

Дифференциальная диагностика остеоартрита и подагры: основные подходы к терапии

Е.Ю.Погожева[✉], В.Н.Амירджанова, А.Е.Каратеев

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой». 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34А

[✉]ifequality@yandex.ru

В статье представлены дифференциальная диагностика подагры и остеоартрита, особенности клинической картины, данных лабораторного, инструментального обследования. Продемонстрированы алгоритм ведения пациентов с остеоартритом и обновленные рекомендации Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism, EULAR) по лечению подагры. Обсуждаются цели и основные принципы терапии подагры и остеоартрита. Представлены данные об особенностях механизма действия, клинической эффективности и безопасности диацереина (ингибитор интерлейкина-1). Приведены данные клинических исследований препарата фебуксостат (селективный ингибитор ксантиноксидазы), показаны его эффективность в отношении контроля уровня мочевой кислоты, возможность назначения пациентам с хронической почечной недостаточностью, резистентностью к терапии аллопуринолом и аллергическими реакциями на него.

Ключевые слова: остеоартрит, подагра, дифференциальная диагностика, эффективность и безопасность, диацереин, фебуксостат.

Для цитирования: Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е. Дифференциальная диагностика остеоартрита и подагры: основные подходы к терапии. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 122–125. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180108

Journal Article

Osteoarthritis and gout differential diagnosis: main treatment approaches

E.Yu.Pogozheva[✉], V.N.Amirdzhanova, A.E.Karateev

V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34A

[✉]ifequality@yandex.ru

Abstract

The article presents differential diagnosis of osteoarthritis and gout, aspects of clinical presentation, laboratory and instrumental studies results. Algorithm on osteoarthritis management and renewed European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines on gout treatment are presented. Aims and main principles of gout and osteoarthritis therapy are discussed. Data on mechanism of action, characteristics, clinical effectiveness and safety of diacerein (interleukine-1 inhibitor) are presented. Results of clinical studies of febuxostat (selective inhibitor of xanthinioxidase) are presented, its effectiveness in uric acid level control, possibilities of use in patients with chronic kidney disease, non-responsive or allergic to allopurinol therapy, are shown.

Key words: osteoarthritis, gout, differential diagnosis, effectiveness and safety, diacerein, febuxostat.

For citation: Pogozheva E.Yu., Amirdzhanova V.N., Karateev A.E. Osteoarthritis and gout differential diagnosis: main treatment approaches. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 122–125. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180108

Если в суставах различной локализации являются одной из наиболее частых причин обращения пациентов к врачам различных специальностей (терапевтам, ревматологам, неврологам, травматологам-ортопедам, физиотерапевтам), основной причиной снижения качества жизни, потери трудоспособности, фактором, снижающим продолжительность жизни, и становятся серьезным финансовым бременем для пациентов и государства.

Дифференциальная диагностика суставного синдрома способна представлять значительные трудности, особенно на ранней стадии. Это может быть связано с многообразием заболеваний, при которых возникают боли в суставах, сочетанием этих заболеваний, схожей клинической картиной, моносиндромным течением на протяжении длительного времени, поражением околосуставных мягких тканей, симулирующим патологию суставов. Понимание особенностей поражения суставов при различных нозологиях облегчает диагностику и способствует назначению адекватной фармакотерапии, в частности, таких патологий, как подагра и остеоартрит (ОА).

Особенности поражения суставов при ОА

ОА – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периапартулярных мышц [1]. В патологический процесс наиболее часто во-

влекаются коленные, тазобедренные, суставы кистей и пястнофаланговых суставов.

К особенностям поражения суставов при ОА относится постепенное начало болей, усиление боли в положении стоя или при нагрузке, боль при движении (боль в покое, припухлость сустава свидетельствует о присоединении воспалительного компонента), утренняя скованность менее 30 мин, крепитация при активном движении в суставе, ограничение активных и пассивных движений в суставе, атрофия окружающих мышц, постепенно развивается деформация конечностей (варусная деформация коленных суставов, «квадратная кисть», узелки Гебердена, Бушара). Чаще встречается симметричный характер поражения суставов.

При лабораторном исследовании отмечается отсутствие воспалительных изменений в клиническом анализе крови, ревматоидный фактор отрицательный, концентрация мочевой кислоты (МК) в пределах нормы. При анализе синовиальной жидкости прозрачная, вязкая, лейкоцитоз менее 2000/мм³. При рентгенологическом исследовании выявляется сужение суставных щелей, остеосклероз, краевые остеофиты.

Особенности поражения суставов при подагре

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях моноурата натрия (МУН) и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами. К особенностям клинической картины следует отнести рецидивирующие ата-

Дифференциальная диагностика подагры и ОА		
Характеристика признака	Подагра	Первичный ОА
Факторы, провоцирующие обострение	Погрешности в диете, прием алкоголя, травма, хирургические процедуры, обострение сопутствующих заболеваний, локальное воспаление (например, при ОА)	Повышенная физическая нагрузка, переохлаждение, стресс
Характер болей	Острое начало, максимальные в первые сутки и продолжаются в среднем 14 дней, гиперемия кожи над пораженным суставом	Постепенное начало, возникает при движении, в начале движения, усиление к вечеру, в положении стоя или при нагрузке, утренняя скованность менее 30 мин
Преимущественная локализация поражений	I плюснефаланговый, голеностопный, суставы стопы, кисти, локтевой, коленный суставы, ушная раковина; односторонняя	Дистальные межфаланговые, коленные, межпозвоночные, плечевые, тазобедренные суставы; симметричная
Деформация суставов	Тофусы (узел с наличием отделяемого или мелкообразный под прозрачной кожей), возможность деформаций, свойственных вторичному ОА	Узелки Гебердена, Бушара, варусная деформация нижних конечностей, кифоз, сколиоз
Синовиальная жидкость	Кристаллы МУН (методом поляризационной микроскопии)	Прозрачная, вязкая, лейкоцитоз менее 2000/мм ³
Рентгенография	Субкортикальные кисты без эрозий, кортикальный дефект со склеротической каймой и нависающими краями, исключая дистальные межфаланговые суставы и признак «крыла чайки», симптом «пробойника»	Сужение суставных щелей, остеосклероз, краевые остеофиты
Анализ крови	В межприступный период – гиперурикемия, в период острого приступа – лейкоцитоз, нейтрофилез, ускорение СОЭ	Нормальная картина или слабовыраженная воспалительная реакция. Ревматоидный фактор отсутствует, концентрация МК в пределах нормы

ки острого артрита (воспаление сустава достигает максимума в 1-й день болезни, разрешение симптомов 14 дней и менее, полная регрессия симптомов между эпизодами, моноартрит, гиперемия кожи над пораженным суставом, наиболее частая локализация – I плюснефаланговый сустав, суставы средней части стопы, голеностопный сустав, суставы кистей) и подозрение на тофусы (узел с наличием отделяемого или мелкообразный под прозрачной кожей, локализующийся в типичных местах: суставы, уши, bursa локтевого отростка, подушечки пальцев, сухожилия).

При лабораторном обследовании во время острого артрита могут определяться лейкоцитоз, ускорение СОЭ, в межприступный период – гиперурикемия (по истечении более 4 нед от эпизода артрита). При анализе синовиальной жидкости или содержимого тофуса методом поляризационной микроскопии выявляются кристаллы МУН. При ультразвуковом исследовании характерен признак «двойного контура». При рентгенографии могут присутствовать субкортикальные кисты без эрозий, кортикальный дефект со склеротической каймой и нависающими краями, исключая дистальные межфаланговые суставы и признак «крыла чайки», симптом «пробойника» является типичным, но поздним рентгенологическим феноменом. Дифференциальная диагностика подагры и первичного ОА представлена в таблице.

Принципы терапии ОА

Основная цель терапии ОА – устранение боли, улучшение функции суставов и, по возможности, замедление или предотвращение прогрессирования болезни.

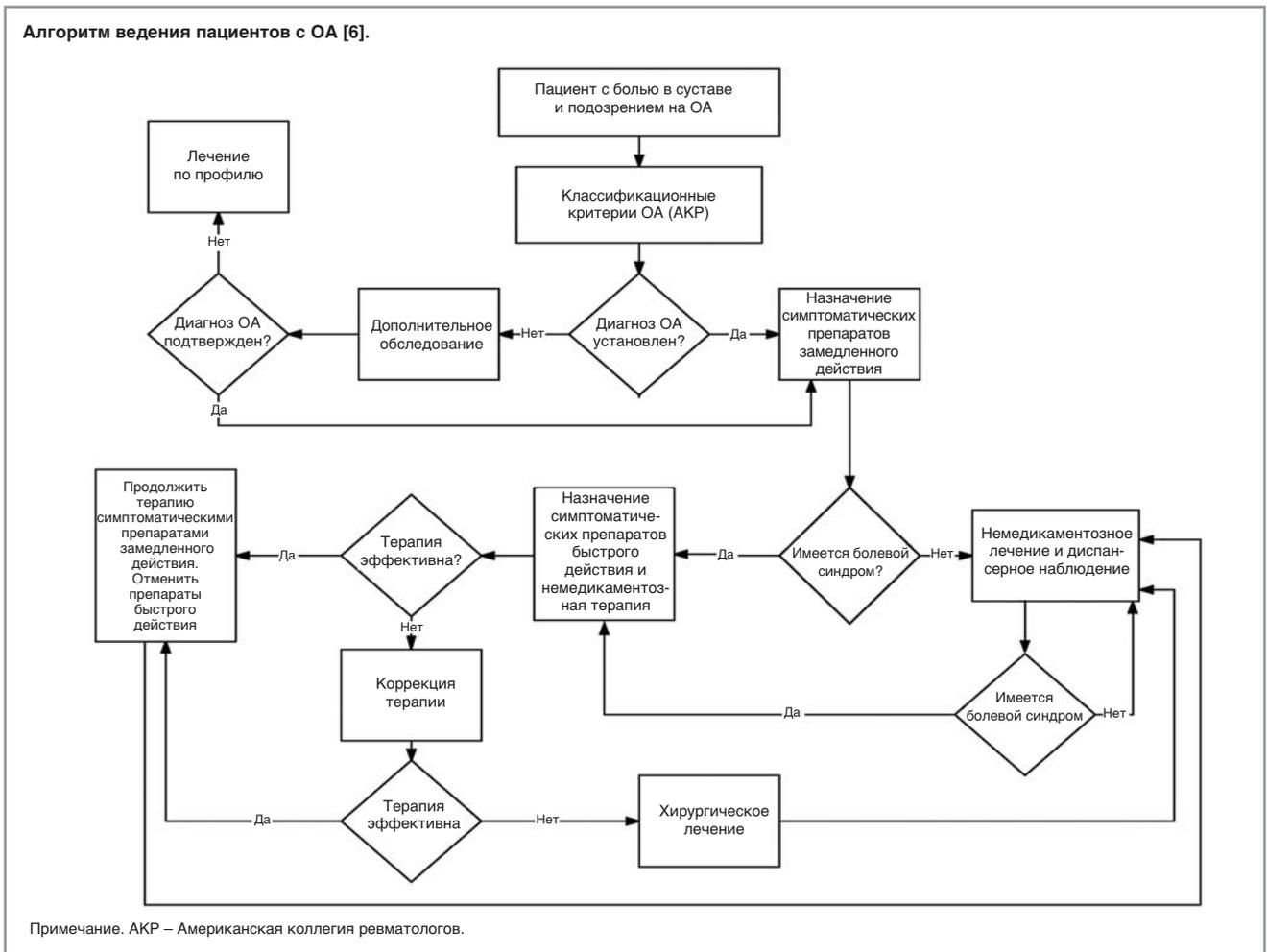
Хронический болевой синдром вынуждает пациентов с ОА длительно принимать анальгетические и противовоспалительные препараты. Известно, что терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) при ОА непростая задача, в основном из-за часто встречающейся у людей среднего и пожилого возраста коморбидной патологии. Наиболее распространенные побочные эффекты НПВП напрямую связаны с основным механизмом действия препаратов данной группы, а именно с подавлением ЦОГ-1-зависимого синтеза простагландинов, т.е. являются класс-специфическими [2]. К этим побочным эффектам относятся поражение желудочно-кишечного тракта, нарушение агрегации тромбоцитов, функции

почек, негативное влияние на систему кровообращения. В связи с чем большой интерес вызывает применение симптоматических препаратов замедленного действия, обладающих высокой безопасностью и потенциальным структурно-модифицирующим действием, к которым относится дицерейн (Диартрин®).

Данные препараты внесены в рекомендации Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism, EULAR) [3], обновленные рекомендации Американского общества по изучению ОА (OARSI) 2010 г. по лечению ОА коленных и тазобедренных суставов [4], в алгоритм ведения больных ОА коленных суставов в реальной клинической практике, предложенный Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и ОА (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, ESCEO) в 2014 г. [5], а также в клинические рекомендации Минздрава России, составленные при участии Ассоциации ревматологов России от 2016 г. [6] (см. рисунок). В них подчеркивается важность сочетания медикаментозных и немедикаментозных методов лечения. Большое значение придается образовательным программам, которые ориентируют пациентов прежде всего на изменение образа жизни, снижение избыточной массы тела (разгрузку суставов), занятие лечебной физкультурой, а также способствуют пониманию больным природы заболевания и механизмов различных методов лечения.

Назначение симптоматических препаратов замедленного действия рекомендовано всем больным сразу после установления диагноза первичного ОА. Так как эффект данной группы препаратов развивается не сразу, для купирования болевого синдрома рекомендуют применение симптоматических препаратов быстрого действия (парацетамол, местный или пероральный прием НПВП, внутрисуставное введение глюкокортикоидов). На последнем этапе консервативного лечения показано назначение слабых опиоидов или дулоксетина, при неэффективности которых решается вопрос о хирургическом лечении (эндопротезирование сустава или отдельных его частей).

По современным представлениям, основной причиной прогрессирования ОА считается субклиническая воспалительная реакция, ключевым звеном которой является выработка макрофагами и фибробластами интерлейкина



(ИЛ)-1 α , стимулирующего синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, фактор некроза опухоли α и др.), металлопротеиназы, простагландинов, окиси азота и активных форм кислорода. В многочисленных исследованиях была доказана способность диацереина ингибировать активность ИЛ-1, чем и объясняется его лечебный эффект при ОА.

Клиническая эффективность диацереина при ОА была показана в нескольких крупных исследованиях с высоким уровнем доказательности. Так, в двух работах при сравнении диацереина с плацебо (J.Pelletier и соавт. и K. Pavelka и соавт.) во всех группах активной терапии было достигнуто достоверное улучшение по сравнению с контролем, что позволило снизить потребность в анальгетической терапии [7, 8]. При сравнении диацереина с НПВП (пироксикам, диклофенак), было показано, что оба препарата обеспечили значимое снижение выраженности боли, однако эффект диацереина сохранялся и после отмены препарата [9, 10].

Суммарные данные об осложнениях, связанных с приемом диацереина, представлены в сообщении ЕМА от 28 августа 2014 г. [13]. Самыми частыми нежелательными явлениями (НЯ) являются диарея (в среднем 25%) и гепатотоксические реакции (в среднем 1,69%). Было принято решение внести ограничения на использование этого препарата. Диацереин не рекомендуется пациентам в возрасте 65 лет и старше, начинать лечение следует с половины обычной дозы (т. е. 50 мг в день с последующим увеличением ее до 100 мг), а в случае развития диареи прием диацереина следует прекратить. Кроме того, препараты, содержащие диацереин, не должны использоваться у пациентов с заболеванием печени. Однако общее число НЯ, по сравнению с другими лекарственными препаратами относительно невелико, и европейский комитет по фармаконадзору и оценке рисков ЕМА – PRAC признал, что преимущества диацереина «перевешивают» возможную опасность лекарственных осложнений.

Высокая клиническая эффективность диацереина была отмечена и в реальной клинической практике (исследование DOK). Так, через 4 недели терапии боль по ВАШ снизилась в среднем на 21,8%, а к 12-й неделе – на 59,9% [11]. При этом, отмечалась довольно хорошая переносимость препарата – какие-либо НЯ были выявлены только у 5,4% пациентов. Структурно-модифицирующее действие диацереина было продемонстрировано в 3-летнем исследовании ECHODIAN [12]. Число больных с сужением суставной щели >0,5 мм было достоверно меньшим в группе активной терапии (50,7% и 60,4%, $p < 0,001$).

Основные подходы к терапии подагры

Основной целью терапии подагры является быстрое и безопасное купирование подагрического артрита, предотвращение его рецидивов и осложнений, связанных с гиперурикемией. В 2016 г. были обновлены рекомендации EULAR по лечению подагры [14]. Очень важным считается обучение пациентов правильному образу жизни (диета, обогащенная молочными продуктами с низким содержанием жира, ограничение продуктов, богатых пуринами животного происхождения, алкоголя, сахаросодержащих напитков), уменьшение массы тела при ожирении, отказ от курения). Необходимо проводить коррекцию гиперлипидемии, артериальной гипертензии, гипергликемии. Лечение острого приступа артрита (НПВП, колхицин, глюкокортикостероиды внутрь и внутрисуставно) следует начинать как можно раньше. Профилактика приступов артрита должна осуществляться в течение первых 3–6 мес уратснижающей терапии (НПВП, колхицин). Желательно исключить прием диуретиков.

Уратснижающая терапия является обязательной при рецидивах артрита и наличии тофусов, должна проводиться пожизненно. Ее рекомендуют назначать уже после первого

приступа острого артрита и осуществлять под контролем уровня МК (целевое значение 360 и 300 мкмоль/л – для пациентов с тяжелым течением подагры, не рекомендовано длительное снижение уровня МК ниже 180 мкмоль/л).

Препаратом 1-й линии является ингибитор ксантиноксидазы (КО) – аллопуринол, нарушающий превращение гипоксантина в МК. В случае неэффективности и непереносимости аллопуринола, а также у пациентов с почечной недостаточностью препаратом выбора является фебуксостат (Азурикс®) – непуриновый (селективный ингибитор КО). В отличие от аллопуринола, фебуксостат связывается не только с редуцированной, но и с оксидированной формой КО, что обеспечивает более выраженное снижение уровня МК. Также имеются данные, что у пациентов с поражением почек фебуксостат не приводит к прогрессированию почечной недостаточности без коррекции дозы препарата [15, 16]. Эффективность и безопасность фебуксостата была продемонстрирована в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, таких как FACT, APEX, EXCEL CONFIRMS и FOCUS [17–21]. К концу исследований целевой уровень МК был достигнут у большинства пациентов, получавших фебуксостат (по данным разных авторов, у 53–94% в зависимости от дозы), и 21–42% использовавших аллопуринол. Частота и спектр НЯ в группах не различались. Следует отметить, что у больных с нарушением функции почек прием фебуксостата даже в дозировке 240 мг не приводил к увеличению частоты побочных эффектов [18].

Таким образом, в последние годы арсенал лекарственных средств для терапии таких распространенных ревматических заболеваний, как подагра и ОА, значительно расширился за счет появления препаратов с новым или улучшенным механизмом действия. Доказанная эффективность применения данных лекарственных средств привела к появлению их российских аналогов, более доступных в финансовом отношении, что весьма немаловажно, учитывая необходимость длительного приема данных препаратов. К преимуществам диациреина (Диартрин®) следует отнести оригинальный механизм действия, связанный с ингибированием ИЛ-1, относительно низкий риск развития серьезных НЯ и сохранение лечебного действия после прекращения приема препарата. Несомненным преимуществом фебуксостата (Азурикс®) является возможность его назначения пациентам с хронической почечной недостаточностью, резистентностью к терапии аллопуринолом и аллергическими реакциями на него. К тому же отсутствие необходимости в титровании дозы Азурикса способствует повышению приверженности к лечению подагры. Применение фебуксостата дает пациентам возможность постоянно получать уратснижающую терапию и улучшить прогноз заболевания.

Литература/References

1. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 240–65. / Revmatologija. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. E.L.Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2017; s. 240–65. [in Russian]
2. Насонов Е.Л. Ревматология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР, 2005; с. 264. / Nasonov E.L. Revmatologija. Klinicheskie rekomendatsii. M.: GEOTAR, 2005; s. 264 [in Russian]

3. Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145–55.
4. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 476–99.
5. Bruyère O, Cooper C, Pelletier J-P et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally. A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Seminars Arthritis Rheum* 2014; 44 (3): 253–63.
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Остеоартроз. 2016. IDKP256. / Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Klinicheskie rekomendatsii. Osteoartroz. 2016. IDKR256. [in Russian]
7. Pelletier J, Yaron M, Haraoui B et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (10): 2339–48.
8. Pavelka K, Trc T, Karpas K et al. The Efficacy and Safety of Diacerein in the Treatment of Painful Osteoarthritis of the Knee. *Arthritis Rheum* 2007; 56 (12): 4055–64.
9. Louthrenoo W, Nilganuwong S, Aksaranugraha S et al. The efficacy, safety and carry-over effect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15 (6): 605–14.
10. Zheng W, Tang F, Li J et al. Evaluation of efficacy and safety of diacerein in knee osteoarthritis in Chinese patients. *Chin Med Sci J* 2006; 21 (2): 75–80.
11. Sharma A, Rathod R, Baliga VP. An open prospective study on postmarketing evaluation of the efficacy and tolerability of diacerein in osteoarthritis of the knee (DOK). *J Indian Med Assoc* 2008; 106 (1): 54–6, 58.
12. Dougados M, Nguyen M, Berdah L et al. ECHODIAH Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in oa of the hip. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (11): 2539–47.
13. Assessment report for diacerein containing medicinal products. 28 August 2014 EMA/527347/2014.
14. Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 29–42.
15. Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res* 2014; 37 (10): 919–25.
16. Whelton A, MacDonald PA, Chefo S, Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study. *Postgrad Med* 2013; 125 (1): 106–14.
17. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005; 353 (23): 2450–61.
18. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum* 2008; 59 (11): 1540–8.
19. Wortmann RL, Becker MA, Schumacher HR et al. Effect of febuxostat or allopurinol on the clinical manifestations of gout: reduction in gout flares and tophus size over time in the EXCEL trial. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, 2006.
20. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010; 12 (2): R63.
21. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL et al. The FOCUS trial 48-month interim analysis: long-term clinical outcomes of treatment with febuxostat in subjects with gout in an ongoing phase 2, openlabel extension study [abstract no. OP0130]. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl. II): 93.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Погожева Елена Юрьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: lifequality@yandex.ru

Амирджанова Вера Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»

Каратеев Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, рук. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: aekarat@yandex.ru