Реферат

ПОДАГРА

Новиков Андрей 546 гр.

Рецидивирующий острый артрит периферических суставов, вызванный отложением в суставах, сухожилиях и окружающих тканях кристаллов урата мононатрия вследствие перенасыщения жидкостей организма мочевой кислотой. Артрит может становиться хроническим и деформирующим. Не у всех лиц с гиперури-кемией развивается подагра. Чем больше степень гиперурике-мии и ее длительность, тем больше вероятность отложения кри­сталлов и возникновения атак подагры.

Патофизиология

Плазма насыщается мочевой кислотой при концентрациях выше 7,0 мг% (при рН 7,4, нормальной концентрации натрия и температуре 37°С). Почти во всех современных клинических ла­бораториях мочевую кислоту принято определять автоматизи­рованным высокоспецифичным методом с использованием уриказы. Уровень уратов у женщин в детородном периоде при­мерно на 1 мг% меньше, чем у мужчин; после менопаузы он ста­новится у женщин таким же, как у мужчин. Поскольку раство­римость уратов при 30°С составляет только 4 мг%, отложение игольчатых кристаллов урата мононатрия происходит главным образом в бессосудистых тканях (например, в хряще) и в отно­сительно слабо васкуляризованных структурах (сухожилиях, связках), в дистальных периферических суставах и в сильнее ох­лаждающихся местах, например в ушных раковинах. В случае продолжительной тяжелой болезни кристаллы урата монона-фия могут откладываться и в центрально расположенных круп-дых суставах, а также в паренхиме внутренних органов, таких как почки. Тофусами называют кристаллические агрегаты боль­ших размеров, которые уже вначале видны на рентгенограммах :уставов в виде «пробойников», а позднее — в виде подкожных телков, которые видны на глаз или пальпируются. При кислых шачениях рН мочи мочевая кислота легко выпадает в осадок, )бразуя мелкие пластинчатые кристаллы, способные объеди-мться в мелкие конкременты и камни. Это может приводить к )бструкции мочевыводящих путей.

Стойкая гиперурикемия чаще всего вызывается сниженной точечной экскрецией уратов, особенно у больных, длительно финимающих мочегонные средства, а также при почечных за-юлеваниях, приводящих к снижению скорости клубочковой фильтрации. К гиперурикемии может привести и повышенный интез пуринов; последний иногда бывает первичной аномали-й, а иногда - следствием ускоренного обновления нуклеопро-еинов при таких гематологических заболеваниях, как лимфо-ia, лейкозы или гемолитическая анемия, а также при других бо-езнях, связанных с ускорением пролиферации и гибели клеток(например, при псориазе). У большинства больных подагрой причина повышенного синтеза мочевой кислоты de novo оста­ется неясной. В некоторых случаях накопление урата обуслов­лено дефицитом фермента гипоксантин-гуанин-фосфорибо-зилтрансферазы или повышенной активностью фермента фос-форибозилпирофосфат-синтетазы. Дефицит первого из них приводит к образованию камней в почках, невропатии и выра­женной ранней подагре, а его полное отсутствие — также и к неврологическим аномалиям, хореоатетозу, спастичности, за­медлению умственного развития и навязчивому стремлению к самоповреждению (синдром Леша—Найхана, см. гл. 206). Пури­ны пищевого происхождения тоже влияют на уровень мочевой кислоты в крови. Заметное повышение мочевой кислоты часто следует за перееданием, особенно если этому сопутствует упот­ребление алкоголя. Этиловый спирт вызывает распад нуклеоти-дов в печени и увеличивает образование молочной кислоты, ко­торая, как и другие органические кислоты, блокирует секрецию уратов в почечных канальцах. Однако диета со строгим ограни­чением пуринов способна снизить уровень мочевой кислоты в крови лишь ненамного (примерно на 1 мг%).

Уровень уратов в крови отражает величину внеклеточного пула уратов, который обновляется один раз за каждые сутки;

треть уратов выводится с калом, две трети — с мочой. В норме после трех дней низкопуриновой диеты суточная экскреция мо­чевой кислоты с мочой составляет 300—600 мг, а при обычном рационе 600-900 мг. Таким образом, пища служит источником примерно 450 мг мочевой кислоты в сутки.

Клиническая картина

Острый подагрический артрит возникает неожиданно. Он может быть спровоцирован легкой травмой, перееданием или алкогольным эксцессом, хирургической операцией, переутом­лением, эмоциональным стрессом, интеркуррентным заболева­нием, например инфекцией или окклюзией сосудов. Первой жалобой бывает острая, часто начинающаяся ночью боль в од­ном или нескольких суставах. Боль усиливается и часто стано­вится нестерпимой. Физикальное исследование выявляет при­знаки, напоминающие острую инфекцию сустава: припухлость, повышение температуры кожи и ее покраснение, крайнюю бо­лезненность. Кожа над пораженным суставом натянута, она го­рячая, блестящая, красная или пурпурная. Чаще всего поража­ется плюснефаланговый сустав большого пальца (откуда и на­звание подагра — «боль в стопе»), но нередко воспаляются так­же суставы плюсны, голеностопный, коленный, лучезапястный и локтевой. Поначалу бывает поражен только один сустав, но при повторных атаках могут одновременно или последователь­но вовлекаться несколько суставов. Иногда отмечаются лихо­радка, ознобы, тахикардия, общая слабость и лейкоцитоз.

Первые атаки обычно длятся лишь по нескольку дней, но в последующем приступы могут затягиваться до нескольких не­дель (если не проводится лечение). Местные жалобы и симпто­мы постепенно стихают, и функция суставов восстанавливает­ся. Бессимптомные интервалы могут быть разной длительно­сти, по мере прогрессирования болезни они имеют тенденцию укорачиваться. Если не принимать профилактических мер (см. ниже), то может происходить по нескольку приступов в год, и со временем иногда появляются признаки хронического пораже­ния суставов с необратимыми эрозиями и деформациями. В та­ких случаях часто отмечается ограничение движений во многих суставах кистей и стоп; плечевые, крестцовоподвздошные, гру-диноключичные суставы и шейный отдел позвоночника пора­жаются редко. Отложения уратов часто образуются в стенках синовиальных сумок и сухожильных влагалищах. Увеличиваю­щиеся тофусы на кистях и стопах могут вскрываться с высвобо­ждением меловидных кристаллических масс уратов.

# Диагноз

Клиническая картина острого подагрического артрита на­столько характерна, что предварительный диагноз обычно мо­жет быть установлен на основании анамнеза и осмотра больно­го. Повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (более 7 мг%) подкрепляет диагноз, но не является специфиче­ским признаком. Патогномонично для подагры присутствие в тканях или в синовиальной жидкости игловидных уратных кри­сталлов, находящихся в свободном состоянии или фагоцитиро-ванных. При исследовании в поляризационном микроскопе с компенсатором кристаллы урата мононатрия проявляют силь­ное *отрицательное* двулучепреломление и «гаснут» (сливаются с цветом фона), когда их длинная ось становится параллельна осям скрещенных поляризатора и анализатора.

Диагностическим признаком когда-то считали быстро на­ступающий (в пределах 24 ч) лечебный эффект колхицина. Од­нако сейчас ему не придают такое значение; оказалось, что яркий эффект препарата отмечается при атаках подагры не все­гда, и в то же время колхицин может быть эффективен при псевдоподагре, кальцифицирующем тендините и ряде других заболеваний.

Рентгенологическое исследование пораженных суставов мо­жет выявить «пробойники» в субхондральной кости, чаще в первом плюснефаланговом суставе. Прежде чем отложения уратов станут заметными на рентгенограммах, они должны до­стичь не менее 5 мм в диаметре. Эти изменения не относятся к числу специфических или диагностически ценных, но всегда предшествуют появлению подкожных тофусов.

**При псевдоподагре** (см. ниже) кристаллы пирофосфата каль­ция дигидрата, тоже вызывающие острый синовит, обладают *положительным* двулучепреломлением. Кроме того, отложения кальция обнаруживаются рентгенологически в суставном хря­ще (особенно в коленных суставах), и болезнь обычно протека­ет легче, чем подагра. За приступ острой подагры можно оши­бочно принять **острый септический артрит,** однако в этом случае посев синовиальной жидкости выявляет бактерии. Улиц моло­дого возраста подагру могут напоминать поражения суставов **при ревматической атаке и ювенильном ревматоидном артрите.** К числу нередких заболеваний относится **палиндромный ревма­тизм** *{для него характерны острые приступы воспаления одного или нескольких суставов}.* Он чаще встречается у мужчин сред­него или пожилого возраста; артрит при этом может развивать­ся еще более внезапно, чем при подагре, а боль может быть столь же сильной. Приступы, обусловленные локальным отло­жением фибрина, спонтанно и полностью проходят через 1-3 дня. При палиндромном ревматизме часто выявляется ревмато-идный фактор в сыворотке крови (хотя и при подагре этот тест положителен у 10% больных); в ряде случаев у больных со вре­

менем развивается **ревматоидный артрит.** Синовиальную и кость у больных палиндромным ревматизмом получить трут Иногда подагрические тофусы могут откладываться в узел Гебердена, особенно у пожилых женщин, принимающих *т* тонные средства.

Прогноз

Если диагноз установлен рано и пациент следует рекомед циям врача, современная терапия позволяет большинству ба ных вести нормальную жизнь. Определенное восстанома структуры суставов может быть достигнуто и в далеко зашедд случаях. Удается устранить тофусы, улучшить функцию сус bob и предотвратить прогрессирующее поражение почек. Па гра обычно протекает тяжелее, если первые симптомы поя» ются в возрасте до 30 лет. У 10-20% больных развивается мо каменная болезнь. Возможны осложнения в виде обструн мочевых путей, вторичной инфекции и тубулоинтерстициа ных поражений. Нелеченая прогрессирующая дисфункция чек часто сочетается с гипертензией, сахарным диабетом i иными расстройствами, усиливающими нефропатию, что < больше нарушает выведение уратов, ускоряет патологичес процессы в суставах и представляет серьезную угрозу для ж ни.

Лечение

Лечение преследует следующие цели: 1) купировать *ост\* атаку с помощью противовоспалительных препаратов; 2) г дотвратить рецидивы острых атак (если они слишком час ежедневным профилактическим приемом колхицина; 3) г дотвратить дальнейшее отложение кристаллов урата монс трия и устранить уже существующие тофусы (что достига( путем снижения концентрации уратов в жидкостях органиж Нужна также профилактика поражения почек и возможной валидизации вследствие эрозирования костей и суставь хряща. Специфическая терапия определяется стадией и тя стью заболевания. Кроме того, необходимо лечение сопутс ющих подагре гипертензии, гиперлипидемии и ожирения.

**Острая атака.** Обычно отмечается выраженный лечеб] эффект **колхицина.** Боль в суставе, как правило, начинает < хать уже через 12 ч и проходит через 36-48 ч после начала Л1 ния. Колхицин назначают внутрь по 1 мг каждые 2 ч до тех i пока не будет купирован приступ или пока не разовьется дш или рвота. Тяжелые приступы могут потребовать примене 4-7 мг колхицина (в среднем 5 мг). Не следует применять 6i ше 7 мг колхицина в пределах 48 ч. Препарат часто вызывает арею, и в таких случаях полезна опийно-бензойная настойк 5 мл внутрь каждые 2-4 ч. При выраженных побочных pea» ях со стороны желудочно-кишечного тракта колхицин мо вводить в/в. Дозу 1 мг разводят 0,9% раствором NaCI и мед) но вливают 20 мл смеси; при этом суточная доза не должна i вышать 2 мг. *В тех случаях, когда непосредственно перед внуг венным применением колхицина больной принимал этот прем с профилактической целью внутрь, возможно резкое угнетенш стномозгового кроветворения со смертельным исходом.* При тых поносах, вызванных колхицином, могут возникать угре ющие жизни нарушения электролитного баланса, особен] больных пожилого возраста.

При острых атаках подагры эффективны **нестероидные тивовоспалительные средства.** Эти препараты в полных су ных дозах обычно назначают во время еды в течение 2 и. дней. К ним относятся индометацин, ибупрофен, напрок толметин (натриевая соль), пироксикам и сулиндак. У тех б ных, у которых почечный кровоток существенно зависи простагландина Ед, применение этих средств может вызват] рожающую жизни гиперкалиемию (пример **гипоренинемиче го гипоальдестеронизма)** Наибольшему риску подвергаются

™ые люди и больные в состоянии обезвоживания, особенно при наличии в анамнезе почечных заболеваний. Это осложне­ние может развиваться не только при лечении подагры. Лечеб­ное действие при остром подагрическом артрите оказывает так-\*е аспирация синовиальной жидкости с последующим введе­нием эфиров кортикостероидов.

Используется преднизолона тебутат в дозе от 10 до 50 мг в за­висимости от размеров пораженного сустава. Весьма эффектив­но однократное внутримышечное введение кортикотропина (АКТГ) в дозе 80 ЕД, особенно целесообразное в случае присту­па подагры у больного после операции, когда невозможен при­ем лекарственных средств внутрь. В редких случаях приходится использовать комбинации различных препаратов.

Помимо лекарственной терапии больным рекомендуются покой и обильное питье, чтобы предотвратить возможное обез­воживание и уменьшить осаждение уратов в почках. Для аналь­гезии может понадобиться дополнительное назначение кодеина (30-60 мг) или меперидина (50-100 мг) внутрь каждые 4 ч. Полезно также временное минирование пораженного сегмента конечности.

Применение лекарственных средств, снижающих концент­рацию мочевой кислоты в сыворотке крови, должно быть отло­жено до тех пор, пока острые симптомы воспаления *не стихнут полностью.*

**Межприступный период.** Частоту острых атак можно умень­шить приемом колхицина — от 1 до 4 таблеток (по 0,6 мг) в день, с учетом переносимости и эффективности. При появлении пер­вых признаков атаки дополнительно назначается 1 -2 мг колхи­цина, что позволяет в большинстве случаев предотвратить ее развитие.

Колхицин не замедляет прогрессирование поражения суста­вов, обусловленное отложением тофусов. Этого можно достичь только при стойкой нормализации метаболизма мочевой кис­лоты и снижении ее уровня в крови путем повышения экскреции уратов (с помощью урикозурических средств) или путем блокирования синтеза мочевой кислоты аллопуринолом; при выраженной тофусной подагре можно использовать комбина­цию обоих типов лекарственных средств. Средства, снижающие уровень мочевой кислоты в крови, показаны для больных по­дагрой при наличии тофусов, стойком повышении уровня мо­чевой кислоты в сыворотке ( более 9 мг%), стойких признаках поражения суставов (даже при относительно небольшой ги-перурикемии) или при нарушениях функции почек.

Средства, снижающие уровень мочевой кислоты в крови, лтжны назначаться только после стихания острого воспаления

на фоне ежедневного приема колхицина. Это связано с тем,

о гипоурикемические средства в первые недели их применения могут приводить к острым атакам подагры; эти атаки не­редко происходят во время *снижения* уровня мочевой кислоты в крови. При длительном применении колхицина возможно раз­витие невтопатии или миопатии. При гипоурикемической тера­пии следует периодически определять уровень мочевой кислоты *аля* контроля за эффективностью лечения. Выбор конкретного препарата и его дозировка должны обеспечивать существенное снижение концентрации мочевой кислоты в крови. Для расса­сывания тофусов могут потребоваться месяцы или годы.

Из урикозурических средств назначают пробенецид (таблет­ки по 0,5 г) или сульфинпиразон (таблетки по 100 мг). Опти­мальную дозу подбирают так, чтобы поддерживать концентра­цию урата в крови на нормальном уровне. Стартовая доза - по полтаблетки 2 раза в день; постепенно дозу увеличивают до 4 таблеток в день. Сульфинпиразон обладает более сильным ури-козурическим действием, чем пробенецид, но более токсичен. Салицилаты противодействуют урикозурическому эффекту обоих препаратов, поэтому их следует **избегать;** в качестве анальгетика применяют ацетаминофен.

Торможение синтеза мочевой кислоты, вызываемое аллопу­ринолом в дозе 200—600 мг/сут (в несколько приемов), тоже обеспечивает снижение ее уровня в крови. Помимо блокирова­ния фермента (ксантиноксидазы), ответственного за синтез мочевой кислоты, аллопуринол также подавляет избыточный синтез пуринов de novo. Это имеет особое значение при моче­каменной болезни (обусловленной отложением уратов) и при значительных нарушениях функции почек. С помощью алло-пуринола удается добиться растворения уже образовавшихся мочекислых камней. Побочными эффектами могут быть не­большие нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, кожная сыпь и лейкопения. В тех случаях, когда это доступно, может использоваться экстракорпоральная ультразвуковая ли-тотрипсия.

**Вспомогательные методы лечения.** Дополнительный прием жидкости (>3 л в день) полезен всем больным подагрой, осо­бенно при склонности к образованию мочекислых камней в мо-чевыводящихся путях. В этих случаях рекомендуется также ощелачивание мочи с помощью бикарбоната натрия или трина-трия цитрата (5 г три раза в день). Гипоурикемические средства настолько эффективно снижают уровень мочевой кислоты в крови, что строгого ограничения пуринов в диете обычно не требуется. В межприступный период больным с ожирением нужно принимать меры к снижению веса тела. Крупные тофу-сы могут быть удалены хирургическим путем, другие же (за ис­ключением тех, оболочка которых подверглась значительному фиброзу) обычно постепенно рассасываются на фоне адекват­ной профилактической терапии.

Идиопатическая гиперурикемия

Вопрос о специфическом лечении при бессимптомной ги-перурикемии, не сопровождающейся подагрой, мало изучен. Полагают, что ежедневное применение пробенецида или суль-финпиразона показано только лицам моложе 40 лет, у которых отмечается стойкая гиперурикемия (>9 мг%), при условии, что суточная экскреция уратов с мочой нормальна; если же она по­вышена, следует назначать аллопуринол.