

Трудно ли поставить диагноз подагры врачу первичного звена?

Михневич Э. А., Павлович Т. П.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Последние годы отмечается рост заболеваемости подагрой, в связи с этим ее своевременная диагностика имеет первоочередное значение. В статье представлены результаты изучения группы пациентов с затруднительным диагнозом подагрического артрита (далее — ПА) на амбулаторном этапе и определены факторы, способные улучшить диагностику.

Материалом для исследования явились данные обследования пациентов, которые наблюдались на амбулаторном этапе по поводу иного заболевания суставов, чем ПА, но за период госпитализации в отделение ревматологии был выставлен диагноз ПА.

Среди пациентов изучаемой группы отмечен высокий процент поздней обращаемости к врачу — 37,9 %. Составленное уравнение с помощью логистической регрессии показало, на какие факторы следует обратить внимание врачу при обследовании пациента, страдающего артритом неуточненного генеза и подозрительным в отношении ПА. Установлена высокая доля точности (84,6 %) данного уравнения.

Ключевые слова: подагрический артрит, трудный диагноз, тофусы, мочевая кислота, острые атаки артрита в анамнезе, коморбидность.

Введение. В последние годы отмечается рост заболеваемости подагрой. Диагноз подагры в большинстве случаев не вызывает трудностей при классическом течении. Верификация диагноза подагрического артрита ПА с обнаружением кристаллов моноурата натрия либо в синовиальной жидкости, либо в содержимом тофусов возможна не во всех случаях. Поэтому регулярно предпринимаются попытки для идентификации параметров, которые могли бы помочь диагностике ПА без верификации диагноза ПА, главным образом для врачей первичного звена [1].

Диагностические критерии ПА, предложенные *Wallace S.* еще в 1977 г., до настоящего времени сохраняют свою значимость, и одобрены ВОЗ для постановки диагноза ПА [2]. Классификационные критерии ПА 2015 г., предложенные Американской коллегией ревматологов (АКР) и Европейской противоревматической лигой, включают не только более четкие параметры клинической

картины ПА и его тяжести, а также лабораторные и инструментальные методы исследования [3]. Тем не менее, в клинической практике регулярно сталкиваемся со случаями артритов, вызывающими определенные трудности в диагностике, особенно у врачей первичного звена. Когда ПА протекает классически с поражением 1-го плюснефалангового сустава стопы с признаками острого артрита, с покраснением кожи над суставом, быстрым эффектом от НПВС, проблем в диагностике и лечении не возникает. В тоже время, когда течение болезни отличается от классических проявлений подагры, как нетипичный дебют болезни, например, с олиго- или полиартритом, симметричное воспаление суставов, затяжной характер течения артрита, приводит к тому, что диагноз ПА, а, следовательно, и своевременно начатое рациональное лечение задерживаются. Кроме клинических проявлений ПА, в диагностике могут помочь и коморбидные заболевания и состояния, характерные для подагры [4].

Цель работы — изучение группы пациентов с затруднительным диагнозом ПА на амбулаторном этапе и определение факторов, способных улучшить диагностику.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование был включен 131 пациент с ПА из 785 пациентов, госпитализированных в отделение ревматологии 11-й городской клиники г. Минска с 2011 по 2016 г. Исследуемую группу составили 8,4 % ($n = 66$) пациентов, которые на амбулаторном этапе наблюдались и лечились по поводу иного заболевания суставов, чем ПА. В отделение ревматологии они поступили со следующими диагнозами: реактивный артрит — 40,9 % ($n = 27$), гонартроз с синовитом — 19,7 % ($n = 13$), недифференцированный артрит — 16,7 % ($n = 11$), ревматоидный артрит — 13,6 % ($n = 9$), бактериальный артрит — 4,5 % ($n = 3$), псориатический артрит — 3,0 % ($n = 2$) и острый бурсит — 1 случай. В ходе госпитализации был выставлен диагноз ПА. В основной группе средний возраст пациентов на момент поступления в стационар был 56 (29–75) (Me (25–75 %)), мужчины составили 83,3 % ($n = 55$).

Критериями включения в исследование послужили: диагноз при направлении пациента в стационар иной, чем ПА; окончательный диагноз в стационаре — ПА.

Критериями исключения из исследования считали: пациенты с заранее установленным и верифицированным диагнозом подагры.

Коморбидная патология у пациентов основной группы представлена следующим образом: ИБС у 22,7 % ($n = 15$) пациентов, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ФК II-III (NYHA) — 21,2 % ($n = 14$), сахарный диабет (СД) — 6,1 % ($n = 4$). 78,8 % ($n = 52$) пациентов с ПА имели сопутствующую АГ разной степени тяжести и длительности.

В клинике всем пациентам проводилось измерение роста и массы тела, общие анализы крови и мочи, биохимический анализ, включающий определение концентраций в сыворотке крови МК, креатинина, вчС-реактивного протеина, липидов, печеночных энзимов и билирубина, общего белка и альбумина, электролитов, глюкозы, а при гипергликемии проводились глюкозотолерантный тест и определение уровня гликолизированного гемоглобина. Оценку полиартикулярности артрита проводили согласно критериям оценки тяжести ПА по количеству воспаленных суставов и их размерам, согласно критериям, предложенным АКР, 2012 [5].

Рутинными инструментальными методами исследования суставов были рентгенография и ультрасонография суставов и околосуставных тканей, исследование синовиальной жидкости или содержимого тофусов на наличие кристаллов моноурата натрия. Верификация диагноза (выявление кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или тофусах) осуществлена в 51,5 % ($n = 34$) случаях. По показаниям проводились компьютерная и магнитно-резонансная томографии. Индекс массы тела (ИМТ) определялся по формуле $\text{вес(кг)}/\text{рост(м)}^2$. Оценку функционального состояния почек осуществляли в соответствии с классификационными критериями ХБП (*K/DOQI, Guideline, 2002*). Значение СКФ рассчитывалось по формуле *СКД-EPI*. Всем пациентам проводилось ЭКГ, ультрасонография органов брюшной полости. По показаниям выполнялись эхо-кардиографическое исследование и СМАД.

Группу сравнения составили ($n = 65$) пациенты с диагнозами других артритов, которые соответствовали диагнозам основной группы при поступлении в стационар. Пациенты обеих групп были сравнимы по возрасту и полу ($p < 0,05$). Сравнивались демографические параметры, признаки подагры, коморбидность, данные лабораторных и инструментальных методов исследования. Группы были сравнимы по полу (мужчины 83,3 % и 73,9 %; $p > 0,05$), возрасту (56 (29–75) и 54 (27–75); $p > 0,05$). Группы сравнивались по наличию коморбидной патологии. Изучалась следующая коморбидная патология: СКФ (*СКД-EPI*) < 60 мл/мин, кардиоваскулярная патология (АГ), СД, ИМТ ≥ 30 кг/м², гипертриглицеридемия, злоупотребление алкоголем.

Методы статистической обработки данных. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием прикладных пакетов программы *Statistica 10.0*. Для сравнения показателей в двух независимых группах использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Оценка различий между независимыми выборками по частоте исследуемого признака на основе точного критерия Фишера и критерия соответствия χ^2 . Статистическую значимость различий принимали при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5 % ($p < 0,05$). Относительный риск высчитывали с учетом ± 95 % ДИ (OR, ± 95 % CI). Для определения референтного интервала использовался ROC-анализ. Для построения прогностического уравнения использована методика логистического регрессионного анализа.

Результаты и их обсуждение. В изучаемой группе из 66 пациентов, поступивших в отделение ревматологии, наиболее частым предшествующим диагнозом был реактивный артрит урогенитальной этиологии — у 40,9 % ($n = 27$) пациентов. В этой подгруппе пациентов доминировали мужчины — 92,6 %, поражение 1-го плюснефалангового сустава встречалось только у 9 человек, уролитиаз — у 4, а изменения в анализах мочи — у всех пациентов. Из коморбидных состояний избыточная масса наблюдалась в 74,1 % случаев ($n = 20$), при этом ожирение — у 14 из них. Сердечно-сосудистая патология также определялась в 70,4 % ($n = 19$) случаев, из которых 18 пациентов имели АГ. Такая коморбидность не характерна для реактивных урогенитальных артритов.

На 2-м месте по частоте был зарегистрирован диагноз гонартроза с синовитом — у 19,7 % ($n = 13$) пациентов. Как известно, вовлечение 1-го плюснефалангового сустава при обострении подагры встречается примерно у половины пациентов и одним из воспаленных суставов может быть коленный. У наших пациентов воспаление коленного сустава протекало в виде моноартрита без заметного изменения окраски кожных покровов. Именно это и заставило думать лечащих врачей о диагнозе гонартроза. Кроме этого, пациенты этой подгруппы все обладали избыточной массой тела, и 9 из них — ожирением, что ассоциируется напрямую с гонартрозом. У всех пациентов этой подгруппы диагноз ПА был верифицирован нахождением кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости.

Недифференцированный артрит был выставлен у 16,7 % ($n = 11$) пациентов и протекал в виде олиго- или полиартрита в 100 % случаев, был симметричным у 4 пациентов. В дифференциальной диагностике ПА может фигурировать и ревматоидный артрит — в 13,6 % ($n = 9$) случаев. Существует так называемый ревматоидоподобный вариант ПА, который может составить определенные трудности, в том числе не только с точки зрения клиники, когда поражаются мелкие суставы кистей и стоп симметрично, но и рентгенологических данных при наличии узурации костного края. Так, у наших пациентов в 8 из 9 случаев артрит был симметричным, но с более частым и первичным поражением суставов стопы ($n = 8$), чем кистей ($n = 5$).

Только у 3 пациентов был заподозрен бактериальный артрит, что объясняется остротой течения, общими симптомами воспаления и выраженными локальными проявлениями. При отсутствии эффекта НПВС любой активный артрит, в первую очередь, должен трактоваться как септический. Псориатический артрит (ПСА) действительно в некоторых ситуациях представляет определенные трудности в разграничении с ПА, особенно в случае асимметричного олигоартрита или моноартрита с поражением суставов стопы, с багровой окраской кожи над воспаленным суставом в отсутствие типичных рентгенологических признаков. По мнению некоторых экспертов, кожный псориаз при высокой его активности может ассоциироваться с подагрой. Как правило, выручает оценка динамики артрита: при ПА разрешение воспаления при рациональном терапевтическом подходе происходит быстро в течение 1–2 недель, в то время как ПСА мало реагирует на рутинную противовоспалительную терапию. Кроме этого, при ПСА можно обнаружить и другие клинические проявления.

Длительность подагры до постановки корректного диагноза составила среди пациентов исследуемой группы от 7 дней до 16 лет. При анализе длительности периода от начала болезни до постановки диагноза подагры и назначения рационального лечения были получены такие данные: за период первой атаки ПА диагноз корректно был выставлен в 28,8 % ($n = 19$) случаев, 2–3 атак (в течение до 2-х лет) — в 33,3 % ($n = 22$). Просматривается подгруппа пациентов, где диагноз и лечение опаздывают на 3–5 лет — у 27,3 % ($n = 18$) пациентов, 5–10 лет — у 9,1 % ($n = 6$), и у 1 пациента диагноз подагры был выставлен только через 16 лет от начала болезни. Поэтому можно говорить о поздней обращаемости к врачам, которая составила 37,9 % среди пациентов изучаемой группы. Причинами поздней обращаемости к врачам пациенты называли кратковременность артрита (1–3 дня), редкие атаки артрита (1 раз в 2–3 года), возможность без рецепта купить эффективные противовоспалительные средства. И действительно, атаки ПА в дебюте болезни могут протекать редко, даже один раз в 2–3 года

и реже, и пациенты не обращаются к врачу, лечась самостоятельно. Как правило, на начальном этапе такие артриты длятся 1–2 дня, быстро купируются доступными противовоспалительными средствами. К врачу такие пациенты обращаются только тогда, когда атаки артрита становятся полиартикулярными и затяжными, а обычно проводимое лечение становится неэффективным, что соответствует хронизации процесса. Только при тщательном и настойчивом сборе анамнеза можно уточнить наличие острых атак артрита быстро купирующего, но весьма болезненного артрита.

При проведении сравнения в исследуемой группе у 15 пациентов ревматологи стационара обнаружили подкожные или внутрикожные тофусы, которые не были замечены врачами амбулаторного звена. Тофусы являются типичными признаками подагры, при их выявлении диагноз ПА не вызывает сомнений. Обращали внимание также на наличие мочекаменной болезни как почечного проявления подагры, и оно также было чаще в основной группе ($p = 0,022$). Важным моментом при подозрении на ПА считается уточнение в анамнезе острых кратковременных приступов артрита с локализацией в области 1-го плюснефалангового сустава или суставов стопы. Но в основной группе суставной синдром характеризовался отсутствием разницы с группой сравнения числа пациентов с поражением 1-го плюснефалангового сустава ($p = 0,078$). В то же время отмечался более частый полиартикулярный тип поражения ($p = 0,023$). Одновременно коленный сустав в этой группе вовлекался в воспалительный процесс реже, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Из лабораторных показателей острофазовые параметры преобладали в изучаемой группе, более значительно вчС-реактивный протеин ($p < 0,001$), чем СОЭ. Гиперурикемия >360 мкмоль/л также преобладала в основной группе при изучении ее концентрации крови в стационаре — у 81,8 % пациентов ($p < 0,001$). При этом тяжелая степень гиперурикемии >600 мкмоль/л выявлена у 14 пациентов ($p < 0,001$) при отсутствии таковой в группе сравнения (таблица 1).

Таблица 1 — Сравнение изучаемых групп по признакам подагры, % (абс.)

№	Параметры подагры	Группа основная $n = 66$	Группа сравнения $n = 65$	Статистическая значимость различий
1	Анамнез острых атак	81,8 (54)	15,4 (10)	$\chi^2 = 57,84$, $p < 0,001$
2	Артрит суставов стоп	71,2 (42)	43,1 (28)	$\chi^2 = 10,59$ $p = 0,001$
3	Поражение 1 Плф сустава	24,2 (16)	12,3 (8)	$\chi^2 = 3,12$ $p = 0,078$
5	Гонит	47,0 (31)	75,4 (49)	$\chi^2 = 11,12$ $p < 0,001$
6	Полиартрит	75,8 (50)	56,9 (37)	$\chi^2 = 5,21$ $p = 0,023$
7	Моноартрит	25,8 (17)	43,1 (28)	$\chi^2 = 4,36$ $p = 0,037$
8	Тофусы	22,7 (15)	0,0 (0)	$F = 0,13$ $p < 0,001$
9	Уролитиаз	24,2 (16)	9,2 (6)	$\chi^2 = 5,28$ $p = 0,022$
10	↑вчСРП	83,3 (55)	46,2 (30)	$\chi^2 = 19,87$ $p < 0,001$
11	↑СОЭ	71,2 (47)	49,2 (32)	$\chi^2 = 6,61$ $p = 0,010$
12	Урикемия <360 мкмоль/л	81,8 (54)	23,1 (15)	$\chi^2 = 45,33$ $p < 0,001$
13	Урикемия <600 мкмоль/л	21,2 (14)	0,0 (0)	$F = 0,13$ $p < 0,001$

Примечание. Плф — плюснефаланговый, вчСРП — высокочувствительный С-реактивный протеин.

Самым частым коморбидным состоянием среди пациентов изучаемой группы была АГ — 78,8 % ($p < 0,001$). В этой же группе наблюдалось больше пациентов, злоупотребляющих алкоголем ($p < 0,0$)

и страдающих ожирением ($p = 0,002$). Чаше отмечалось снижение $СКД-EPI < 60 \text{ ml/min}$ ($p < 0,001$) (таблица 2).

Таблица 2 — Сравнение изучаемых групп по наличию коморбидности, % (абс.)

№	Коморбидность	Группа основная $n = 66$	Группа сравнения $n = 65$	Статистическая значимость различий
1	АГ	78,8 (52)	46,2 (30)	$\chi^2 = 14,90$ $p < 0,001$
2	рСКФ $< 60 \text{ мл/мин}$ /1,732	31,8 (21)	7,7 (5)	$\chi^2 = 11,98$ $p < 0,001$
3	СД	6,1 (4)	9,2 (6)	$F = 0,004$ $p = 0,531$
4	ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$	59,1 (39)	32,3 (21)	$\chi^2 = 9,46$ $p = 0,002$
5	Гипертриглицеридемия	56,1 (37)	38,5 (25)	$\chi^2 = 9,46$ $p = 0,043$
6	Злоупотребление алкоголем	72,7 (48)	50,8 (33)	$\chi^2 = 6,69$ $p = 0,010$

Примечание. рСКФ $< 60 \text{ мл/мин}$ — расчетная СКФ.

На основании полученных результатов мы попытались выявить сочетание наиболее значимых признаков подагры с целью помощи в диагностике заболевания врачу на амбулаторном этапе (таблица 3).

Таблица 3 — Результаты логистической регрессии

Признак	Коэффициент	Ошибка	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95 % C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 5 ^c Подк.тофусы	20,62	8,456	0,00	1	0,998	90,00	0,000	—
Атаки артрита в анамнезе	2,36	0,602	15,41	1	0,000	10,62	3,26	34,54
Гонит	-2,64	0,827	10,21	1	0,001	0,07	,01	0,36
МК	0,01	0,003	11,81	1	0,001	1,01	1,01	1,02
ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$	2,10	0,805	6,82	1	0,009	8,19	1,69	39,67
Constant	-5,18	1,291	16,11	1	0,000	0,01	—	—

Примечание. МК — концентрация мочевой кислоты в крови.

После проведения логарифмической регрессии только 5 параметров показали свою значимость в постановке диагноза подагры, и соответственно составлено уравнение

$$p = 1/(1 + e^{-5,18 + 20,619 * \text{тофусы} + 2,0362 * \text{атаки артрита в анамнезе} - 2,643 * \text{гонит} + 0,011 * \text{МК} + 0,103 * \text{ожирение}}),$$

где МК — концентрация мочевой кислоты в крови $> 360 \text{ ммоль/л}$.

На основании уравнения, используя ROC-анализ, получили точку разделения прогнозируемого результата для предсказания трудного диагноза подагры у пациентов, равную $\leq 0,835$, при чувствительности — 87,9 % и специфичности — 84,6 % ($AUC = 0,930 \pm 0,051$; $p < 0,001$) (график).

Как видно из приведенного уравнения, диагноз подагры среди наших пациентов наиболее значимо связан с наличием подкожных или внутрикожных тофусов, которые были зарегистрированы при объективном осмотре ревматологами стационара. Врачи, наблюдающие пациента амбулаторно, пропустили этот признак. Следующий показатель — это данные анамнеза, связанные с уточнением наличия острых, быстро разрешающихся на начальном этапе приступов артрита, чаще с поражением суставов стопы, что характерно для ПА. Из коморбидности ожирение с ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ также ассоциируется в большей степени с диагнозом ПА. Из лабораторных параметров среди наших пациентов гиперурикемия $> 360 \text{ мкмоль/л}$ явилась также одним из важных признаков подагры. В то же время поражение коленного сустава должно заставить сомневаться в диагнозе ПА.

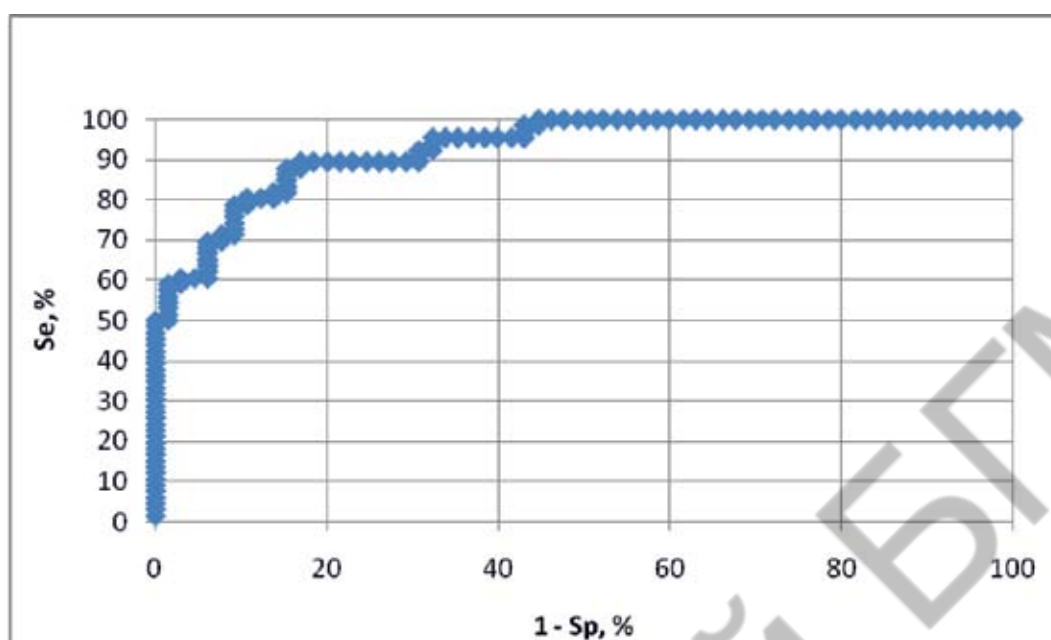


График — ROC-кривая

В соответствии с этим выделенные параметры могут содействовать в диагностике подагры в случае их применения. Уточнение атак артрита в анамнезе, осмотр пациента в поисках видимых тофусов, исследование концентрации МК крови — те простые методы, которые всегда под рукой.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование позволило выявить некоторые особенности пациентов с ПА, до госпитализации наблюдавшихся по поводу иного заболевания суставов. Кроме этого, определены факторы, способные улучшить диагностику ПА на амбулаторном этапе обследования этих пациентов.

На основании вышеизложенного, можно сделать следующие выводы:

1. Среди диагнозов артритов, с которыми наблюдались пациенты с ПА врачами первичного звена, более половины случаев составили реактивные и недифференцированные артриты, а также гонартроз с синовитом.
2. Среди таких пациентов отмечается высокий процент поздней обращаемости к врачу — 37,9 %.
3. Предложенное уравнение для диагностики подагры на амбулаторном этапе указывает, на какие факторы следует обратить внимание при обследовании пациентов с артритом, подозрительным в отношении ПА. Уточнение в анамнезе острых атак артрита, знание излюбленной локализации ПА, выявление при объективном осмотре стигматов подагры — тофусов, оценка коморбидности и наличие гиперурикемии позволяют с высокой долей точности (84,6 %) поставить диагноз ПА.

Литература

1. Janssens, H. J. A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med.* — 2010. — Vol. 12; 170. — P. 1120–1126.
2. Wallace, S., Robinson, H., Masi, A. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum.* — 1977. — Vol. 20. — P. 895–900.
3. Neogi, T., Jansen, T., Dalbeth, N. Gout classification criteria: an American College of Rheumatology / European League against Rheumatism Collaborative Initiative. *Ann. Rheum. Dis.* — 2015. — Vol. 74(10). — P. 1789–1798.
4. Stamp, L., Chapman, P. Gout and its Comorbidities / *Rheumatology.* — 2013. — Vol. 52 (1). — P. 34–44.
5. Khanna, D., Khanna, P., Fitzgerald, J. American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 2: Therapy and Antiinflammatory Prophylaxis of Acute Gouty Arthritis. *Arthritis Care and Res.* — 2012. — Vol. 10. — P. 1447–1456.

Difficult diagnosis of gout at outpatient stage?

Mikhnevich E. A., Pavlovich T. P.

Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

In some situations the diagnosis of gouty arthritis (GA) can cause some difficulties, especially for primary medical care doctors. This article presents results of studying a group of patients with a difficult GA diagnosis at the outpatient stage, in whom the diagnosis of GA was verified at the Rheumatology Service. Among these patients there was high percentage of cases of late referral to a doctor.

After logistic regression, an equation is compiled and showed what factors should be considered when examining patients with arthritis suspicious for GA. It was established a high proportion of the accuracy (84,6 %) of this equation.

Keywords: gouty arthritis, difficult diagnosis, tophus, history of acute arthritic attacks, hyperuricemie, comorbidity

Поступила 25.10.2019