

Л. С. Холопов, Г. В. Лагутіна, Д. В. Івакін, С. В. Павлов, А. М. Тімаков

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК УСПІШНОГО ЛІКУВАННЯ ТЯЖКОГО РЕФРАКТЕРНОГО ПОДАГРИЧНОГО АРТРИТУ

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

² Центр реконструктивної та відновної медицини (університетська клініка),
Одеса, Україна

УДК 616.72-002.78-085

Л. С. Холопов, Г. В. Лагутіна, Д. В. Івакін, С. В. Павлов, А. М. Тімаков

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОГО РЕФРАКТЕРНОГО ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

*Центр реконструктивной и восстановительной медицины (университетская клиника),
Одесса, Украина*

Цель данной работы — демонстрация дополнительных возможностей лечения тяжелого рефрактерного подагрического артрита, для чего мы приводим клинический случай.

Пациент находился на стационарном лечении в терапевтическом отделении Центра реконструктивной и восстановительной медицины (университетская клиника) Одесского национального медицинского университета по поводу тяжелого рефрактерного подагрического артрита, полиартрита с поражением обоих голеностопных суставов, лучезапястных суставов, мелких суставов кистей и стоп.

После неудачных попыток лечения пациента «стандартными» методами, мы успешно применили пульс-терапию метилпреднизолоном.

Лечение подагрического артрита остается сложной задачей, решение которой требует комплексного подхода с учетом многих факторов, в том числе индивидуальной реакции на назначаемую терапию. Пульс-терапия метилпреднизолоном может быть эффективной в лечении тяжелого острого рефрактерного подагрического артрита.

Ключевые слова: подагрический артрит, глюкокортикостероиды.

UDC 616.72-002.78-085

L. S. Kholopov, G. V. Lagutina, D. V. Ivakin, S. V. Pavlov, A. M. Timakov

CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF SEVERE REFRACTORY GOUT ARTHRITIS

The Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine,

The Center of Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic), Odesa, Ukraine

The purpose of this work was to demonstrate additional treatment options for severe refractory gouty arthritis.

Materials and methods. To achieve this goal we present a clinical case. The patient was on inpatient treatment at the Therapeutic Department of the Center of Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic) of the Odessa National Medical University due to severe refractory gouty arthritis, polyarthritis with injury of both ankle joints, wrist and small joints of the hands and feet.

Results. In order to treat the acute attack of gouty arthritis in this patient, we consistently used: colchicine, different non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticosteroids in mild-to-moderate doses and different analgetics. After unsuccessful attempts to treat the patient with standard methods, we successfully applied pulsed therapy with methylprednisolone.

Conclusions. Treatment of gouty arthritis remains a complex task, the solution of which requires an integrated approach taking into account many factors, including individual response to the prescribed therapy. Pulse therapy with methylprednisolone can be effective in treating severe acute refractory gouty arthritis.

Key words: gouty arthritis, glucocorticosteroids.

Подагра в усьому світі є найчастішою причиною запальних артритів; її розповсюдженість у деяких країнах сягає 2,5 % [1].

В Україні поширеність гіперурикемії серед дорослого на-

селення становить 15–20 %. Поширеність подагричного артриту серед населення Одеської області у 2016 р. сягала 179,0 на 100 тис., що трохи нижче показника по всій Україні за

той же період — 188,3 на 100 тис. При порівнянні цього показника з аналогічними за попередні роки можна чітко простежити зростання поширеності подагричного артриту



серед населення України (138,0 у 2009 р., 167,6 у 2013 р., 169,4 у 2014 р., та 180,1 у 2015 р.). Аналогічне зростання спостерігається і для показників захворюваності (20,6 у 2009 р., 22,6 у 2013 р., 21,9 у 2014 р., 22,8 у 2015 р. та 188,3 у 2016 р.) та диспансерного нагляду (105,7 у 2009 р., 132,5 у 2013 р., 134,1 у 2014 р., 142,9 у 2015 р. та 147,7 у 2016 р.). Подагра також має значну поширеність (110,5 на 100 тис.) та захворюваність (18,3 на 100 тис.) серед працездатного населення України. В Одеській області ці показники впритул наближаються до загальноукраїнських і становлять 108,0 та 18,6 відповідно. Водночас показник диспансеризації працездатного населення з приводу подагричного артриту в Одеській області значно нижчий (42,3 на 100 тис. населення), ніж загалом в Україні (85,5 на 100 тис.) [2; 3].

Ведення пацієнтів з подагрою досить чітко регламентовано сучасними рекомендаціями, заснованими на доказах [4–7]. Незважаючи на це, лікування подагри, зокрема у період загострення, може буди досить складним завданням.

Метою даної роботи є демонстрація додаткових можливостей лікування тяжкого рефрактерного подагричного артриту.

Матеріали та методи дослідження

Наводимо клінічний випадок гострого подагричного артриту та приклад вжитих лікувальних заходів.

Пацієнт Г., чоловік 66 років, перебував на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні Центру реконструктивної та відновної медицини (університетська клініка) Одеського національного медичного університету. При госпіталізації скаржився на нестерпні болі в суглобах (лівий променезап'ястковий, проксимальний міжфаланговий 3-го пальця правої кисті, гомілковостопні, плюснефаланговий 1-го пальця лівої стопи), які посилювались під час активних і пасивних рухів, при дотику; їхню припухлість, почервоніння, підвищення температури шкіри над суглобами, обмеження рухів у них. Зовнішній вигляд уражених суглобів пацієнта показано на рис. 1.

З анамнезу захворювання відомо, що діагноз «подагра»

був встановлений майже 20 років тому. Пацієнт обізнаний про методи лікування і профілактики подагричного артриту. Останніми роками дотримувався дієти, спиртні напої вживав рідко і в мінімальній кількості. Препарати, що знижують рівень сечової кислоти, приймав непостійно. Приблизно 1–2 рази на рік траплялося загострення подагричного артриту, переважно суглобів нижніх кінцівок. Напади лікував самостійно пероральним прийомом німесулідів або внутрішньом'язовим введенням бетаметазону.

Дане загострення почалося за 2 тижня до звернення в клініку, після періоду психоемоційного перенапруження та похибок у дієті (пацієнт пережив смерть сина, вживав алкогольні напої, різноманітні закуски, у тому числі м'ясні копченості). Для лікування нападу подагри приймав різні засоби, які допомагали йому раніше, а також деякі препарати за порадою знайомих, а саме: кілька різних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП: німесулід, ібупрофен, диклофенак) перорально і внутрішньом'язово; хондропротектори (хондроїтин, глюкозамін); препарати, що знижують рівень сечової



а



б



в

Рис. 1. Пацієнт з ураженими суглобами під час госпіталізації (а–в)

кислоти (алопуринол, фебук-состат); пролонговані глюкокортикоїди внутрішньом'язово (Бетаметазон), без істотного ефекту. Звертався до приватного медичного центру, де йому було введено внутрішньосуглобово пролонгований глюкокортикоїдний препарат (Бетаметазон по 1 мл) в обидва гомілковостопні та лівий променезап'ястковий суглоби з незначним нетривалим позитивним ефектом.

З анамнезу життя відомо, що пацієнт в минулому вживав наркотичні речовини, у тому числі внутрішньовенно; протягом останніх років наркотичні препарати не вживав. Сімейний і алергічний анамнез без особливостей. Пацієнт соціально адаптований, займається підприємництвом в сфері торгівлі продуктами харчування.

Перебіг подагри ускладнений подагричною нефропатією зі зниженням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації 61 мл/хв), вторинним хронічним пієлонефритом у стадії нестійкої ремісії. Тяжкість стану пацієнта погіршували супровідні захворювання — цукровий діабет 2 типу в стадії субкомпенсації; гіпертонічна хвороба II стадії, 2-го ступеня, ризик 4; також виявлена при госпіталізації позалікарняна лівобічна нижньочасткова пневмонія.

Об'єктивно при госпіталізації — загальний стан середньої тяжкості, хворий підвищеного харчування. Шкірні покриви і видимі слизові оболонки бліді. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені, щитоподібна залоза не збільшена. Над легенями дихання везикулярне, у нижніх відділах зліва — ослаблене, крепітація, вологі хрипи, над цими ж ділянками — притуплення перкуторного звуку. Частота дихання 21 в

хвилину. Межі відносної серцевої тупості: верхня — на рівні III ребра, права — по правому краю груднини, ліва — розширена вліво до середньоключичної лінії в V міжребер'ї. Діяльність серця ритмічна, тони приглушені, акцент 2-го тону над аортою; АТ 130/80 мм рт. ст., ЧСС 72/хв, дефіциту пульсу немає. Живіт м'який, безболісний при поверхневій пальпації, печінка виступає на 2 см з-під краю реберної дуги, селезінка та нирки не пальпуються. Температура тіла 38,5 °С.

Кисті рук набряклі, лівий променезап'ястковий суглоб значно набряклий, шкіра над ним гіперемована, гаряча на дотик, 3-й проксимальний міжфаланговий суглоб правої кисті візуально збільшений в розмірі, набряклий, гомілковостопні суглоби набряклі, шкіра над ними гіперемована, гаряча на дотик, пальпація суглобів різко болюча.

Особливості даних лабораторного обстеження: у загальному аналізі крові — значне підвищення швидкості осідання еритроцитів — до 85 мм на годину (за Вестергреном) при високому нормальному рівні лейкоцитів — $10,0 \cdot 10^9/\text{л}$, відсутності лівостороннього зміщення лейкоцитів, інших відхилень; у біохімічному аналізі — підвищення гострофазових показників — С-реактивного білка до 30,6 мг/мл (норма до 6 мг/мл), ревматоїдного фактора до 21,59 ІО/мл (норма до 15 ІО/мл), серомукоїдів до 34,0 (норма до 5), підвищення рівнів γ -глутамілтранспептидази до 249 ОД/л (норма 9–39) при нормальних рівнях інших печінкових ферментів, незначне підвищення рівнів креатиніну — 117 мкмоль/л (норма 53–97 мкмоль/л) та сечовини — 9,22 ммоль/л (норма 1,7–

8,3 ммоль/л), підвищення сечової кислоти — 424 мкмоль/л (нормою за сучасними рекомендаціями [4] вважаються рівні до 360 мкмоль/л), глюкози натщесерце — 9,6 ммоль/л (норма 3,89–5,83 ммоль/л), загального холестерину — 5,73 ммоль/л (норма до 5,2 ммоль/л), тригліцеридів — 3,38 ммоль/л (норма до 1,7 ммоль/л), зниження сироваткового заліза — 3,9 мкмоль/л (норма 11,6–31,3 ммоль/л).

На певному етапі пацієнту була проведена лікувально-діагностична пункція лівого променезап'ясткового суглоба із взяттям рідини на аналіз та введенням протизапального препарату. Аналіз синовіальної рідини: прозорість — каламутна, колір — ксантихромний, місцями кров'янистий, характер — слизово-гнійний, в'язкість — висока, рН 8,5; мікроскопічно — поодинокі синовіоцити, поодинокі гістіоцити, 20–50 еритроцитів, 10–30 лейкоцитів, присутні кристали сечової кислоти, флора мізерна.

При інструментальному обстеженні: на електрокардіограмі ритм синусовий, регулярний з частотою 67 за хвилину, відхиленням електричної осі різко вліво, неповна блокада передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса, без гострих вогнищевих порушень; на рентгенограмі кистей та стоп — ознаки подагричного артриту; на рентгенограмі легень — лівобічна нижньочасткова пневмонія; на ехокардіограмі — мінімальне збільшення лівого і правого передсердь, ущільнення стінок аорти, фіброз аортального та мітрального клапанів, помірна концентрична гіпертрофія стінок лівого шлуночка, дискінезія міжшлуночкової перегородки, фракція викиду лівого шлуночка 57 %, сепарація листків перикарда 7 мм за



задньою стінкою лівого шлуночка; при фіброгастродуоденоскопії — дуоденогастральний рефлюкс жовчі, недостатність нижнього сфінктера стравоходу, рубцева деформація цибулини дванадцятипалої кишки, еритематозна гастропатія, непрямі ознаки ураження гепатобіліарної системи; при ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини та нирок — гепатоспленомегалія, стеатогепатит, помірна дилатація нижньої порожнистої вени, хронічний холецистопанкреатит, хронічний двосторонній пієлонефрит, нефросклероз.

З метою лікування гострого нападу подагричного артриту у даного пацієнта ми послідовно застосовували:

— відповідно до сучасних рекомендацій, колхіцин 1 мг одноразово, потім 0,5 мг через 1 год і потім 0,5 мг кожні 2 год до досягнення максимальної курсової дози 6 мг — ані об'єктивного, ані суб'єктивного поліпшення не спостерігалось;

— кілька різних НПЗП, які не використовувалися на догоспітальному етапі (парацетамол, паракоксид, лорноксикам) — без помітного ефекту;

— глюкокортикостероїди — метилпреднізолон 40 мг внутрішньом'язово з невеликим позитивним ефектом, бетаметазон внутрішньосуглобово також з невеликим позитивним ефектом;

— препарати інших груп з аналгетичною дією (прегаблін, реналган, анальгін, димедрол) переважно вночі черговим персоналом з мінімальним короткочасним ефектом.

Проаналізувавши результати усіх варіантів терапії, що були застосовані, ми дійшли таких висновків:

— традиційні методи лікування у даного пацієнта виявилися неефективними;

— помітний ефект спостерігався тільки при застосуванні глюкокортикостероїдів;

— глюкокортикостероїди були застосовані у середніх дозах й недостатньо ефективні.

Нами прийнято рішення призначити пацієнту для лікування нападу гострого подагричного артриту «нестандартний» для даної патології метод — пульс-терапію метилпреднізолоном. Були враховані й обговорені між собою і з пацієнтом усі можливі ризики такої терапії (зокрема можливе підвищення артеріального тиску й глікемії).

Пацієнту було проведено внутрішньовенне введення метилпреднізолону 500 мг з вираженим позитивним ефектом після першого ж введення — зниження набряклості уражених суглобів, зменшення больового синдрому, нормалізація температури тіла. Протягом наступних днів здійснено ще три таких введення у тій же дозі зі значним поліпшенням після кожного введення. У результаті досягнуто стійкого позитивного клінічного ефекту.

У подальшому пацієнту рекомендовано приймати з метою профілактики нападів подагри колхіцин і еторикоксид, а також фебуксостат для нормалізації рівнів сечової кислоти.

Крім того, пацієнт отримував всю необхідну терапію у зв'язку із супровідною патологією, а саме:

— антибактеріальні препарати з приводу пневмонії (левофлоксацин, цефтріаксон, бензилпеніцилін), пробіотики;

— антигіпертензивні препарати з приводу гіпертонічної хвороби (лозартан, ніфедипін, бісопролол);

— цукрознижувальні засоби з приводу цукрового діабету

(спочатку перорально метформін, у відділенні був призначений синтетичний комбінований інсулін парентерально);

— гастропротекторну терапію у зв'язку з наявністю супровідних проблем і можливою побічною дією препаратів, зокрема НПЗП і глюкокортикостероїдів (омепразол, пантопразол);

— інфузійну, дезінтоксикаційну терапію (альфа-ліпоєва кислота, кристалоїдні розчини, сорбенти).

Пацієнт був виписаний через 13 діб лікування у задовільному стані з остаточним діагнозом: подагра, подагричний артрит, поліартрит з ураженням обох гомілковостопних суглобів, променезап'ясткових суглобів, дрібних суглобів кистей і стоп, тяжкий перебіг, рентген стадія 3, недостатність функціонування суглобів 3, подагрична нефропатія зі зниженням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації 61 мл/хв), вторинний хронічний пієлонефрит; негоспітальна лівобічна нижньочасткова пневмонія, стадія одужання; гіпертонічна хвороба II стадії, 2-го ступеня, ризик 4; цукровий діабет 2 типу, стадія субкомпенсації; хронічний алкогольний стеатогепатит.

Через 3 тиж. після виписування пацієнт з'явився на контрольний візит. На момент огляду скарг не висловлював. При огляді суглобів ознак артриту виявлено не було. В аналізах — гострофазові показники в межах норми. Рівень сечової кислоти 379 мкмоль/л. Пацієнту рекомендовано продовжити раніше призначену терапію.

Результати дослідження та їх обговорення

Відповідно до останніх Європейських рекомендацій [4],



можна використовувати глюкокортикостероїди для лікування гострого нападу подагри перорально або внутрішньосуглобово. Можливість використання пульс-терапії не обговорюється в цих рекомендаціях, проте в клінічному випадку, що розглядається, практично всі альтернативні можливості були нами вичерпані.

Як альтернативу для лікування тяжкого нападу подагри сьогодні розглядають використання антагоніста інтерлейкіну- β 1 канакинумабу 150 мг підшкірно одноразово [8] або інгібіторів інтерлейкіну-1 рилонцепту 320 мг підшкірно одноразово [9], або анакінри 100 мг підшкірно 3 дні поспіль [10; 11]. Ці препарати важкодоступні через їхню високу ціну, крім того, вони не зареєстровані офіційно в Україні.

Що стосується вибору тактики подальшого ведення даного пацієнта, нами було обговорено можливість призначення глюкокортикостероїдів з метою профілактики нападів подагри. З урахуванням того, що цей варіант профілактичного лікування не описується в офіційних рекомендаціях і немає абсолютної впевненості, що користь від такого призначення може перевищити супровідні ризики, було прийнято рішення обмежитися одночасним призначенням НПЗП і колхіцину.

Висновки

Лікування подагричного артриту залишається складним завданням, яке потребує комплексного підходу з урахуванням багатьох факторів, у тому числі індивідуальної реакції на терапію, що призначається.

Пульс-терапія метилпреднізолоном може бути ефективною в лікуванні тяжкого гостро-

го рефрактерного подагричного артриту.

Ключові слова: подагричний артрит, глюкокортикостероїди.

ЛІТЕРАТУРА

1. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study / C. F. Kuo et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2015. Vol. 74. P. 661–667.
2. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах / за ред. В. М. Коваленко, В. М. Корнацького. Київ: Гордон, 2016. С. 207–259.
3. Проблеми здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах / за ред. В. М. Коваленко, В. М. Корнацького. Київ: Гордон, 2017. С. 186–253.
4. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout / P. Richette et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 76, № 1. P. 29–42.
5. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout / M. Hui et al. *Rheumatology*. 2017. Vol. 56. P. e1–e20.
6. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia / D. Khanna et al. *Arthritis Care Res.* 2012. Vol. 64. P. 1431–1446.
7. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis / D. Khanna et al. *Arthritis Care Res.* 2012. Vol. 64. P. 1447–1461.
8. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions / N. Schlesinger et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. P. 1839–1848.
9. Riloncept in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized, controlled clinical trial using indomethacin as the active comparator / R. A. Terkeltaub et al. *Arthritis Res. Ther.* 2013. Vol. 15. P. 25.
10. Efficacy of anakinra in gouty arthritis: a retrospective study of 40 cases / S. Ottaviani et al. *Arthritis Res. Ther.* 2013. Vol. 15. P. 123.
11. Treatment of acute gouty arthritis in complex hospitalized patients with anakinra / P. Ghosh et al. *Arthritis Care Res.* 2013. Vol. 65. P. 1381–1384.

REFERENCES

1. Kuo C.F., Grainge M.J., Mallen C. et al. Rising burden of gout in the UK

but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 661-667.

2. Kovalenko V.M., Kornatskiy V.M. Health problems and medical care and the model of improvement in modern conditions. Kyiv, Gordon, 2016.

3. Kovalenko V.M., Kornatskiy V.M. Problems of health and life expectancy in modern conditions. Kyiv, Gordon, 2017.

4. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2016; 76(1): 29-42.

5. Hui M., Carr A., Cameron S. et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology* 2017; 56: e1-e20.

6. 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* 2012; 64: 1431-1446.

7. 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* 2012; 64: 1447-1461.

8. Schlesinger N., Alten R.E., Bardin T. et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1839-48.

9. Terkeltaub R.A., Schumacher H.R., Carter J.D. et al. Riloncept in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized, controlled clinical trial using indomethacin as the active comparator. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: 25.

10. Ottaviani S., Molty A., Ea H. K. et al. Efficacy of anakinra in gouty arthritis: a retrospective study of 40 cases. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: 123.

11. Ghosh P., Cho M., Rawat G. et al. Treatment of acute gouty arthritis in complex hospitalized patients with anakinra. *Arthritis Care Res* 2013; 65: 1381-1384.

Надійшла до редакції 20.04.2018
Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. І. Величко,
дата рецензії 10.05.2018

