

Подагра

Белорусский государственный медицинский университет

В обзоре рассмотрены современные представления о подагре, ее эпидемиологии, этиологии, патогенезе, патоморфологии, клинической картине, диагностике, дифференциальном диагнозе, лечении.

Ключевые слова: подагра, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение.

Подагра - заболевание, связанное с нарушением пуринового обмена, характеризующееся повышением содержания мочевой кислоты (МК) в крови (гиперурикемия), отложение уратов в суставах и/или околоуставных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением.

Эпидемиология. Гиперурикемию (концентрация МК $> 0,42$ ммоль/л у мужчин и $> 0,036$ ммоль/л у женщин) выявляют у 4-12% населения, подагрой страдает лишь 10% из них. Риск подагры нарастает по мере увеличения уровня МК: 5-летняя кумулятивная частота при нормальном уровне МК - 5/1000, при 0,42-0,47 ммоль/л - 20/1000, 0,48 - 0,53 ммоль/л - 41/1000, 0,54-0,59 ммоль/л - 198/1000, $> 0,6$ ммоль/л - 305/1000. Соотношение мужчин к женщинам составляет 5-7:1. Пик заболеваемости 40-50 лет у мужчин, 60 лет и старше у женщин (2,3,11).

Этиология. Причинами повышения концентрации МК в крови могут быть избыточное ее образование, нарушение выведения или сочетание указанных причин (2,11).

Повышенное образование МК может быть связано с чрезмерным поступлением в организм предшественников пуринов с пищей, нарушением метаболизма пуринов (синтез и клеточный «оборот»). Так, высокий уровень потребления мяса и морепродуктов сопровождается у мужчин повышением риска развития подагры соответственно на 41 и 51% (7,11). В то же время потребление продуктов переработки овса, овощей, содержащие пурины (горох, бобы, чечевица, шпинат, грибы, цветная капуста), не приводит к возрастанию риска подагры.

Чрезмерная эндогенная продукция МК может быть результатом усиленной пролиферации, массовой гибели и распада клеток, например, при бластном кризе, химиотерапии злокачественных новообразований (синдром распада опухоли), гемолизе, рабдомиолизе, псориазе, применении лекарственных средств, способных повысить уровень МК в крови (салицилаты, эуфиллин, диуретики, димедрол, циклоспорин, никотиновая кислота, этамбутол, диазепам, β -адреноблокаторы). Повышенный распад АТФ при тяжелой физической нагрузке, эпилептическом статусе и гликогенозах может приводить к росту МК в крови (11).

Избыточное образование МК связано с врожденными нарушениями ее метаболизма (чрезмерная активность 5-фосфорбизил-1-пирофосфатсинтетазы и дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибизилтрансферазы), а также под влиянием алкогольных напитков, особенно пива, содержащего гуанозин. Стимулирующее действие на синтез МК оказывают нарушения процессов деградации и восстановления АТФ, отмеченные при дистресс-синдроме, инфаркте миокарда и других тяжелых состояниях.

При эссенциальной гипертензии, как известно, уменьшается почечный кровоток, увеличивается как системное сосудистое сопротивление, так и сосудистое сопротивление в почках, что обычно сопровождается повышением уровня МК в

крови. Гиперурикемия в этом случае может отражать начальные явления нефросклероза. Ожирение, сопровождающееся увеличением массы тела, всегда сочетается с опасностью развития подагры, особенно у мужчин. Экзогенный инсулин уменьшает выведение МК из организма.

Нарушения выведения МК обуславливают формирование почечной гиперурикемии. Идентифицирован новый транспортер анионов в почках - URAT 1 (7). Семейная почечная гиперурикемия, являющаяся рецессивным наследственным заболеванием, характеризуется мутацией гена URAT 1, что обуславливает отсутствие реакции пациентов как на уринозурические, так и на антиуринозурические вещества (2,7,11). Патогенез. Известно множество факторов, способных изменять содержание МК в крови. Гиперурикемия разного генеза вызывает патологические изменения в различных органах и тканях, в том числе и подагрический артрит (1,5).

Мочевая кислота - конечный продукт распада пуринов. В организме человека нет фермента уриказы, под воздействием которого МК превращается в хорошо растворимое соединение аллантоны. Отсутствие этого фермента - фактор, предрасполагающий к отложению МК в тканях.

МК относится к слабым двухосновным кислотам, при физиологических значениях рН ионизируется с последующим образованием уратов (на 98% - моноватриевой соли МК). Растворимость солей МК в суставах зависит от ряда факторов: локальной температуры, концентрации катионов, уровня дегидратации, наличия протеогликанов, нерастворимых коллагенов и хондронтинсульфата. Перечисленными факторами можно объяснить первичное поражение плюснефаланговых и межфаланговых суставов (периферические суставы с низким значением температуры), развитие остеоартроза (дегенеративные изменения, сочетающиеся с большим количеством остатков нуклеотидов), формирование суставных болей в ночное время (внутрисуставная дегидратация).

В результате длительной гиперурикемии формируются микротофусы (скопления кристаллов) в синовиальной мембране и хряще. Вследствие травмы, понижения температуры в суставе или изменения концентрации МК в крови или синовиальной жидкости микротофусы разрушаются, и кристаллы выходят в суставную полость. Иммуноглобулины и компоненты комплемента опсонизируют (обволакивают) ураты, стимулируя активность нейтрофилов. Фагосомы нейтрофилов, поглотивших кристаллы, сливаются с лизосомами, а лизосомные ферменты разрушают белковую оболочку кристаллов. Кристаллы повреждают нейтрофилы, а выделяющиеся в синовиальную полость лизосомные ферменты запускают воспаление. Под действием МК происходит высвобождение медиаторов воспаления из синовиальных макрофагов: фактора некроза опухоли α , лейкотриена В₄, фактора активирующего тромбоциты, ИЛ 1 (интерлейкина) и ИЛ 8, причем ИЛ 8 - ключевой фактор, обеспечивающий накопление нейтрофилов. Нейтрализация ИЛ 8 или рецепторов ИЛ 8 ослабляет процесс воспаления при подагре (2,7,11).

Микротофусы образуются в суставах на ранних стадиях болезни, а пальпируемые большие скопления уратов (тофусная подагра) формируется на протяжении нескольких лет. Скорость формирования тофусов прямо зависит от тяжести течения болезни и длительности гиперурикемии. При асимптоматической гиперурикемии тофусы не наблюдаются. Эрозии суставного хряща и подлежащей костной ткани возникают за счет смещения тофусами нормальной ткани и последующей воспалительной реакции.

Мочекаменная болезнь у больных подагрой встречается значительно чаще, чем в популяции. Она в 40% случаев предшествует суставным проявлениям подагры. Большое значение имеет урикозурия: чем больше выводится МК, тем чаще встречается уролитиаз. Кроме того, кислая реакция мочи, дефицит продуктов аммония являются предрасполагающими факторами в развитии уролитиаза. Уролитиазу также способствует стаз мочи, снижение объема мочи, персистенция кислой мочи. Уратная нефропатия - отложение кристаллов мононатрия урата в интерстиции - предрасполагает к артериальной гипертонии. Другой тип поражения - образование и отложение кристаллов МК в собирательных трубочках, чашечках, лоханках, мочеточниках (4).

Патоморфология. Для подагры характерно отложение кристаллов МК в хряще, синовиальной мембране, эпифизах костей, капсуле, в сухожилиях, почках, ушной раковине, коже (мякоть кончиков пальцев), в склере, хрящах носа, аорте, миокарде, клапанах сердца. Тофусы - это скопление кристаллов уратов, окруженные гранулематозной тканью, в составе которой гигантские многоядерные клетки, они могут кальцифицироваться, оссифицироваться, прорываться наружу с выделением творожистой пастообразной белой массы. В почках ураты откладываются преимущественно в паренхиме, в интерстициальной ткани и просвете трубочек. Характерны гломерулосклероз, артерионефросклероз, атрофия канальцев, уменьшение размеров эпителиальных клеток (1,4,5).

Клиническая картина. Принято считать, что подагра начинается с приступа острого артрита, хотя 10-40% больных первыми проявлениями болезни отмечали одну или несколько почечных колик, обусловленных уролитиазом. Подагра характеризуется одним или несколькими следующими клиническими проявлениями:

- рецидивирующие атаки острого артрита;
- тофусы (отложение кристаллов натрия урата в суставах, костной, хрящевой и мягких тканях);
- подагрическая нефропатия;
- нефролитиаз с образованиями уратных камней.

В развитии подагры выделяют три стадии:

- острый подагрический артрит;
- межприступная («интервальная») подагра;
- хроническая тофусная подагра (3).

Острый подагрический артрит - внезапно возникающий артрит с выраженным болевым синдромом, быстрое нарастание интенсивных болей, как правило, в одном суставе, гиперемия кожи над суставом, припухлость и нарушение функции сустава (1.3.5).

Типичный приступ - чаще происходит поражение одного сустава на ногах, причем у большинства больных страдает первый плюснефаланговый сустав стопы. Эта локализация подагрического артрита характерна для 90% больных. Если перечислить суставы в порядке убывания по частоте поражения их при подагре, то за первыми плюснефаланговыми суставами следует назвать суставы плюсны, голеностопные, пяточной кости, коленные, лучезапястные, пальцев кисти и локтевые. Растворимость кристаллов натрия урата при снижении температуры уменьшается, поэтому атаки подагры и образование тофусов возникают в участках тела с более низкой температурой (периферические отделы).

Большинство подагрических атак возникают ночью или ранним утром и протекает с

быстрым нарастанием отечности, гиперемии, болезненности и повышения температуры в области сустава. Воспаление может перейти на мягкие ткани, формируя клиническую картину целлюлита или флебита. Тяжелые случаи сопровождается повышением температуры тела. Обычная продолжительность приступа несколько дней, реже несколько недель. Острый подагрический артрит может быть спровоцирован травмой, приемом алкоголя, погрешностями в еде, хирургическими процедурами, обострением сопутствующих заболеваний, локальным воспалением (например при остеоартрозе).

Характерная особенность острого подагрического артрита - полное спонтанное выздоровление и отсутствие симптомов между приступами до развития хронического подагрического артрита. Без лечения наблюдается учащение атак, более затяжное течение, вовлечение в процесс новых суставов.

Особенности подагрического артрита в зависимости от пола и возраста.

У мужчин преимущественно поражаются суставы стопы, особенно большого пальца (артрит большого пальца является первым проявлением подагры и развивается у 90% пациентов).

У женщин в начале заболевания чаще развивается олиго- и полиартрит (по-видимому, это связано с возрастными особенностями, поскольку у женщин подагра развивается в более пожилом возрасте), чаще поражаются суставы костей.

У лиц пожилого возраста чаще наблюдается полиартрикулярный вариант начала подагрического артрита: поражаются суставы верхних конечностей (включая мелкие суставы кистей), быстрое развитие тофусов. Возникновение артрита часто ассоциируется с приемом диуретиков (3).

Рецидивирующий подагрический артрит. После окончания первого приступа атаки подагрического артрита наступает между приступами период, который в отсутствие лечения может прерываться следующей острой атакой: повторный приступ развивается в течение года у 62%, 2 лет - у 78% пациентов. Каждая последующая атака протекает тяжелее, между приступами период укорачивается, затрагиваются новые суставы, заболевание приобретает полиартрикулярный мигрирующий характер - в подобных случаях проводит дифференциальную диагностику с ревматоидным артритом. Наблюдается воспаление полиартрикулярных тканей (связки, суставы, сумки), образование единичных тофусов в тканях, обычно безболезненных.

Хроническая тофусная подагра возникает при отсутствии лечения: ее считают финальной стадией болезни. Тофус образуют скопления уратных кристаллов, окруженных воспалительными клетками и фиброзными массами. Тофусы плотные, подвижные, кремового или желтоватого цвета с выделением мелоподобного содержимого при изъязвлении. Локализация тофусов: подкожно или внутрикожно в области пальцев кистей и стоп, коленных суставов, на локтях, ушных раковинах, хотя тофусы могут образовываться практически в любых участках тела и во внутренних органах. У женщин в менопаузе тофусы нередко располагаются в области узелков Гебердена. Раннее появление тофусов наблюдается при некоторых формах ювенильной подагры, у принимающих диуретики женщин пожилого возраста, при миелопролиферативных заболеваниях, при некоторых заболеваниях почек, приводящих к выраженной гиперурикемии (1,3).

Почечные осложнения хронической гиперурикемии. Мочекаменная болезнь и хроническая уратная (подагрическая) нефропатия являются частными проявлениями хронической подагры. У 20-40% пациентов наблюдается протеинурия и «мягкая»

артериальная гипертензия, нарушение функции почек. Частота образования уратных камней коррелирует с выраженностью гиперурикемии и гиперурикозурии, а также с кислотностью мочи. Уратные камни рентгенонегативны. Нередко обнаруживаются камни, содержащие кальций, особенно при выраженной гиперурикозурии. Кристаллы мочевой кислоты служат основой для формирования кальциевых камней (4).

Лабораторные исследования. Определяют лейкоцитоз в крови со сдвигом влево и повышение СОЭ во время острых приступов. Повышенное содержание МК в крови, однако в период острой подагрической атаки имеет ограниченное диагностическое значение, так как почти у половины больных в этот период отмечается нормальный уровень. Определение концентрации МК в суточной моче не рекомендуется. В синовиальной жидкости лейкоцитов 10 - 60 x 10⁹/ л, преимущественно нейтрофилы. Поляризационная микроскопия синовиальной жидкости и других тканей (например, тофусов) позволяет обнаружить кристаллы уратов характерной иглообразной формы, однако чувствительность и специфичность этого теста низки.

Рентгенологическое исследование. Выявляет выраженные эрозии («симптом пробойника») в субхондральной зоне кости, чаще всего в плюснефаланговом суставе и в фалангах пальцев, однако возможно обнаружение и в других суставах. «Симптом пробойника» является хотя и типичным, но поздним рентгенологическим феноменом (рентгенонегативный внутрикостный тофус). В начале болезни могут выявляться неспецифические признаки - сужение суставной щели, деструкция суставной поверхности.

Диагностика. Для постановки диагноза подагры применяют классификационные критерии, разработанные Wallace et.al. (3)

А. Наличие характерных кристаллов МК в суставной жидкости.

Б. Наличие тофусов, содержание кристаллов МК в которых подтверждено химически или поляризационной микроскопии.

В. Наличие 6 из 12 перечисленных ниже 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 плюснефалангового сустава.
7. Одностороннее поражение суставов стопы.
8. Подозрение на тофусы.
9. Гиперурикемия.
10. Ассиметричный отек суставов.
11. Субкортикальные кисты без эрозий (рентгенография).
12. Отрицательные результаты при посеве синовиальной жидкости.

Дифференциальный диагноз подагрического артрита проводят с септическим артритом, пирофосфатной артропатией, реактивным артритом, ревматоидным артритом, обострение остеоартроза (эти заболевания часто сочетаются) и псориатическим артритом.

Лечение. Физическая активность: покой и иммобилизация поражений суставов до купирования острого процесса.

Диета № 6. Снижение употребления жиров, алкогольных напитков, мясных и рыбных продуктов, печени, сардин, анчоусов; полезно увеличение объема выпиваемой

щелочной жидкости (2-3 л/день).

Лекарственные средства (ЛС), применяемые при подагре, делят на несколько групп (6,7): 1-я из них содержит ЛС с противовоспалительным действием: глюкокортикостероиды (ГКС), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и колхицин; эти ЛС используют для купирования острого приступа; 2-я группа - ЛС, способствующие выведению МК; 3-я - ЛС, угнетающие образование МК. ЛС последних двух групп применяют для профилактики приступов подагры. Лечение острого подагрического артрита следует начинать как можно раньше, предпочтительней в течение 24 ч от начала артрита. При отсутствии противопоказаний средством выбора являются НПВП в полных терапевтических дозах: индометацин (25-50 мг 4 раза в день), напроксен (500 мг 2 раза в день), диклофенак (25-50 мг 4 раза в день), нимесулид (100 мг 2 раза в день). Различий по эффективности между НПВП не установлено. НПВП более эффективны, чем колхицин, у пациентов с длительно текущим острым артритом, к тому же этот препарат стали применять значительно реже (6). Колхицин назначают при неэффективности НПВП или наличии противопоказаний (например, лечение варфарином) для их назначения в дозе 0,5 мг внутрь каждый час до купирования артрита или до достижения максимально допустимой дозы (6 мг). Комбинированная терапия колхицином и НПВП не имеет преимуществ перед монотерапией. ГКС применяют при наличии противопоказаний для назначения НПВП и колхицина и при множественном поражении суставов в дозе 40-60 мг внутрь в первый день, с последующим снижением дозы каждый последующий день по 5 мг. Возможно внутрисуставное введение ГКС в крупные суставы (при исключении септического артрита).

К ЛС, способствующим выведению МК, относят пробеницид, сульфинпиразон, бензбромарон. Благодаря ингибированию URAT 1 эпителия почечных канальцев они способствуют усилению выведения МК из организма. Пробенецид назначают по 250 мг 2 раза в сутки в течение 1 недели, затем по 500 мг 2 раз в сутки в течение 6 месяцев. Если в течение 6 месяцев не было приступа подагры дозу пробенецида снижают до минимальной поддерживающей.

Для уменьшения синтеза МК в организме, при тофусной подагре, при наличии нефролитиаза назначают аллопуринол (ингибитор ксантиноксидазы) в начальной дозе 100 мг в сутки с повышением на 100 мг в сутки каждую неделю; максимальная доза 600 мг в сутки в несколько приемов. Препарат при хорошей переносимости принимают длительно. Применение аллопуринола может сопровождаться рядом побочных эффектов, к которым относятся аллергические реакции, лихорадка, диспепсические нарушения, миалгия, обострение подагры, нарушения кроветворения (9,10).

Перспективными ЛС являются новые ингибиторы ксантиноксидазы фебуксостат и расбуриказа. Фебуксостат отличается от аллопуринола меньшей токсичностью, более высокими биодоступностью и длительностью действия. Он находится на стадии клинических исследований. Расбуриказа является рекомбинантной уратоксидазой (9), катализирующей ферментное окисление МК в растворимый и неактивный метаболит - аллантоин. По способности снижать уровень МК в крови расбуриказа превосходит аллопуринол из побочных эффектов расбуриказы возможны гемолиз у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, а также метгемоглобинемия, острая почечная недостаточность, тошнота, рвота, диарея или запор, головная боль (9,10).

Профилактика. Гипоурикемическая терапия (аллопуринол) проводится только у пациентов, получающих химиотерапию по поводу злокачественных новообразований. Скрининг не проводится.

Таким образом, ключевым фактором, определяющим возникновение подагры, является МК. Повышение ее концентрации в крови приводит к каскаду событий, итогом которых могут быть острый и рецидивирующий подагрический артрит, нефропатия, нефролитиаз и хроническая тофусная подагра. Наряду с соответствующей диетой существуют возможности применения ЛС, ослабляющих эти проявления подагры и уменьшающих содержание МК в крови за счет ускорения ее выведения или ослабления образования.

Литература

1. Балкаров, И. М. Подагрический артрит // Врач. 1999. № 5. С. 32-35.
2. Вортманн, Р. Нарушения пуринового обмена. В кн.: Внутренние болезни по Гинсли Р. Харрисону (Книга 2. Перевод с англ.). М., 2002. С. 2615-2626.
3. Клинические рекомендации. Ревматология (Насонов Е. Л. - ред.). М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. 286 с.
4. Мухин, Н. А., Шоничев, Д. Г., Лебедева, М. В. Формирование артериальной гипертонии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек // Тер. Архив. - 1999. =- 6. С. 23-27.
5. Основы клинической ревматологии (Лычев В. Г. - ред.). Н.Новгород. 2004. С. 77-83.
6. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (Чучалин, А. Г., Белоусов, Ю. Б., Яснецов, В. В. - ред.). Выпуск VII. 2006. С. 438-440.
7. Фисенко, В. Подагрический артрит: патогенез и принципы действия лекарственных средств // Врач. 2006. № 14. С.3-7.
8. Choi, H. K., Mount, D. B., Regonato, A. M. Pathogenesis of gout // Ann. Intern. Med. 2005. V. 143. P. 499-513.
9. McCarthy, G. New drugs for crystal deposition diseases // Curr. Opin. Rheumatol. 2006. V. 18. P. 170.
10. Pacher, P., Nivorozhki, A., Szabo, C. Therapeutic effect of xanthine oxidase inhibitors: renaissance halt a century after the discovery of allopurinol // Pharmacol. Rev. 2006. V. 58. P. 87-114.
11. Wortmann, R. L. Recent advances in the management of gout and hyperuricemia // Curr. Opin. Rheumatol. 2005. V. 17. P. 319-324.