

Подагра. Новые возможности диагностики и лечения

С.П. ЯКУПОВА

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия

Аннотация

Заболеваемость подагрой увеличивается в последние годы. Несмотря на современные диагностические возможности, врачи встречаются с трудностями при постановке этого диагноза. Европейская Антиревматическая Лига (EULAR) и Американский колледж ревматологов (ACR) в 2015 г. разработали новые критерии диагностики подагры. В 2016 г. экспертной группой EULAR предложена стратегия лечения пациентов с этим заболеванием. В статье представлены основные положения этой стратегии, а также новые исследования, позволяющие определить наиболее эффективные и безопасные возможности терапии этого заболевания.

Ключевые слова: подагра, критерии диагноза, немедикаментозная и медикаментозная терапия, бессимптомная гиперурикемия.

Gout. New opportunities of diagnosis and treatment

S.P. YAKUPOVA

Associate Professor at Hospital Therapy Department Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kazan Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan, Russia

In recent years incidences of gout has increased. Despite the current diagnostic possibilities, doctors face the difficulties in establishing the diagnosis. In 2015 new criteria of diagnosis of gout were developed by European League Against Rheumatism (EULAR) and American College of Rheumatology (ACR). In 2016 the EULAR expert group offered the treatment strategy of patients with gout. Main features of the strategy and new researches, revealing the most effective and safest possibilities for gout treatment were laid down in article.

Keywords: gout, diagnostic criteria, non-drug and medication therapy, asymptomatic hyperuricemia.

АГ – артериальная гипертония

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

МК – мочевая кислота

МУН – моноурат натрия

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

СД – сахарный диабет

СЖ – синовиальная жидкость

ХБП – хроническая болезнь почек

В последние несколько лет активно пересматриваются позиции по диагностике и лечению подагры. Разрабатываются новые диагностические критерии, имеющие более высокую чувствительность и специфичность, оцениваются возможности инструментальной диагностики этого заболевания; обсуждаются особенности немедикаментозной и медикаментозной терапии подагры в связи с появлением новых лекарственных препаратов.

Так, в 2015 г. пересмотрены новые классификационные критерии подагры (ACR/EULAR) [1] (см. таблицу).

В 2016 г. опубликованы новые рекомендации по лечению подагры Американским колледжем врачей (ACP 2016) [2] и Европейской Антиревматической Лигой (EULAR 2016) [3]. Рекомендации EULAR включают в себя 3 общих принципа и 11 основных положений. В общие принципы входят рекомендации по информированию пациента о заболевании, об изменении образа жизни (снижение массы тела, регулярная физическая активность, соблюдение диеты, отказ от алкоголя) и о выявлении сопутствующих заболеваний.

В недавнем систематическом обзоре исследователи попытались найти доказательства для оптимальной величины и интенсивности потери массы тела [4]. По некоторым данным, потеря массы тела более 7 кг и/или больше 2 кг в неделю с помощью диеты или хирургического вмешательства приводит к снижению уровня мочевой кислоты (МК) в среднесрочной и долгосрочной перспективе. По другим – потеря массы тела более 3,5 кг показала благотворное влияние на частоту приступов подагры. Но все эти данные требуют подтверждения в дальнейших исследованиях.

В диете традиционно рекомендуется избегать переизбытка, избыточного потребления мяса и морепродуктов, подслащенных напитков, алкоголя. В последние годы показано, что употребление нежирных молочных продуктов, вишни и натурального кофе уменьшает риск развития подагры и снижает частоту приступов. Недавно проведенное генетическое исследование [5] также подтвердило, что потребление натурального кофе (≥ 4 чашек в день) связано со значительным снижением риска подагры (на 40–60%).

Последний общий принцип определяет необходимость диагностики важных с точки зрения курации пациентов с подагрой сопутствующих заболеваний и кардиологических факторов риска. Ассоциация подагры с сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями известна давно, еще с конца XIX века. В настоящее время четко установлено, что распространенность сопутствующих заболеваний возрастает с увеличением продолжительности подагры [6]. Среди ассоциированных заболеваний присутствуют артериальная гипертония (АГ), дислипидемия, метаболический синдром, сахарный диабет (СД). В проспективных исследованиях подагра повышает риск развития СД 2-го типа, хотя СД снижает риск обострений подагры. Возможно, в связи с тем, что глюкозурия увеличивает выведение уратов с мочой [7] либо с предполагаемым противовоспалительным эффектом метформина, часто используемым для лечения пациентов с СД [8].

Сведения об авторе и контактная информация:

Светлана Петровна Якупова – к.м.н., доцент каф. госпитальной терапии, e-mail: YakupovaSP@mail.ru

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 моноурата натрия (МУН) в пораженном суставе или бурсе (например, в синовиальной жидкости), или тофусе	
Шаг 3. Критерии (должны использоваться, если достоверный критерий не выявлен)		
<i>Клинические</i>		
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		
Клинически 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, ахилловые)	Представлены	4
<i>Лабораторные</i>		
Сывороточный уровень мочевой кислоты (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)	-4
	$6 - < 8$ мг/дл (0,36 - $< 0,48$ ммоль/л)	2
	$8 - < 10$ мг/дл (0,48 - $< 0,60$ ммоль/л)	3
	≥ 10 мг/дл ($\geq 0,60$ ммоль/л)	4
Анализ синовиальной жидкости, полученной из когда-либо пораженного сустава или сумки (должен быть проведен обученным специалистом) ³	Кристаллы МУН не выявлены	-2

Классификационные критерии диагностики подагры ACR/EULAR (2015). Продолжение

Критерии	Категории	Баллы
<i>Методы визуализации⁴</i>		
Признаки наличия депонирования уратов в когда-либо пораженном суставе или бурсе: ультразвуковой признак двойного контура ⁵ или демонстрация уратных депозитов при помощи двух-энергетической 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

Примечание:

¹Эпизоды бывших когда-либо симптомов, которые включают припухлость, боль, болезненность при пальпации в периферическом суставе или бурсе.

²Если сывороточный уровень МК < 4 мг/дл (0,24 ммоль/л), следует вычитать 4 балла; если сывороточный уровень МК 4–6 мг/дл (0,24–0,36 ммоль/л), считать этот пункт как 0 баллов.

³Если проведенная обученным специалистом поляризационная микроскопия синовиальной жидкости (СЖ), полученной из когда-либо пораженного сустава, не выявила кристаллов МУН, следует вычитать 2 балла. Если СЖ не оценена, присвоить этому пункту 0 баллов.

⁴Если методы недоступны, оценить этот пункт в 0 баллов.

⁵Гиперэхогенная 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).

⁶Наличие соответствующих цветовой кодировки уратов в области суставов или периартикулярно.

⁷Эрозия 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.

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) III стадии и выше при подагре, по данным мета-анализа шести исследований, составила 24% [9]. Снижение функции почек уменьшает экскрецию уратов с мочой и увеличивает риск развития подагры. С другой стороны, риск терминальной стадии почечной недостаточности увеличен у пациентов с подагрой [объясняется это отложением кристаллов МК, интерстициальным нефритом, применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), частой сопутствующей артериальной гипертензией и возможной почечной токсичностью растворимой МК] [10].

Коморбидность при подагре может влиять на выбор препаратов, как для лечения самой подагры, так и для сопутствующих заболеваний. Например, есть исследования, показавшие повышение частоты обострения подагры при приеме аспирина в низкой кардиологической дозе [11]. Дополнительные урикозурические свойства выявлены у лозартана и фенофибрата, что делает их препаратами выбора при наличии соответствующих сопутствующих заболеваний. Необходимо отметить отсутствие влияния спиронолактона на уровень МК в отличие от других групп диуретиков (тиазидные и петлевые).

В рекомендациях EULAR 11 основных положений отражают тактику медикаментозного лечения при остром приступе подагры и в межприступный период. Препаратами выбора для купирования острого артрита являются колхицин (зарегистрирован в России с 2016 г.), НПВП и кортикостероиды. Практикующий врач должен помнить, что применение НПВП и колхицина может быть ограничено у пациентов с почечной недостаточностью, в этом случае предпочтение может быть отдано кортикостероидам. В свою очередь, длительное использование кортикостероидов может ухудшить течение АГ и СД. У пациентов с частыми тяжелыми приступами подагры и противопоказани-

ем к колхицину, НПВП и кортикостероидам можно использовать блокатор интерлейкина-1 канакиумаб.

Важным разделом является определение показаний к уратснижающей терапии и выбор конкретного препарата. По рекомендациям EULAR 2016 [3] показаниями к началу гипоурикемической терапии являются повторяющиеся приступы (≥ 2 в год), тофусы, уратная артропатия и/или наличие камней в почках, пациенты молодого возраста (< 40 лет), пациенты с очень высоким уровнем МК в сыворотке крови ($> 8,0$ мг/дл; 480 мкмоль/л) и/или с сопутствующими заболеваниями (почечная недостаточность, АГ, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность). Начинать эту терапию лучше после полного купирования артрита, а для профилактики обострения артрита рекомендуется прием колхицина 0,5–1 мг либо НПВП в низких дозах, длительностью 6 мес.

Целевой уровень МК в сыворотке рекомендовано поддерживать на уровне менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л) на протяжении всей жизни. Некоторые исследования свидетельствуют, что МК может защищать от ряда нейродегенеративных заболеваний. Хотя недавнее исследование [12] поставило под сомнение мнение, что высокий уровень МК защищает от риска развития деменции, и показало, что повышенный уровень МК является фактором риска развития деменции в популяции у пожилых пациентов. Это требует проведения дополнительных исследований. Рабочая группа EULAR не рекомендует поддерживать уровень МК менее 3 мг/дл в течение продолжительного времени, т.е. в течение нескольких лет.

В качестве препарата первой линии предлагается использовать аллопуринол, начиная с дозы 100 мг/сут (в некоторых случаях с 50 мг), с титрацией каждые 2–4 нед в зависимости от уровня МК. Максимальная суточная доза аллопуринола, зарегистрированная в Российской Федерации в инструкции к аллопуринолу – 900 мг/сут [13]. Препарат

назначается длительно. Самые частые осложнения – серьезные нежелательные кожные реакции. Их можно предотвратить началом терапии с низких доз и очень медленной титрацией дозы. Аллопуринол имеет почечный путь выведения, поэтому у пациентов с ХБП максимальная суточная доза должна быть ограничена в соответствии со степенью снижения клиренса креатинина. У аллопуринола имеются клинически значимые взаимодействия с другими препаратами. Так, сочетанное применение с метотрексатом или азатиоприном может приводить к повышению их концентрации в крови, с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – увеличению частоты аллергических реакций [14].

Новым препаратом для уратснижающей терапии является фебуксостат (зарегистрирован в Российской Федерации в 2016 г. под названием «Аденурик»). Сравнительные исследования показали более высокую эффективность фебуксостата (80 или 120 мг) в отношении снижения уровня МК по сравнению с аллопуринолом (в дозе 300 мг) [15]. Кроме того, фармакокинетической особенностью препарата является преимущественно печеночный метаболизм, что позволяет безопасно использовать препарат для лечения пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью. Серьезные кожные реакции встречались довольно редко [16], чаще у пациентов с кожными реакциями на аллопуринол в анамнезе, но, скорее всего, не как перекрестная реакция на препараты, а как повышенный риск аллергической реакции. Фебуксостат имеет намного меньше клинически значимых лекарственных взаимодействий [17], и одновременный его прием с лефлуномидом и азатиоприном нежелателен.

По результатам недавно опубликованного исследования в реальной клинической практике, несмотря на разработанные и внедренные в практику клинические рекомендации, лишь менее половины пациентов достигли целевого уровня МК в сыворотке в течение 12 мес [18]. Возможно, более широкое использование современных, высокоэффективных и хорошо переносимых препаратов позволит увеличить количество этих пациентов.

Интересным, но спорным и не до конца изученным остается вопрос необходимости использования уратсни-

жающей терапии при бессимптомной гиперурикемии. Гиперурикемия, хотя она явно связана с гипертонией, хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями и резистентностью к инсулину, достоверно не установлена как этиологический фактор.

Уровень уратов в крови является сильным нелинейным концентрационно-зависимым предиктором подагры. Однако только у половины пациентов с концентрацией МК ≥ 10 мг/дл развивается клинически очевидная подагра в течение 15 лет, что подразумевает роль длительной гиперурикемии и дополнительных факторов в патогенезе подагры [19].

МК является одним из основных факторов независимого риска для развития и прогрессирования заболевания почек, в отличие от прежних представлений, что механизм повреждения почек опосредован в обязательном порядке осаждением кристаллов моноурата натрия (МУН), подобно патогенезу подагры [20]. При гиперурикемии риск развития ХБП увеличен в два раза. Однако вопрос о вторичной профилактике (т.е. профилактике прогрессирования) у больных с ХБП до сих пор остается дискуссионным. Таким образом, повышенный уровень МК в значительной степени связан с развитием ХБП, но, возможно, не с прогрессированием ХБП.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с фебуксостатом у 93 пациентов с бессимптомной гиперурикемией и ХБП III и IV стадии через 6 мес терапии показало более значительное повышение скорости клубочковой фильтрации в группе фебуксостата по сравнению с плацебо [21]. Имеются исследования, предполагающие, что, помимо гипоурикемического эффекта, длительное лечение ингибиторами ксантиноксидазы позволит получить ренопротективный эффект у больных не прогрессирующей ХБП [22]. Хотя эти данные еще нуждаются в подтверждении в проспективных исследованиях с твердыми конечными точками. Возможно, результаты исследований FEATHER (фебуксостат против плацебо в отношении снижения функции почек у больных с гиперурикемией, осложненной ХБП III стадии) [23] и SKD FIX (контролируемое исследование замедления прогрессирования заболевания почек при приеме ингибиторов ксантиноксидазы), планируемые к окончанию в 2017 и 2018 гг. соответственно, помогут ответить на этот вопрос.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Neogi T, Jansen T, Dalbeth N et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(10):1789-98.
- Amir Qaseem MD, PhD MHA, Russell P, Harris MD MPH, Mary Ann Forciea MD; for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017; 166(1):58-68.
- Richette P et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. 2016; 0:1-14.
- Nielsen SM et al. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76:1870-1882.
- Larsson SC, Carlström M. Coffee consumption and gout: a Mendelian randomisation study. *Ann Rheum Dis.* 2018 Feb 28. pii: annrheumdis-2018-213055. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213055
- Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med.* 2017 Jul 3;15(1):123.
- Lytvyn Y, Skrtic M, Yang GK, Yip PM, Perkins BA, Cherney DZ. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015; 308(2): 77-83.
- Chen W, Liu X, Ye S. Effects of metformin on blood and urine pro-inflammatory mediators in patients with type 2 diabetes. *J Inflamm (Lond).* 2016; 13:34.
- Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17(1):90.
- Li L, Yang C, Zhao Y, Zeng X, Liu F, Fu P. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol.* 2014; 15:122.
- Zhang Y, Neogi T, Chen C, Chaisson C, Hunter DJ, Choi H. Low-dose aspirin use and recurrent gout attacks. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(2):385-90.
- Jasvinder A Singh. Role of serum urate in neurocognitive function and dementia: new evidence contradicts old thinking. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77:317-318.

13. http://grls.rosminzdrav.ru/GrIls_View_v2.aspx?routingGuid=762a33a0-a24f-4ab8-befb-ec80073eb972&t=5a047573-cbf8-4d63-a01d-b9b86afe9824
14. https://www.drugs.com/drug-interactions/allopurinol-index.html?filter=3&generic_only=
15. Frampton JE. Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout. *Drugs*. 2015; 75(4):427-38.
16. Chou HY, Chen CB, Cheng CY, Chen YA, Ng CY, Kuo KL. Febuxostat-associated drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Clin Pharm Ther*. 2015; 40(6):689-692.
17. https://www.drugs.com/drug-interactions/febuxostat-index.html?filter=3&generic_only=
18. Roddy E, Packham J, Obrenovic K, Rivett A, Ledingham JM. Management of gout by UK rheumatologists: a British Society for Rheumatology national audit. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Feb 13. doi: 10.1093/rheumatology/kex521
19. Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, Neogi T, Taylor WJ, Merriman TR. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;0:1-5. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212288
20. Eleftheriadis T, Golphinopoulos S, Pissas G, Stefanidis I. Asymptomatic hyperuricemia and chronic kidney disease: Narrative review of a treatment controversial. *J Adv Res*. 2017; 8(5):555-560.
21. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, Golay V, Raychaudhury A, Chatterjee S et al. Efficacy of febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and asymptomatic hyperuricemia: a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66: 945-950.
22. Maria Erika G. Ramirez, Joanne M Bargman. Treatment of asymptomatic hyperuricemia in chronic kidney disease: A new target in an old enemy – A review. *J Adv Res*. 2017 Sep; 8(5): 551-554.
23. Hosoya T, Kimura K, Itoh S, Inaba M, Uchida S, Tomino Y et al. The effect of febuxostat to prevent a further reduction in renal function of patients with hyperuricemia who have never had gout and are complicated by chronic kidney disease stage 3: study protocol for a multicenter randomized controlled study. *Trials*. 2014; 15: 26.

Поступила 20.03.18