

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	5
Предисловие ко второму изданию	7
Глава 1. История развития учения о подагре и ее роль в истории человечества	9
Глава 2. Эпидемиология подагры и гиперурикемии	25
Глава 3. Этиология, факторы риска и патогенез подагры	29
Глава 4. Общая характеристика болезни	53
Глава 5. Клиническая характеристика стадий заболевания	55
Бессимптомная гиперурикемия	55
Рецидивирующая подагра	58
Хроническая тофусная подагра	60
Глава 6. Диагностика подагры	63
Возрастные особенности подагры	79
Особенности подагры у женщин	81
Глава 7. Коморбидные состояния при подагре	85
Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и почек при подагре	90
Глава 8. Лечение	106
Основные принципы терапии подагры	106
Изменение образа жизни	107
Мясо и морепродукты	108
Растительные пурины, соевый белок	110
Употребление сахара, безалкогольных сахаросодержащих напитков, фруктов, фруктовых соков	112
Кофе, чай	117
Алкоголь	120
Молочные продукты	124
Диеты	126

Пищевые добавки.....	130
Физическая активность	132
Медикаментозная терапия	134
Лечение острого приступа артрита	135
Профилактика приступов артрита	150
Уратснижающая терапия	161
Аллопуринол	172
Фебуксостат	184
Глава 9. Хирургическое лечение	194
Глава 10. Реабилитация	196
Список литературы	197
Предметный указатель.....	198

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

Подагра имеет самую богатую историю среди всех ревматических болезней. Название этого самого древнего из описанных заболеваний опорно-двигательного аппарата на протяжении веков и даже тысячелетий не только определяло факт поражения суставов, но и было синонимом сильнейшей боли. В представлении обывателя подагра вполне обоснованно отождествлялась с обжорством, винопитием, ожирением и в конечном итоге — оправданным божественным возмездием за эти пороки. Мы знаем, что два самых старых из известных донине фундаментальных медицинских манускриптов (папирус Эберса, датированный, как предполагается, как минимум XVI в. до нашей эры, и папирус Эвина Смита, также относящийся к середине — концу второго тысячелетия до нашей эры), но основанных на много более ранних материалах, известных с Древнего и даже Раннего царства, содержат как описание подагры, так и способы ее лечения. А автором папируса Смита считается отец медицины Имхотеп. Далеко ли мы продвинулись в изучении недуга за прошедшие тысячелетия? Клинические проявления подагры столь очевидны, что их описание как под копирку можно транслировать из века в век. Большое значение в генезе заболевания придается неводержанности в питании, ожирению, алкоголизму, что также остается незыблемым, и вряд ли это отношение претерпит изменения в будущем. Но если сотни и тысячи лет назад этого было вполне достаточно и накопление новых данных происходило крайне медленно, сегодня столь поверхностный взгляд на подагру, пожалуй, — основная причина диагностических ошибок и неадекватного ее лечения. Сейчас скорость накопления научной информации столь велика, что всего несколько лет, прошедшие с момента предыдущего издания книги, предопределяют внесение в нее изменений и дополнений. Активно изучаются факторы, способствующие развитию гиперурикемии и ее трансформации в подагру, включая роль уратных транспортеров в почках и кишечнике. Кажущаяся еще 2–3 года назад недостижимо дорогой для рутинного использования двухэнергетическая компьютерная томография перестала считаться экзотическим методом диагностики. На смену одним препаратам (лезинурад[®]) приходят другие (дотинурад[®], веринурад[®], ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа), совершенствуются схемы терапии и кумулируются данные о результатах практического применения давно известных средств (колхицина, аллопуринола, фебуксостата), позволяющие расширить наши

терапевтические возможности. И хотя вероятность полного контроля подагры высока, она далеко не стопроцентна, что во многом связано с нашими порой элементарными ошибками при курации больных. Парадокс подагры сегодня в том, что, имея в арсенале практически все необходимое для качественной диагностики и лечения заболевания, мы не используем эти возможности в полной мере, и вопрос: «Почему столь хорошо курабельная подагра так плохо контролируется?», прозвучавший около 10 лет назад, все еще актуален.

Основная задача настоящего издания, таким образом, состоит в анализе современных представлений о подагре, принципов диагностики и лечения заболевания.

Глава 5

Клиническая характеристика стадий заболевания

В настоящее время условно принято выделять четыре стадии развития и прогрессирования подагры, предложенные N. Dalbet в 2014 г. (**рис. 5.1**) [95]. Предполагается, таким образом, что трансформация бессимптомной ГУ в подагру должна пройти, по крайней мере, две последовательные стадии, связанные исходно с образованием кристаллов уратов, и далее — развитием острого воспаления, отождествляемого с их наличием.

БЕССИМПТОМНАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ

Первые две стадии — это предшествующая подагре так называемая бессимптомная ГУ [стадия А — при отсутствии кристаллов МУН; стадия В — при их наличии (в этом случае кристаллы МУН, обнаруживаемые с помощью методов лучевой диагностики или при анализе СЖ, как правило, — результат случайной находки)]. И в том и в другом случае это пациенты с ГУ, но без каких-либо симптомов подагры как в настоящее время, так и по данным анамнеза. Целенаправленный поиск кристаллов позволяет выявлять отложения кристаллов уратов при бессимптомной ГУ довольно часто (до 53,3%) [155]. На практике реализация поиска кристаллов может осуществляться с помощью разных методов: исследования СЖ при поляризационной микроскопии, стойко занимающей позицию «золотого стандарта» диагностики подагры, но методом инвазивным и не всегда легкодоступным, а также с помощью ультрасонографии и двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ). Недавнее исследование продемонстрировало, что у 15 из 57 (24,5%) пациентов с бессимптомной ГУ [31 (54,4%) мужчин и 26 (45,6%) — женщин] при среднем сывороточном уровне МК $431,0 \pm 56,4$ мкмоль/л выявлялись признаки депонирования кристаллов уратов при сонографии стоп и коленных суставов [156].

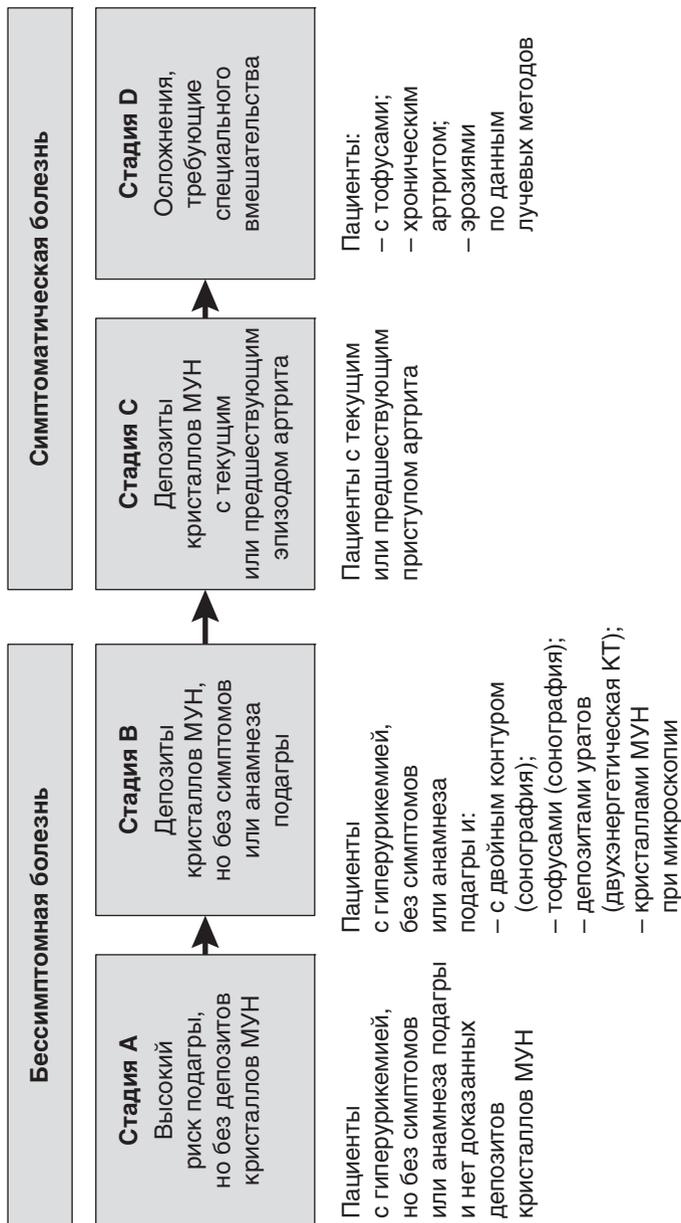


Рис. 5.1. Современная классификация стадий подагры (по Dalbeth N., 2014) [95]

Наличие повышенного уровня МК в крови — не приговор для развития подагры, лишь меньшая часть лиц с ГУ ее приобретут (по разным данным, не более 20%), но чем выше уровень МК, тем выше этот риск. Например, кумулятивная заболеваемость подагрой при сывороточном уровне МК в пределах 7,0–8,9 мг/дл составляет только 0,5% в год, если же он выше — более 9 мг/дл — уже 4,9%, а пятилетняя заболеваемость в этом случае — 22% (если уровень МК в пределах 9–10 мг/дл — 19,8%, если более 10 мг/дл — 30%) [157]. Таким образом, зависимость между уровнем урикемии и риском подагры прямая, но не линейная. Это подтверждают и данные наиболее крупного и длительного проспективного исследования с 18 889 участниками и 15-летним наблюдением за ними. Так, при сывороточном уровне МК менее 6 мг/дл 15-летний кумулятивный риск развития подагры составляет 1,12%, при уровне в пределах 6,0–6,9 мг/дл — 3,70%, а при уровне не менее 10 мг/дл — 48,57% (рис. 5.2, см. цв. вклейку) [158]. Таким образом, только у каждого второго пациента с сывороточным уровнем МК более 600 мкмоль/л в течение 15 лет развивалась подагра. Следовательно, подагра может развиваться и при меньших, чем 7 мг/дл (420 мкмоль/л), значениях МК в сыворотке, так как точка насыщения, при которой возможно формирование кристаллов МУН, несколько ниже — 6 мг/дл (360 мкмоль/л). Это и предполагает необходимость использования этой минимальной планки сывороточного уровня МК, при котором мы можем рассматривать его как относительно безопасный. Однако в этом случае [при сывороточном уровне МК менее 420 мкмоль/л (менее 7 мг/дл)] кумулятивный риск развития подагры меньше и составляет 0,1% новых случаев заболевания в год и 0,6% за 5 лет наблюдения [157] и 3,7% при уровне МК в сыворотке в пределах 6,0–6,9 мг/дл за 15 лет наблюдения [158]. Это подтверждает теоретические данные о том, что кристаллизация вне оптимальных физиологических условий ниже, чем та, которая выявлена для нормативных параметров, и соответствует 6,8 мг/дл (404 мкмоль/л). Есть вероятность, однако, что и показатель 360 мкмоль/л, общепризнанный сегодня в качестве верхней границы нормоурикемии, может быть оспорен. Так, следует обратить внимание, что вероятность развития подагры при уровне МК менее 360 мкмоль/л хоть и стремилась к нулю, но все-таки не равна ему. В цитируемом выше исследовании у лиц с уровнем МК в крови менее 360 мкмоль/л за 15 лет наблюдения кумулятивная частота новых случаев подагры составила 1,12% [158]. Значит, в некоторых случаях кристаллизация и последующее за этим развитие приступов подагрического артрита могут происходить и при меньших значениях МК в крови. Дальнейший ретроспективный анализ этой работы выявил, что вероятность развития подагры коррелирует не только с уровнем МК, но и с длительностью ГУ, причем чем дольше он сохраняется высоким,

тем ниже минимальный уровень МК для развития подагры. Через 3 года рассчитанное ориентировочное значение МК в сыворотке крови, соответствующее минимальному значению, при котором развивается подагра, составляло примерно 438 мкмоль/л, через 5 лет — около 420 мкмоль/л, 10 лет — 374 мкмоль/л и 15 лет — 346 мкмоль/л, то есть было меньше, чем заявленный показатель 360 мкмоль/л [159]. Вторят этому и результаты А.Ф. Vreju и соавт. [160]. Обследовав 108 пациентов с артритом коленных суставов любого генеза, исключая травму, по результатам ультрасонографии у 70,4% выявили наличие гиперэхогенных включений в полости суставов — одного из признаков депонирования кристаллов уратов. Пороговое значение уровня МК в крови, при котором данные признаки были обнаружены, составило для мужчин 4,95 мг/дл (примерно 295 мкмоль/л), для женщин — 3,9 мг/дл (примерно 232 мкмоль/л).

Предполагается, что отложения кристаллов МУН (стадия В) обязательно предшествуют подагре. И независимо от сывороточного уровня МК развития подагры (впервые возникшего острого приступа артрита) следует ожидать только у пациентов с ГУ и наличием кристаллов. Однако данная гипотеза нуждается в подтверждении.

РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ ПОДАГРА

Клинически подагра (стадия С — рецидивирующая подагра) манифестирует почти всегда внезапно, в виде крайне болезненного **острого приступа артрита**. Определяющими в этом случае будут клинические проявления, чаще всего симптомы острого воспаления, которые можно либо наблюдать, если пациент был осмотрен в момент приступа, либо сам пациент сообщит о них.

Топографически чаще поражаются периферические структуры, и нижние конечности чаще верхних. Вовлечение самых периферических структур нижних конечностей, таких как I плюснефаланговый сустав (ПЛФС) (**рис. 5.3**, см. цв. вклейку), соответствует классической картине подагры, и вероятность их поражения в 2 раза выше, чем любого другого сустава, особенно в дебюте заболевания. Преимущественно поражаются нижние конечности, по мере убывания частоты это I ПЛФС, суставы предплюсны, голеностопные, коленные суставы (**рис. 5.4**, см. цв. вклейку). Однако могут вовлекаться, особенно при длительном неконтролируемом течении заболевания, суставы верхних конечностей (**рис. 5.5**, см. цв. вклейку) и даже осевого скелета.

Вопреки ошибочному представлению, кристаллиндуцированное воспаление может вызывать не только артрит, но и бурсит (например, ахиллобурсит или бурсит локтевого сустава) или тендинит, в том числе в местах прикрепления сухожилий (энтезит). Количество суставов, которые

вовлекаются при первых приступах артрита, может варьировать, в большинстве случаев это моноартрит (до 90% случаев), реже — олигоартрит (порядка 10%) и еще реже — полиартрит (менее 1%). Чем больший срок проходит от дебюта заболевания, тем больше вероятность встретить пациента с олиго- или полиартритом [161].

Клиническим признакам артрита нередко предшествует подагрическая аура, проявляющаяся легкой болью, жжением, зудом, дискомфортом, неприятными ощущениями при движении в суставе [162]. Вряд ли это может иметь значение для диагностики, но знание этих продромальных симптомов может способствовать своевременному началу противовоспалительной терапии. Приступ чаще всего развивается в ночное время или ранние утренние часы, почти молниеносно (обычно менее чем за 12 ч), как при травме, и в течение нескольких часов боль становится нестерпимой. Боль столь сильна, что заставляет пациента проснуться, интенсивность ее быстро, в течение короткого времени, становится максимальной. Это приводит к существенному ограничению возможности использовать пораженную область, что проявляется функциональными нарушениями, и страху даже минимального физического контакта. Обычно имеются другие классические признаки воспаления в пораженной области — покраснение, отек, эритема, нарушение функции (*rubor, tumor, calor, functio laesa*). Отек мягких тканей и эритема кожи могут быть выражены столь сильно, что иногда имитируют целлюлит, флебит, рожистое воспаление [161]. На **рис. 5.6** (см. цв. вклейку) — фото локтевого сустава у женщины с подагрой. Очевидно, что внешне артрит неотличим от септического. Типичные признаки артрита при подагре, включающие внезапное начало (максимальная интенсивность боли в первые сутки), быстрое нарастание симптомов воспаления (боль, отечность, гиперемия, ограничение подвижности), мало чем отличаются от таковых при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция [163]. Общая симптоматика проявляется недомоганием, повышением температуры тела (до субфебрильных, редко — фебрильных значений), но, в отличие от инфекционных заболеваний, крайне редко сопровождается ознобом. В крови могут выявляться умеренный лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов, повышение скорости оседания эритроцитов, уровней белков острой фазы [С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоид А и др.].

Среди основных провоцирующих факторов острого приступа подагрического артрита (хронологически связанных с приступом):

- алкоголь;
- переедание, особенно при потреблении больших количеств мяса, морепродуктов;
- подслащенные напитки;

- недавние травмы;
- переохлаждение;
- голодание, в том числе лечебное;
- прием некоторых лекарственных препаратов, прежде всего диуретиков;
- оперативное лечение (любое);
- острые заболевания [например, коронавирусная инфекция 2019 г. (COronaVIrus Disease 2019 – COVID-19)];
- резкое снижение уровня МК в крови, в том числе связанное с инициацией УСТ.

Длительность приступов, как правило, варьирует от нескольких дней до 2 нед, при этом симптомы воспаления постепенно угасают, разрешаются даже без медикаментозного лечения (при проведении противовоспалительной терапии это происходит намного быстрее). Далее следует межприступный период, на протяжении которого, вплоть до нового приступа артрита, пациент не предъявляет каких-либо жалоб, отсутствуют видимые изменения суставов. Продолжительность межприступных периодов может варьировать от нескольких дней до нескольких месяцев и даже лет, однако в течение первого года болезни повторный приступ случается у 60–80% пациентов. Межприступный период — оптимальное время для инициации УСТ. Чем выше сывороточный уровень МК и чем дольше он сохраняется высоким, тем больше вероятность повторных приступов артрита [164]. Это связано с накоплением все большего количества кристаллов МУН, что приводит к прогнозируемому со временем нарастанию частоты и длительности приступов и постепенно сводит к нулю продолжительность межприступных периодов.

Даже если длительность межприступных периодов велика, благополучие это мнимое, и при отсутствии адекватной УСТ формирование кристаллов будет продолжаться, а приступы артрита — рецидивировать. Частота и продолжительность приступов будут увеличиваться, тогда как межприступных периодов — сокращаться. Эффективность противовоспалительной терапии снижается, постепенно вовлекаются новые суставы. В таких случаях велика вероятность перехода заболевания в хроническую стадию — формируются подкожные, внутритканевые тофусы, разрушается костная ткань, артрит становится хроническим [165].

ХРОНИЧЕСКАЯ ТОФУСНАЯ ПОДАГРА

В какой-то момент у пациента с естественным течением подагры (при отсутствии лечения) или неадекватной УСТ подагры один приступ начинает перетекать в другой, и клинические признаки воспаления полностью не регрессируют (межприступные периоды либо отсутствуют, либо ред-

ки и непродолжительны), формируются подкожные тофусы, в том числе внутрикостные, характеризующиеся структурным повреждением костной ткани, и в результате клиническая картина может быть дополнена деформациями, дефигурациями, стойким ограничением подвижности суставов (это стадия D подагры).

Чем больше длительность заболевания, тем чаще вовлекаются суставы, расположенные ближе к центру, суставы верхних конечностей и даже осевого скелета. Нередко это может симулировать другие воспалительные ревматические заболевания, например, РА, псориатический артрит (например, при поражении дистальных межфаланговых суставов кистей).

Тофус представляет собой макроскопический конгломерат, состоящий из кристаллов МУН. Подкожный тофус выглядит как мелообразный узел под прозрачной кожей, возможно, с наличием отделяемого сметанообразного или творожистого вида (**рис. 5.7**, см. цв. вклейку). Разрастаясь, они вызывают неудобства при ручном труде, письме, ношении обуви. Тофусы твердые на ощупь, что отличает их от узлов иной структуры, например, при РА, плотность которых при пальпации напоминает резину [166]. Тофусы обычно безболезненные даже в случае их воспаления, при этом они могут быть гиперемированы, но гипертермии, как правило, не отмечается.

Быстрое прогрессирование заболевания и формирование тофусов свойственно наследственным заболеваниям, протекающим с нарушениями обмена МК (гликогенозы, болезнь Леша–Нихена), при дебюте подагры в раннем возрасте, приеме диуретиков, у пациентов с сердечно-легочной недостаточностью, тяжелой ХБП, у пациентов с трансплантацией органов (посттрансплантационная подагра) [166]. В некоторых случаях тофусы даже могут быть первым клиническим проявлением заболевания или обнаруживаются во время первого приступа артрита (такое описано у лиц пожилого возраста с нарушением функций почек, получавших нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или препараты, способные задерживать выведение уратов; при миелолейкозе) [161]. В среднем же они формируются через несколько лет от дебюта подагры, обычно это происходит, по разным данным, спустя 6–10 лет после первого приступа артрита [167, 168].

Места локализации тофусов различны: чаще подкожно, внутрисуставно, могут формироваться в области сухожилий, суставных сумок, мягких тканей, в костных структурах. Подкожные тофусы локализуются чаще всего в типичных местах — это стопы, кисти, локтевые сгибы, ахиллы, ушные раковины. Известны отдельные клинические описания тофусного поражения миокарда, клапанов сердца, проводящей системы, различных структур глаза и гортани, хрящей носа (**рис. 5.8**, см. цв. вклейку).

У пациентов, которые принимают ГК, формирование подкожных тофусов происходит быстрее [166]. В области ушных раковин они обнаруживаются не так часто, как принято считать ранее, всего в 12% случаев, чаще у мужчин (**рис. 5.9**, см. цв. вклейку) [169].

Внутрикостные тофусы, по данным рентгенографии (симптом «пробойника»), не всегда выявляются даже у пациентов с хроническим артритом [161].

При эффективной УСТ тофусы могут размягчаться и полностью рассасываться.

Чем выше сывороточный уровень МК, тем быстрее развивается хронический артрит, тем большее количество пораженных суставов и меньше сроки образования тофусов. Например, у пациентов, не имевших подагры, которым была произведена пересадка сердца и назначен циклоспорин с целью профилактики криза отторжения трансплантата, исходно высокий сывороточный уровень МК увеличился с 10 до 14 мг/дл, и в течение 4 лет наблюдения у 22% из них развилась подагра, а полиартикулярное поражение было отмечено в 43% случаев [170].