суглоба	96	97	32,0	0,04
Підтвердження наявності тофусів	30	99	30,0	0,71

Примітка. ВП+ – відношення вірогідності позитивного результату тесту; ВП- – відношення вірогідності негативного результату тесту.

ущільнення м'яких навколосуглобових тканин, яке утворюється внаслідок хронічного запалення та інфільтрації уратами. Розвиток вторинного остеоартрозу супроводжується субхондральним остеоосклерозом та остеофітозом.

Ультразвукове дослідження (УЗД) суглобів у пацієнтів з подагрою дозволяє виявити тофуси та «подвійний контур» – додаткову світлу лінію паралельно лінії переходу субхондральної кістки в хрящ.

За допомогою **магнітно-резонансної томографії (МРТ)** можна визначити тофуси в структурах суглоба у хворих з відсутністю звичних підшкірних тофусів. Ця методика також є інформативною під час проведення диференційної діагностики тофусів та новоутворень, інфекційних процесів, тунельних синдромів. Крім того, МРТ може бути добрим засобом контролю ефективності гіпоурикемічної терапії завдяки можливості оцінювати розміри і кількість тофусів у динаміці.

Комп'ютерна томографія дозволяє виявити тофуси, що локалізуються як внутрішньокістково, так і в ділянці сухожилів і м'яких тканин. За її допомогою (порівняно з УЗД та МРТ) можна більш точно диференціювати тофусні маси, оскільки середній показник за шкалою ослаблення рентгенівського випромінювання (шкала Хаунсфілда) для депозитів кристалів МУН досить стабільний і суттєво відрізняється від такого для депозитів основних кристалів кальцію, причому незалежно від кальцифікації тофусу.

Для діагностики подагричного артриту використовують розроблені 1977 року S.L. Wallace et al. критерії, які 2002 року було схвалено Всесвітньою організацією охорони здоров'я.

Діагностичні критерії подагри (S.L. Wallace et al., 1977)

I. Характерні кристали МУН у синовіальній рідині суглоба та/або

II. Тофуси, які містять кристали МУН, підтверджені хімічною або поляризаційною мікроскопією, та/або

III. Позитивні 6 із 12 перерахованих нижче ознак:

1. Більше ніж одна гостра атака артриту в анамнезі.
2. Максимально виражене запалення суглоба вже в першу добу.
3. Моноартикулярний характер артриту.
4. Гіперемія шкіри над ураженим суглобом.

5. Набряк або біль, які локалізуються в I плеснофаланговому суглобі.

6. Однобічне ураження суглобів стопи.

7. Підшкірні вузлики, які нагадують тофуси.

8. Гіперурикемія.

9. Однобічне ураження I плеснофалангового суглоба.

10. Асиметричний набряк ураженого суглоба.

11. Рентгенологічно: субкортикальні кістки без ерозій.

12. Відсутність флори у синовіальній рідині суглоба.

У таблиці 3 наведено дані про чутливість та специфічність основних критеріїв для діагностики подагри.

Рекомендації з діагностики подагри (EULAR, 2006)

1. Раптовий початок, швидке збільшення інтенсивності болю, припухлості з максимумом у перші 6-12 год; гіперемія шкіри – характерні ознаки для мікрокристалічного запалення, але не для подагричного артриту.

2. Діагноз можна встановити на підставі даних типової клінічної картини (рецидивний артрит метатарзофалангового суглоба з гіперурикемією), проте без виявлення кристалів МУН він є недостовірним.

3. Достовірний діагноз подагри встановлюється на підставі виявлення кристалів МУН у синовіальній рідині або аспіраті з тофусу.

4. Рекомендовано проводити аналіз синовіальної рідини для виявлення кристалів МУН при будь-якому запальному ураженні суглобів.

5. На підставі виявлення кристалів МУН у аспіраті з безсимптомного суглоба можна достовірно встановити діагноз подагри в період між нападами.

6. Оскільки можливе поєднання септичного та подагричного артриту, у разі підозри на артрит, спричинений грам-позитивною мікрофлорою, слід завжди виконувати посів на стерильність та бактеріоскопію синовіальної рідини за Грамом, незважаючи на попередній позитивний результат щодо ідентифікації кристалів МУН.

7. Хоча рівень СК у сироватці крові є найважливішим чинником ризику розвитку подагри, його визначення не дозволяє ні підтвердити, ні виключити це захворювання, оскільки у багатьох людей з гіперурикемією подагра

Продовження на стор. 72.

А.С. Свінцицький, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Сучасні погляди на діагностику та лікування подагри

Продовження. Початок на стор. 70.

не розвивається, а під час її гострого нападу рівень СК у сироватці може бути в межах норми.

8. В окремих групах пацієнтів, особливо з ускладненим сімейним анамнезом щодо розвитку подагри, раннім дебютом (до 25 років), за наявності сечокам'яної хвороби необхідно визначити екскрецію СК нирками.

9. Оскільки рентгенографічні зміни характерні для хронічного подагричного артриту, рентгенографія не є методом вибору в діагностиці первинної ранньої подагри.

10. Слід враховувати чинники ризику виникнення подагри, коморбідні захворювання, особливості метаболічного синдрому (ожиріння, гіперглікемія, дисліпідемія, гіпертензія).

Диференційну діагностику проводять: при моноартриті – з гострим інфекційним артритом, при поліартриті – з ревматоїдним, ревматичним і реактивним артритом, у разі хронічного перебігу – з остеоартрозом.

Для диференційної діагностики гострого подагричного кризу від **гострого інфекційного артриту** необхідно ретельно зібрати анамнез: для подагри характерні періодичні напади, часто зумовлені вживанням їжі зі значним вмістом пуринів, алкоголю тощо, які проходять без залишкових явищ, для гострого інфекційного артриту – наявність інфекції або травми, затяжний перебіг артриту, лімфангіт, добрий ефект від прийому антибіотиків.

Від бешихового запалення шкіри подагра відрізняється наявністю хронічного поліартриту, бурситу, відсутністю даних про можливість інфікування, відсутністю валикоподібного інфільтрату на периферії, запаленої ділянки шкіри, бульозних елементів на ній, наявності болісності не на периферії, а в її центрі.

Ревматизм виявляють переважно у дітей і підлітків, він має мігруючий перебіг, часто супроводжується запальним ураженням серця і високими титрами протистрептококових антитіл, що не характерно для подагри.

Ревматоїдному артрити властиві:

- поступовий початок, а не гострі кризи;
- перші прояви у вигляді симетричного ураження суглобів кистей (рідко – плеснофалангового суглоба великого пальця стопи);
- відсутність гіперемії шкіри над суглобом;
- синдром ранкової скутості;
- швидкий розвиток м'язових атрофій;
- стійка висока ШОЕ, часто виявляється ревматоїдний фактор;
- уже через декілька місяців від початку хвороби можуть спостерігатися типові рентгенологічні ознаки РА (у разі подагри – через 4-5 років).

У пацієнтів з РА рентгенологічно часто виявляють загальний остеопороз, а у разі подагричного артриту – локальний: лише в кістковій тканині накопичується МУН, виявляють і дефекти кісток – «пробійники». Загальний остеопороз може спостерігатися на тлі

поєднання подагри з первинним остеоартрозом.

Реактивний артрит, як правило, проявляється олігоартритом запального характеру, часто уражаються опорні суглоби. Протягом трьох тижнів до першого епізоду артриту в анамнезі у хворого зазвичай виявляють інфекційні захворювання, спричинені сальмонелами, шигелами, ієрсиніями, кампілобактером, хламідіями, або вакцинацію БЦЖ. Під час об'єктивного обстеження спостерігається запалення місць прикріплення сухожиль, сарделькоподібна форма пальців кистей і стоп (дактиліт). Позасуглобові прояви включають кон'юнктивіт, уретрит, стоматит і псоріазоформне ураження шкіри. При рентгенологічному дослідженні визначається набряк м'яких тканин, єдиною зміною кістки є дактиліт.

Типові для **остеоартрозу** вузлики Гебердена іноді розцінюють як подагричні тофуси, однак у разі цього захворювання їх виявляють у ділянці дистальних міжфалангових суглобів пальців рук, де тофуси, як правило, не локалізуються. На відміну від тофусів вузлики мають тверду консистенцію. Крім того, у разі остеоартрозу переважно уражаються великі суглоби: кульшові, колінні, хребта, тоді як при подагрі – плеснофалангові та гомілковостопні.

Хондрокальциноз (псевдоподагра) розвивається здебільшого в осіб старших вікових категорій і характеризується ураженням великих суглобів. Напад псевдоподагри менш виражений, але може тривати від декількох годин до місяця, при цьому в синовіальній рідині виявляють кристали пірофосфату кальцію. Ураї – рентгеннегативні, під мікроскопом мають голчастий вигляд і властивість подвійної променезаломлюваності в поляризаційному мікроскопі, кристали пірофосфату кальцію – рентгенпозитивні, мають під мікроскопом клинчасту форму, і їм не притаманна властивість подвійної променезаломлюваності.

Лікування хворих на подагру має бути спрямоване на ліквідацію гострого нападу артриту та запальних змін у суглобах, зниження вмісту в організмі сполук СК, усунення позасуглобових уражень, пов'язаних із подагрою, відновлення функції опорно-рухового апарату.

Експерти Європейської антиревматичної ліги (EULAR) та Американської колегії ревматологів (ACR) у 2006 та 2012 роках відповідно розробили керівництва з ведення хворих на подагру, які включають рекомендації з нефармакологічного лікування, лікування гострого подагричного нападу та проведення гіпоурикемічної терапії.

Загальні принципи лікування подагри (EULAR, 2006; ACR, 2012)

• Оптимальне лікування подагри включає фармакологічні та нефармакологічні засоби і залежить від таких чинників:

– спеціальні чинники ризику (рівень СК у крові, попередні напади в анамнезі, рентгенографічні ознаки);

– клінічна стадія захворювання (гострий напад, інтермітуюча, хронічна тофусна подагра);

Таблиця 4. Медикаментозне лікування гострих нападів подагри

Препарат	Режими застосування, які вивчалися в клінічних дослідженнях	Альтернативні режими застосування на весь період загострення	Примітки
НПЗП			
Напроксен	Усередину по 500 мг двічі на добу протягом 5 днів	Усередину по 375-500 мг двічі на добу протягом 3 днів, потім по 250-375 мг двічі на добу протягом 4-7 днів або до закінчення загострення	Уникати призначення у пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю, схильністю до кровотеч, застійною серцевою недостатністю, алергічними реакціями на НПЗП
Індометацин	Усередину по 50 мг 3 рази на добу протягом 2 днів, потім по 25 мг 3 рази на добу протягом 3 днів	Усередину по 50 мг 3 рази на добу протягом 3 днів, потім по 25 мг 3 рази на добу протягом 4-7 днів або до закінчення загострення	
Колхіцин			
Колхіцин	Усередину 1,2 мг при перших симптомах загострення, а через годину – додаткові 0,6 мг	Розглянути варіант призначення іншого режиму через 12-24 год після прийому другої дози колхіцину (наприклад, колхіцин усередину по 0,6 мг двічі на добу або НПЗП, або ГК – до закінчення загострення)	<ul style="list-style-type: none"> • Уникати застосування у хворих похилого віку, пацієнтів з нирковою недостатністю, порушенням функцій печінки, гастроінтестинальними симптомами • Зменшити дозу, якщо одночасно пацієнт отримує засоби, які пригнічують CYP3A4 (наприклад, циклоспорин, кларитроміцин, деякі противірусні, антимікотичні препарати, блокатори кальцієвих каналів, грейпфрутовий сік) • Відстежувати стан шлунково-кишкового тракту, кістково-м'язової системи, кровотворних органів
ГК			
Преднізолон/преднізон	Преднізолон 30-35 мг/добу протягом 5 днів	Преднізон 30-60 мг/добу протягом 2 днів (доза залежить від тяжкості загострення), потім знижувати на 5-10 мг (залежно від первинної дози) кожні 2 дні протягом 10 днів	<ul style="list-style-type: none"> • Призначати обережно пацієнтам з гіперглікемією і застійною серцевою недостатністю • Можуть застосовуватися у хворих з важкою нирковою недостатністю

– загальні чинники ризику (вік, стать, ожиріння, зловживання алкоголем, прийом препаратів, які підвищують рівень СК, взаємодія лікарських засобів, супутні захворювання).

• Навчання пацієнта і відповідні рекомендації щодо модифікації способу життя, зменшення маси тіла у разі ожиріння, дотримання дієти, зменшення вживання алкоголю, особливо пива – основні аспекти ведення пацієнтів з подагрою.

• Важливою ланкою лікування хворих на подагру є корекція супутніх захворювань і таких чинників ризику, як гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія, гіперглікемія, ожиріння, куріння.

Пацієнт повинен дотримуватися суворого ліжкового режиму (бажаною є іммобілізація ураженої кінцівки), на весь період загострення з харчового раціону виключають м'ясні та рибні продукти. Низькопуринова дієта (6 та 6 за Певзнером) включає переважно рідку їжу (молоко, молочнокислі продукти, киселі, компоти, настій шипшини, овочеві супи, рідкі каші), немцний чай з молоком або лимоном, відвари пшеничних висівок з цукром або медом. Необхідно виключити багаті на пурини продукти (печінка, нирки, мозок, м'ясо та м'ясні бульйони, какао, шоколад), припинити вживання алкогольних напоїв. Бажано включати до раціону лужні мінеральні води. Показане підвищене вживання вітамінів В₁ і С. Об'єм рідини за добу слід довести до 2,0-2,5 л і не допускати голодування хворого. Щадне харчування виправдане ще й тому, що загострення подагри часто супроводжується диспепсичними розладами. Така дієта сприятиме нормалізації пуринового обміну та зменшенню утворення СК в організмі. Призначається на 1-2 тижні, потім у міру загасання загострення раціон можна розширити за рахунок

включення 1-2 рази на тиждень по 100-150 г відвареного м'яса.

Рекомендації з лікування гострого нападу подагри (EULAR, 2006; ACR, 2012)

• Медикаментозне лікування необхідно розпочати протягом 24 год після появи гострого нападу подагри.

• Препаратами першої лінії у разі гострого нападу є колхіцин (перорально) та/або нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП); якщо немає протипоказань, перевагу слід надавати НПЗП.

• Колхіцин у високих дозах може зумовити розвиток побічних ефектів, деяким пацієнтам із гострою подагрою може бути достатньо низької дози препарату (наприклад, по 0,5 мг 3 рази на добу).

• Аспірація синовіальної рідини та внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикоїдів (ГК) тривалої дії є ефективним і безпечним методом лікування гострого нападу подагри.

• Призначена раніше гіпоурикемічна терапія має бути продовжена, незважаючи на гостру атаку подагричного артриту.

Основні препарати для лікування гострого подагричного нападу представлено в таблиці 4.

Рекомендації з проведення гіпоурикемічної терапії (EULAR, 2006; ACR, 2012)

• У пацієнтів із рецидивними гострими нападами, артропатією, наявністю тофусів або рентгенологічних ознак подагри показане призначення гіпоурикемічної терапії.

• Мета гіпоурикемічної терапії – сприяння розчиненню кристалів та запобігання їх утворенню; для її досягнення рівень СК у сироватці крові слід утримувати нижче точки насичення для МУН (0,360 мкмоль/л).

Таблиця 5. Лікарські засоби для проведення гіпоурикемічної терапії

Лікарський засіб	Дозування	Особливості застосування
Інгібітори ксантиноксидази		
Алопуринол	<ul style="list-style-type: none"> Початкова доза – всередину 50-100 мг/добу Контролюючи кліренс креатиніну, необхідно підвищувати дозу препарату кожні 2-4 тиж до досягнення цільового рівня СК Середня добова доза – 300 мг, хоча для багатьох пацієнтів можливе призначення вищих доз препарату 	<ul style="list-style-type: none"> Призначати з обережністю пацієнтам з нирковою недостатністю Максимальна доза – 800 мг/добу, але доказова база з використання доз понад 300 мг/добу обмежена Шкірний висип помірного ступеня вираження розвивається у близько 2% хворих (особливо на тлі одночасного призначення ампіциліну, амоксициліну, тіазидних діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту) Реакції гіперчутливості розвиваються у 0,1% пацієнтів, у 20% випадків фіксують летальні наслідки Якщо не вдається досягти цільового рівня СК, необхідно підвищувати дозу вище вказаної в рекомендаціях (під суворим контролем) або замінити препарат (наприклад, на фебуксостат) Алопуринол може посилювати антикоагулянтний ефект варфарину
Фебуксостат	<ul style="list-style-type: none"> Початкова доза – всередину 40 мг/добу Через 2-4 тиж застосування для досягнення цільових рівнів СК дозу можна підвищити до 80 мг/добу 	<ul style="list-style-type: none"> Застосовується у разі протипоказань до призначення або неефективності алопуринолу та урикозуричних засобів Хворим із низьким і середнім ступенем вираження ниркової або печінкової недостатності проводити корекцію дози не потрібно Відсутні дані про безпечність використання фебуксостату у пацієнтів з кліренсом креатиніну нижче 30 мл/хв, а також важкою печінковою недостатністю Протипоказане одночасне призначення з теофіліном
Урикозуричні засоби		
Пробенецид	<ul style="list-style-type: none"> Початкова доза – всередину 250 мг/добу Дозу можна підвищувати щомісяця на 500 мг до максимальної 2-3 мг/добу (у 2 прийоми) у пацієнтів з нормальною функцією нирок 	<ul style="list-style-type: none"> Уникати призначення пацієнтам з гіперпродукцією СК, нефролітазом в анамнезі, кліренсом креатиніну нижче 30 мл/хв Для зниження ризику розвитку нефролітазу підтримувати адекватний рівень гідратації
Урикасні агенти		
Пеглотиказа	<ul style="list-style-type: none"> Внутрішньовенна інфузія 8 мг кожні 2 тиж Потребує попередньої премедикації антигістамінними препаратами і ГК Профілактику загострення необхідно починати за 7 днів до введення препарату 	<ul style="list-style-type: none"> Використовувати у разі рефрактерності подагри до інших лікарських засобів або за наявності протипоказань до їх застосування Високий ризик інфузійних реакцій (26 проти 5% при введенні плацебо) навіть на тлі проведення премедикації, особливо у пацієнтів без відповіді на лікування і наявності антитіл до пеглотикази Анафілактичні реакції розвиваються у 5% пацієнтів (у групі плацебо – 0%) Відсутні дані про безпечність та ефективність пеглотикази у разі перерви в лікуванні понад 4 тиж Не призначати пацієнтам з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази Призначати обережно пацієнтам із застійною серцевою недостатністю

Таблиця 6. Профілактика загострень під час проведення гіпоурикемічної терапії

Лікарський засіб	Дозування	Примітки
Колхіцин	0,6 мг 1-2 рази на добу, залежно від переносимості препарату	Токсичність препарату особливо сильно проявляється у разі тривалого застосування
НПЗП	Напроксен, 250 мг двічі на добу	Токсичність препарату особливо сильно проявляється у разі тривалого застосування

• Препаратами першої лінії для проведення гіпоурикемічної терапії (табл. 5) є інгібітори ксантиноксидази (алопуринол або фебуксостат).

• Алопуринол можна застосовувати для тривалої гіпоурикемічної терапії. Лікування необхідно розпочинати з низької дози (не більше 100 мг/добу) і за потреби кожні 2-4 тижні поступово підвищувати дозу до досягнення цільового рівня СК (у середньому підтримуюча доза становить 300 мг/добу). У хворих з нирковою недостатністю слід проводити корекцію дози.

• Аелель HLA-B*5801 – генетичний маркер тяжких небажаних шкірних реакцій на алопуринол, тому перед початком прийому цього препарату необхідно проводити скринінгове типування на HLA-B*5801 у популяціях осіб з високою частотою наявності аеля B*5801 головного комплексу гістосумісності I класу і ризиком розвитку реакції гіперчутливості на алопуринол.

• У разі розвитку токсичних проявів можна призначити інші інгібітори ксантиноксидази, урикозуричний препарат або провести десенсбілізацію до алопуринолу (останній захід застосовують лише у випадку незначного висипання).

• Якщо за допомогою інгібітора ксантиноксидази не вдається досягти цільового рівня СК, рекомендується проведення комбінованої терапії інгібітором ксантиноксидази та урикозуричним препаратом.

• Урикозуричні препарати (пробенецид і сульфінпіразон) можна використовувати як альтернативу алопуринолу у пацієнтів з нормальною функцією нирок, проте вони відносно протипоказані хворим з уролітазом. Бензбромарон можна призначати хворим із нирковою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості, проте в цьому випадку існує невисокий ризик розвитку гепатотоксичності.

• Для зниження ризику гострих подагричних нападів на початку гіпоури-

кемічної терапії здійснюють фармакологічну протизапальну профілактику: застосовують колхіцин у низьких дозах та/або НПЗП з одночасним призначенням за необхідності гастропротекторних препаратів (табл. 6). Оптимальну тривалість профілактики не визначено, але рекомендується проводити її протягом не менше 6 міс або до зникнення тофусів.

• У разі рефрактерності пацієнтів з подагрю до лікування інгібіторами ксантиноксидази та урикозуричними препаратами або за наявності протипоказань до їх застосування рекомендується прийом пеглотикази.

• Якщо подагра виникла на тлі терапії діуретиками, по можливості необхідно відмінити сечогінні препарати. Для корекції артеріальної гіпертензії та гіперліпідемії слід розглянути питання про використання лосартану і фенофібрату відповідно, які мають незначно виражену урикозуричну дію.

Критерії ефективності базисної терапії:

• зниження урикемії до нормальних або субнормальних показників за 6 міс лікування;

• зникнення (або ослаблення) атак гострого артриту;

• зменшення вдвічі тривалості гострого періоду хвороби (сумарно протягом року);

• зникнення, розм'якшення тофусів, відсутність появи нових;

• покращення видільної функції нирок, відсутність прогресування нефролітазу;

• зникнення або зменшення сечового синдрому.

Санаторно-курортне лікування. Фізіотерапевтичні і курортні методи лікування хворим на подагру проводять, як правило, у стадії ремісії або неповної ремісії. Виняток становить УФ-опромінення: його призначають в еритемній дозі (3-5 процедур) на ділянку ураженого суглоба і починають в максимально ранні терміни, що іноді дозволяє ліквідувати

напад. Застосування калій-літій-електрофорезу може зменшити біль, а також сприяє збільшенню рухливості суглобів при хронічному подагричному артриті. Процедури ультразвуку та ультратрафофорезу гідрокортизону на уражені суглоби мають безпечну, розсмоктуючу і протизапальну дію.

Індуктотерапія поліпшує трофіку тканин, відновлює клітинну структуру, різко знижує активність запального процесу. Призначають її щоденно або через день по 10-20 хв. Курс лікування – 12-15 процедур.

Фізичні методи лікування хворих на подагру поєднують із масажем і лікувальною фізкультурою. Масаж застосовують у період між нападами. Сеанси проводять 1-2 рази на добу по 15-20 хв. Курс лікування – від 10 до 20 процедур. Значний вплив на загальний обмін і, зокрема, на обмін сечокислих сполук має лікувальна гімнастика. Обсяг і характер фізичного навантаження залежать від локальних змін у суглобах, стану організму і тренованості пацієнта.

Хворим на подагру показане лікування слабомінералізованими водами, які сприяють збільшенню об'єму сечі, розчиненню кристалів МУН, підвищенню виділення СК нирками.

На курортах, переважно грязьових і бальнеологічних (Любен Великий, Немирів, Львівський, Сергієвські Мінеральні Води, Хмільник, Миронівка, Біла Церква, Слов'янськ, Сочі, П'ятигорськ), з успіхом застосовуються грязьові аплікації (37-38°C, курс – 10-12 процедур). Під впливом лікування грязями зменшується відчуття скутості в суглобах, збільшується рухливість у них. Бальнеологічні процедури – радонові, йодобромні, хлоридні, натрієві, сірководневі та інші ванни – підвищують кровопостачання в тканинах уражених суглобів, поліпшують мікроциркуляцію і трофіку періартикулярних суглобових тканин та сприяють виведенню МУН з тканинних депо. Під дією радонових, йодобромних і хлоридних натрієвих ванн значно покращується функція нирок, підвищується кліренс СК, збільшується діурез, що зумовлює підвищення екскреції уратів з організму, у тому числі у хворих на сечокам'яну хворобу. Ці ванни показані пацієнтам із супутніми ішемічною хворобою серця,

артеріальною гіпертензією, порушенням ліпідного обміну. Сірководневі ванни доцільно призначати хворим на подагричний артрит і артеріальну гіпертензію, але вони протипоказані пацієнтам з порушенням функції нирок і при сечокам'яній хворобі.

Хірургічне лікування. За наявності великих тофусів, які порушують рухи в суглобах і не розсмоктуються в результаті лікування, а також при норицях проводять їх хірургічне видалення. У разі значних уражень суглобів виконують відновні хірургічні операції.

Первинна профілактика включає різні соціально-економічні та медичні заходи. Суть останніх полягає в обстеженні членів сім'ї хворого з метою виключення латентної гіперурикемії, у випадку виявлення якої обмежується вживання алкоголю, жирної та білкової їжі, рекомендуються заняття фізкультурою та спортом.

Вторинна профілактика спрямована на попередження прогресування захворювання, усунення можливості виникнення різних ускладнень. Усі особи, у яких діагностовано гіперурикемію та подагру, підлягають постійному нагляду в амбулаторних умовах. Зокрема, у разі легкого перебігу хвороби двічі на рік необхідно проходити огляд у терапевта та ревматолога, здавати аналізи крові (загальний, біохімічний із визначенням СК, креатиніну), сечі (загальний та за Нечипоренком). У разі середньоважкого та важкого перебігу комплекс перелічених обстежень здійснюють 1 раз на 3 міс. Рентгенографія суглобів та УЗД нирок показані цій категорії хворих 1 раз на рік.

Прогноз визначається ураженням нирок та серцево-судинної системи. За умов своєчасної діагностики та лікування подагри він є сприятливим.

Прогностично несприятливими є такі чинники:

- вік до 30 років;
- стійка висока гіперурикемія (понад 0,6 мкмоль/л) та гіперуричурія (понад 1100 мг/добу);
- нефролітаз з інфекціями сечовивідних шляхів;
- супутній цукровий діабет та артеріальна гіпертензія.

Список літератури знаходиться в редакції. 