**Федеральные клинические рекомендации**

**Подагра**

**2015**

Оглавление

1. Методология
2. Определение и принципы диагностики подагры

2.1 Общая характеристика болезни

2.2 Классификационные критерии, принципы диагностики подагры

1. Лечение подагры

3.1 Общие рекомендации

3.2 Лечение острого подагрического артрита

3.3 Антигиперурикемическая терапия

3.4 Профилактика приступов артрита

1. **Методология**

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:**

доказательной базой для рекомендаций является глубина публикаций вошедших в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 20 лет.

**Методы, использованные для оценки качества и глубины доказательств:**

* Консенсус экспертов
* Оценка значимости в соответствии с рейтиноговой схемой

**Рейтиноговая схема для оценки силы рекомендаций**

|  |  |
| --- | --- |
| Сила | Описание |
| Ia | Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований |
| Ib | Рандомизированное контролируемое исследование |
| IIa | Контролируемое исследование без рандомизации |
| IIb | Квази-экспериментальное исследование |
| III | Неэкспериментальные описательные исследования, таких как сравнительные,корреляционные и исследования случай-контроль |
| IV | Сообщения или мнения экспертных комитетов или клинический опыт  |

**Описание метода валидизации рекомендаций**

Данные рекомендации в проектной версии были рецензированы независимыми экспертами с целью их адаптации для врачей ревматологов и врачей первичного звена.

Комментарии, полученные от экспертов систематизировались и обсуждались членами рабочей группы, внесенные изменения регистрировались для каждого пункта рекомендаций.

**Рабочая группа**

Для окончательной редакции и контроля качества предложенных рекомендаций они были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключении, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок сведен к минимуму.

**2. Определение и принципы диагностики**

**Подагра** – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия (МУН) и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами.

**2.1. Общая характеристика болезни**

###### Основные клинические проявления подагры: рецидивирующие атаки острого артрита, накопление кристаллов уратов с образованием тофусов (в области суставов, мягких тканей, различных органах) в тканях, нефролитиаз, подагрическая нефропатия.

###### В развитии подагры выделяют 4 стадии:

###### - асимптоматическая гиперурикемия с отсутствием депозитов моноурата натрия

###### - асимптоматическая гиперурикемия с наличием депозитов моноурата натрия, но без симптомов или анамнеза подагры

- депозиты моноурата натрия с текущим (острый подагрический артрит) или предшествующим эпизодом подагрического артрита

- хроническая тофусная подагра (пациенты с тофусами, хроническим артритом, эрозиями по данным радиологических методов)

**2.2 Классификационные критерии, принципы диагностики подагры**

Для диагностики подагрического артрита в 1975 году Американской Ассоциацией Ревматологов (ААР) были рекомендованы предварительные классификационные критерии, принятые в 1977 году и одобренные ВОЗ в 2002 году.

**Классификационные критерии острого подагрического артрита ААР**

А. Наличие характерных кристаллов мочевой кислоты в суставной жидкости

Б. Наличие тофусов, содержание кристаллов мочевой кислоты, в которых подтверждено химически или поляризационной микроскопией

В. Наличие не менее чем 6 из 12 ниже перечисленных признаков:

 1. Более одной атаки острого артрита в анамнезе

 2. Воспаление сустава достигает максимума в 1-й день болезни

 3. Моноартрит

 4. Гиперемия кожи над пораженным суставом

 5. Припухание и боль в первом плюснефаланговом суставе

 6. Одностороннее поражение первого плюснефалангового сустава

 7. Одностороннее поражение суставов стопы

 8. Подозрение на тофусы

 9. Гиперурикемия

 10.Асимметричный отек суставов

 11.Субкортикальные кисты без эрозий (рентгенография)

 12.Отрицательные результаты при посеве синовиальной жидкости

В настоящее время проводится работа по созданию новых совместных классификационных критериев заболевания Американской Коллегией Ревматологов и Европейской Антиревматической Лигой.

**Клиническая характеристика основных симптомов подагры**

Демонстрация кристаллов моноурата натрия (МУН) в синовиальной жидкости или в содержимом тофуса позволяет поставить определенный диагноз подагры (уровень доказательности IIb). Специфичность метода поляризационной микроскопии для демонстрации кристаллов крайне высока (близка к 100%), что позволяет считать метод «золотым стандартом» диагностики подагры. Тем не менее, отсутствие кристаллов МУН в синовиальной жидкости не позволяет полностью исключить диагноз подагры (чувствительность метода составляет только 70%).

Рутинный поиск кристаллов рекомендуется в любой синовиальной жидкости, полученной из воспаленного сустава у больных с отсутствием определенного диагноза (уровень доказательности III).

Пунктировать суставы в диагностических целях можно не только в острый, но и в межприступный период (в этом случае желательно проводить пункцию сустава, воспаленного ранее). Идентификация кристаллов МУН из невоспаленного сустава обеспечивает определенный диагноз и в межприступном периоде, хотя вероятность их обнаружения в этом случае несколько меньше (уровень доказательности IIb).

Подагра и сепсис могут сосуществовать, поэтому при подозрении на септический артрит окраска по Грамму и исследования культуры синовиальной жидкости должны выполняться даже в случае идентификации кристаллов МУН (уровень доказательности IIb). Гораздо чаще септического артрита развиваются нагноения мягких тканей в области вскрывшихся подкожных тофусов.

При отсутствии возможности проведения поляризационной микроскопии диагноз подагры может быть основан на основании наличия клинических симптомов, данных лабораторных исследований и методов лучевой диагностики.

 Основным клиническим проявлением, который позволяет заподозрить подагру является острый артрит. Острая атака с быстрым развитием выраженной боли и воспаления, которые достигают максимума в течение 6-12 часов, особенно сопровождающиеся эритемой, высоко подозрительны в отношении микрокристаллического воспаления, хотя не специфичны для подагры (уровень доказательности IIb). Если типичных приступ острого артрита затрагивает суставы стоп, особенно 1-й плюснефаланговый, а количество приступов острого артрита превышает один – вероятность диагноза подагры выше.

У всех пациентов с подозрением на подагру должен определяться сывороточный уровень мочевой кислоты (МК). Однако несмотря на то, что ГУ является наиболее важным фактором риска подагры, сывороточный уровень МК не является фактором исключения или подтверждения подагры: многие люди с ГУ не развивают подагры, а во время острого приступа подагрического артрита сывороточный уровень МК может быть нормальным (уровень доказательности Ib).

Почечная экскреция МК должна определяться у некоторых больных подагрой: у пациентов, имеющих семейную историю подагры с ранним началом, при дебюте подагры ранее 25 лет, у пациентов с анамнезом МКБ (уровень доказательности IIb).

Ультразвуковое исследование суставов может быть важным диагностическим методом в ранней диагностике подагры, причём, даже на преклинической стадии заболевания, так как у части пациентов с ГУ типичные ультразвуковые признаки подагры («двойной контур», вид «метели» в синовиальной жидкости, гиперэхогенные гетерогенные повреждения, окруженные анэхогенными краями (тофусы)) могут выявляться раньше, чем болезнь манифестирует острым приступом артрита. В случае невозможности проведения исследования синовиальной жидкости данный метод может быть альтернативным иструментальным способом диагностики (уровень доказательности IIa). Чувствительность и специфичность ультразвукового исследования в отношении диагноза подагры выше, чем у других доступных методов лучевой диагностики.

Рентгенологическое исследование суставов помогает в проведении дифференциального диагноза и может демонстрировать типичные признаки хронической подагры, но бесполезно в ранней диагностике подагры (уровень доказательности IIb). Формирование внутрикостных тофусов часто происходит одновременно с подкожными тофусами, в связи с чем, рентгенологическое исследование используется для определения тяжести тофусного поражения. В действительности, при остром подагрическом артрите, рентгенологические изменения не всегда могут быть полезны для постановки диагноза подагры. Тем не менее, в ряде ситуаций выполнение рентгенограмм вполне оправдано для проведения дифференциального диагноза с травмами и т.д.

При атипичном расположении тофусов их наличие может быть установлено при помощи компьютерной томографии (наличие мягкотканных депозитов промежуточной плотности) и МРТ (наличие мягкотканых депозитов на Т1 или Т2 последовательных изображениях) (уровень доказательности IIb).

Факторы риска подагры и сопутствующие болезни должны выявляться, включая признаки метаболического синдрома (ожирение, гипергликемия, гиперлипидемия, гипертензия). К наиболее значимым факторам риска подагры относятся также прием ряда лекарственных препаратов (диуретиков, циклоспорина А, салицилатов), почечная недостаточность, злоупотребление алкоголем, потребление сахарсодержащих (фруктозосодержащих) напитков и продуктов питания (уровень доказательности Ia или Ib для отдельных факторов).

**3. Лечение подагры**

**3.1. Общие рекомендации**

**3.1.1.**Оптимальное лечение подагры требует комбинации нефармакологических и фармакологических подходов (уровень доказательности Ib) и должно учитывать:

а) специфические факторы (сывороточный уровень МК, количество предшествующих атак, рентгенография) (уровень доказательности IIb)

б) стадию болезни (асимптоматическая гиперурикемия с отсутствием/наличием депозитов МУН, острый артрит/межприступный период, хроническая тофусная подагра) (уровень доказательности Ib)

в) общие факторы риска (возраст, пол, ожирение, приём гиперурикемических препаратов, наличие сопутствующих заболеваний, полипрагмазия, генетические факторы) (уровень доказательности Ib).

**3.1.2.**Обучение больного правильному образу жизни (уменьшение веса тела при ожирении, диета с ограничением пуринов животного происхождения, уменьшение приема алкоголя, особенно пива, подслащенных сахаром напитков) – ключевой аспект лечения. Ограничение в пищевом рационе богатых пуринами продуктов животного происхождения и снижение массы тела способствует снижению сывороточного уровня МК (уровень доказательности IIb), а алкоголь, особенно пиво, является независимым фактором риска для подагры (уровень доказательности III). Диета, обогащенная молочными продуктами с низким содержанием жира приводит к снижению сывороточного уровня МК и частоты приступов артрита (уровень доказательности III).

###### 3.1.3.Гиперлипидемия, артериальная гипертензия, гипергликемия, ожирение и курение должны выявляться в каждом случае, т.к. являются важными компонентами при ведении больного с подагрой (уровень доказательности Ib).

###### 3.2 Лечение острого приступа подагрического артрита

###### 3.2.1. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и колхицин могут быть эффективны в терапии острого приступа артрита (уровень доказательности Ib) и являются первой линией терапии. Данные о сравнительной эффективности НПВП и колхицина отсутствуют, а эффективность селективных и неселективных к циклооксигеназе-2 НПВП сопоставима, потому выбор конкретного препарата должен определяться исходя из наличия и отсутствия противопоказаний, с учетом лекарственных взаимодействий.

###### 3.2.2. Высокие дозы колхицина почти всегда приводят к побочным эффектам, а низкие дозы (1-2 мг в день за 1 или 2 приема) могут быть достаточны у ряда пациентов, и, так как эффективность низких и высоких доз сопоставима, предпочтительно назначение низких доз препарата (уровень Ib).

###### 3.2.3. Удаление синовиальной жидкости (уровень доказательности IV) и, в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний и риска неблагоприятных реакций, последующее введение внутрисуставнодлительно действующих глюкокортикоидов; ли внутримышечное введение глюкокортикоидов; или назначение средних доз глюкокортикоидов перорально с быстрой отменой (30-40 мг преднизолона в сутки на несколько (3-5 дней) с последующей быстрой полной отменой) может быть эффективным и безопасным методом лечения острого приступа артрита (уровень доказательности IIb).

**3.2.4.** При наличии абсолютных противопоказаний и/или неэффективности НПВП, колхицина и глюкокортикоидов, для купирования острого приступа возможно применение препаратов, блокирующих интерлейкин-1 (канакинумаб) (уровень доказательности Ib). Применение ингибиторов интерлейкин-1 следует избегать при наличии инфекционных заболеваний.

###### 3.3. Антигиперурикемическая терапия

**3.3.1.**Антигиперурикемическая терапия показана больным всем больным с персистирующей ГУ и острыми атаками артрита (в том числе, в анамнезе), артропатией, наличием тофусов (независимо от локализации и метода выявления (при осмотре, методами лучевой диагностики). Пациентам с дебютом подагры в возрасте менее 40 лет, при наличии почечной патологии, коморбидных заболеваний антигиперурикемическую терапию рекомендуется инициировать сразу после первого приступа артрита. Проведение антигиперурикемической терапии в других случаях (при неосложненной подагре) показано при неэффективности в нефармакологических методов лечения. Решение о подобной терапии должно быть принято индивидуально, учитывать баланс между пользой и потенциальными рисками и согласовано с больным (уровень доказательности IV).

**3.3.2.** Целью антигиперурикемической терапии является предупреждение образования и растворение имеющихся кристаллов МУН. Это достигается поддержанием уровня МК ниже точки супернасыщения сыворотки уратами (<360 мкмоль/л), так как предотвращение образования и растворении уже имеющихся кристаллов МУН, возможно при достижении указанного сывороточного уровня МК (уровень доказательности III).У больных с тяжелой тофусной подагрой желательно поддержание сывороточного уровня МК <300 мкмоль/л, что обеспечивает большую скорость рассасывания тофусов (уровень доказательности IIb).

**3.3.3.** Аллопуринол – эффективное средство для долгосрочного медикаментозного лечения у больных с хронической подагрой и препарат первой линии терапии при нормальной функции почек (уровень доказательности Ib). Назначение аллопуринола – реальная возможность проведения адекватной длительной антигиперурикемической терапии. При этом эффект в отношении снижения сывороточного уровня мочевой кислоты дозозависимый (уровень доказательности IIb).

Препарат должен быть назначен в исходно низкой дозе (50-100 мг ежедневно) с последующим увеличением (при необходимости) по 100 мг каждые две-четыре недели, что особенно важно у больных с почечной недостаточностью (уровень IV). При наличии почечной недостаточности доза аллопуринола должна быть подвергнута коррекции. Проведение десенсибизизации к аллопуринолу возможно только при умеренных кожных проявлениях аллергической реакции (уровень доказательности IV).

**3.3.4.** Некоторые урикозурические агенты (пробенецид, сульфинпиразон) могут применяться как альтернатива аллопуринолу у пациентов с нормальной функцией почек, но относительно противопоказаны больным с уролитиазом. Эффект в отношении снижения сывороточного уровня МК, у них меньше, чем у аллопуринола (уровень доказательности IIa). Они не должны использоваться в пациентах со сниженной функцией почек (уровень доказательности IIb).

**3.3.5.**В случае развития побочных эффектов, связанных с применением аллопуринола, а также при снижении функции почек желательно назначение других ингибиторов ксантиноксидазы (фебуксостат) или некоторых урикозуриков (бензбромарон).

Фебуксостат и бензбромарон могут применяться у больных с мягкой и умеренной почечной недостаточностью, их эффективность в отношении влияния на сывороточный уровень МК при применении средних доз препаратов превышает таковую у аллопуринола; при этом прием бензбромарона но требует контроля в связи с риском гепатотоксичности (уровень доказательности Ib).

Применение указанных препаратов целесообразно также в случае неэффективности аллопуринола в отношении сывороточного уровня МК, при этом возможно комбинированное назначение ингибиторов ксантиноксидазы и урикозуриков (уровень доказательности Ib).

В случае тяжелой тофусной подагры, рефрактерной к терапии ингибиторами ксантиноксидазы и урикозуриками возможно назначение пеглотиказы (пегуриказы) (уровень доказательности IV).

**3.3.6.**У больных с подагрой прием диуретиков по возможности отменяют (уровень доказательности IV), но это не касается случаев, когда диуретики назначены по жизненным показаниям. В качестве альтернативы могут быть использованы другие гипотензивные препараты. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью предпочтительно использование калийсберегающих диуретиков.

Лозартан (уровень доказательности IIb) и фенофибрат (уровень доказательности Ib) имеют умеренный урикозурический эффект, что позволяет их применять у больных резистентных или плохо переносящих аллопуринол или урикозоурики при наличии гипертензии или гипертриглицеридемии, в том числе, в комбинации с аллопуринолом.

**3.4.Профилактика приступов артрита**

Больной обязан быть предупрежден о возможном риске обострений артрита после назначения любых антигиперурикемических препаратов. Профилактика суставных атак в течение первых месяцев после начала антигиперурикемической терапии может достигаться колхицином (0,5/0,6-1,0/1,2мг в сутки) (уровень доказательности Ib) и/или НПВП (с гастропротекцией при показании) (уровень доказательности IIa). И колхицин и НПВП имеют потенциально серьезные побочные эффекты и их назначение предопределяет необходимость соотнести потенциальные пользу и вред. При наличии абсолютных противопоказаний и/или неэффективности НПВП и колхицина для профилактики приступов артрита в первые месяцы антигиперурикемической терапии возможно назначение ингибиторов интерлейкина-1 (уровень доказательности Ib).

**Литература.**

1. Клинические рекомендации «Реевматология», 2-е издание. «ГЭОТАР\_Медиа», М., 2010, C. 738.
2. «Ревматология», Национальное руководство, М., «ГЭОТАР\_Медиа», М., 2008, C. 714.
3. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. [Канакинумаб (ингибитор интерлейкина 1β) — прорыв в возможностях противовоспалительной терапии при подагре](http://elibrary.ru/item.asp?id=20297438).
[Научно-практическая ревматология](http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1142933). 2013; 4(51):428–431.
4. Zhang W., Doherty M., Pascual E., et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2006; 65(10):1301–11.
5. [Zhang W](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16707532)., Doherty M., Bardin T., et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2006; 65(10):1312–24.
6. [Jordan K.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jordan%20KM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17522099)., [Cameron J.S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cameron%20JS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17522099)., [Snaith M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Snaith%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17522099)., et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. [Rheumatology (Oxford).](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522099) 2007; 46(8):1372–4.
7. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P., et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012; 64(10):1431–46.
8. Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D., et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012; 64(10):1447–61.
9. Sivera F., Andres M., Carmona L., et al. Multinational evidence based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. Ann Rheum Dis. 2014; 73(2):328–35.
10. [Grassi W](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Grassi%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25633243)., [Okano T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Okano%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25633243)., [Filippucci E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Filippucci%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25633243)., et al. Use of ultrasound for diagnosis and monitoring of outcomes in crystal arthropathies. [Curr Opin Rheumatol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25633243) 2015; 27(2):147–55.
11. [Taylor W.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Taylor%20WJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25777045)., [Fransen J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fransen%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25777045)., [Jansen T.L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jansen%20TL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25777045)., et al. Study for Updated Gout Classification Criteria (SUGAR): identification of features to classify gout. [Arthritis Care Res (Hoboken).](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25777045) 2015 Mar 16. doi: 10.1002/acr.22585. [Epub ahead of print].