

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	4
Предисловие	5
Глава 1. История развития учения о подагре и подагра в истории	7
Глава 2. Эпидемиология подагры и гиперурикемии ...	16
Глава 3. Этиология, факторы риска и патогенез подагры	19
Глава 4. Общая характеристика болезни.	39
Глава 5. Клиническая характеристика стадий заболевания	41
Асимптоматическая гиперурикемия	41
Рецидивирующая подагра	44
Хроническая тофусная подагра	46
Глава 6. Диагностика подагры.	49
Возрастные особенности подагры	67
Особенности подагры у женщин	69
Глава 7. Коморбидные состояния при подагре	72
Сопутствующие заболевания сердечно- сосудистой системы и почек при подагре	79
Глава 8. Лечение	91
Основные принципы терапии подагры	91
Изменение образа жизни	100
Медикаментозная терапия	124
Глава 9. Хирургическое лечение	187
Глава 10. Реабилитация.	189
Глава 11. Критерии качества	191
Литература	194

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

♣	— торговое название лекарственного средства
§	— лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
АМФ	— аденозинмонофосфат
АТФ	— аденозинтрифосфат
ГК	— глюкокортикоиды
ДИ	— доверительный интервал
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМ	— инфаркт миокарда
ИЛ (IL)	— интерлейкин (Interleukin)
МК	— мочева́я кислота
МУН	— моноурат натрия
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
НР	— неблагоприятные реакции
СД	— сахарный диабет
СД2	— сахарный диабет 2-го типа
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
СН	— сердечная недостаточность
ТА	— триамцинолон (Триамцинолона ацетонид [♣])
ТГ	— триглицериды
ХБП	— хроническая болезнь почек
ACR (от англ. American College of Rheumatology)	— Американская коллегия ревматологов
EULAR (от англ. The European League Against Rheumatism)	— Европейская антиревматическая лига
TLR	— толл-подобные рецепторы

*Книга посвящается
В.А. Насоновой и В.Г. Барсковой*

ПРЕДИСЛОВИЕ

Подагра — одно из самых древних из известных ныне заболеваний, реальное описание которого насчитывает несколько тысячелетий, то есть практически с момента появления первых цивилизаций. Два самых старых из найденных фундаментальных медицинских текста (папирус Эберса, датированный началом III тысячелетия до нашей эры, и папирус Эдвина Смита, относящийся к середине — концу II тысячелетия до нашей эры), но основанных на 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 века? Классические описания приступа подагрического артрита пережили века практически без изменений, но глубокое понимание причин развития заболевания, новых способов постановки диагноза, совершенно иные подходы к лекарственной терапии, позволяющие добиться полного контроля над заболеванием в большинстве случаев, — сегодня реальность, а не иллюзия. Это происходит благодаря широкому применению современных методов идентификации кристаллов уратов (поляризационная микроскопия), внедрению в практику сонографии, позволяющей существенно увеличить вероятность правильного диагноза, особенно при ранней диагностике подагры, широкому применению

новых уратснижающих (фебуксостат, лезинурад[®]) и противовоспалительных [ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 1] препаратов. Знания продолжают накапливаться, совершенствуется практический опыт, определяя целесообразность своевременных изменений в основополагающих, казалось бы, принципах диагностики и целях терапии. Необходимо вовремя получать, анализировать, безусловно, перепроверяя, самую последнюю информацию о каждой новой диагностической процедуре, каждом методе терапии, включая знания о допустимых схемах терапии, способах введения, дозах, длительности приема, показаниях и противопоказаниях, совместимости каждого препарата из все расширяющегося списка лекарственных средств. И, что не менее важно, — следовать этим знаниям, не упорствуя в приверженности устаревшим догмам. Пренебрежение данным положением — основная причина поздней диагностики подагры, зачастую неадекватного лечения даже в случае своевременной постановки верного диагноза. Иначе это снова отбрасывает нас в прошлое, ухудшая качество и продолжительность жизни наших пациентов.

Цель издания настоящего руководства — уменьшить вероятность таких ошибок. Однако следует помнить, что данная работа так же, как и любой другой труд, отражает только знания сегодняшнего дня.

Глава 1

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ УЧЕНИЯ О ПОДАГРЕ И ПОДАГРА В ИСТОРИИ

История человечества, формирования современных видов начинается очень давно, где-то между 11 и 16 млн лет назад, в эпоху среднего миоцена. Африка сталкивается с Европой и Азией, образуя Альпы; большое излияние лавы в Северной Америке образовало базальтовое плато, ставшее северо-западной частью континента. В это же время сформировались Скалистые горы, Анды и Гималаи, продолжили свое восхождение Альпы. Росло количество травоядных, они становились крупнее, завоевывая все новые пространства; появились первые собаки и медведи. В разгар всей этой геофизической суматохи еще одним важным событием стало исчезновение у гоминид фермента уриказы. Предположительно, к этому привели три критические мутации в гене уриказы у человека, шимпанзе и гориллы, которые привели к потере энзима. Две из них — нонсенс-мутации (точечные мутации, приводящие к появлению стоп-кодона, кодирующего терминацию трансляции) с участием кодонов 33 и 187, а третья — сплайсинговая мутация в акцепторном участке экзона 3 (рис. 1.1) [1, 2]. В результате промоторная часть гена деградировала, и со временем для людей и некоторых других высших приматов уриказа была потеряна. Возможно, это знаковое событие, «Большой взрыв» в ревматологической вселенной: без него не было бы подагры — ключевого для врачей планеты заболевания суставов на протя-

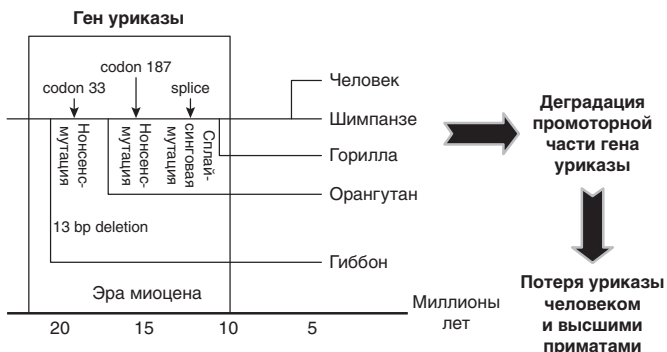


Рис. 1.1. Мутации гена уриказы у предков человека в эру миоцена [2]

жении тысячелетий, а ревматологи потеряли бы значительную часть пациентов. Существует гипотеза, что утрата уриказы нашими отдаленными предками (на сегодняшний день из высших млекопитающих только человек и человекообразные обезьяны лишены его) способствовала стимулированию работы мозга мочевой кислотой (МК), концентрация которой многократно выросла. В результате «допинговый» эффект МК мог быть причиной постепенной сапиенизации гоминид [3]. В 1981 г. B.N. Ames и соавт. представили гипотезу, согласно которой именно МК в нормальной для человека концентрации является основным выработавшимся в процессе эволюции в организме приматов естественным антиоксидантом, обеспечивающим защиту от воздействия свободных радикалов, окислительного стресса, онкологической патологии, и, как стало известно сейчас, развития нейродегенеративных заболеваний [4]. Расплатой за эти блага стала гиперурикемия (повышенный сывороточный уровень МК) и, как следствие, связанные с ней заболевания, первым в ряду которых стоит подагра.

Как характерно для многих исторически сложившихся медицинских терминов, суть подагрического

процесса во многом открывает название заболевания. Термин происходит от греческого слова *podagra*, в переводе — «капкан для ног». Как острые зубья капкана моментально впиваются в плоть, так и внезапная сильнейшая боль овладевает несчастным в момент подагрического приступа, чаще всего поражая суставы стопы. Латинское название заболевания — *gout* произошло от «*gutta*» (капля) и отражает представление о том, что заболевание является следствием постепенного злобного вливания (по капле). Подагру называют и болезнью королей; так, в числе подверженных болезни были Александр Македонский, его отец Филипп, Марк Випсаний Агриппа, Отто Бисмарк, Генрих IV, Генрих VII, Генрих VIII Тюдоры, Генрих Прусский, Иван III, Иван Грозный, Карл Великий, Карл V, Кромвель, Людовик XIV, представители рода Медичи, рода герцогов Лотарингских, тринадцать поколений потомков султана Османа и многие другие.

Подагра, по всей вероятности, является одним из самых древних заболеваний у животных: эпифизарные эрозии I и II плюсневых костей у найденного при раскопках тиранозавра (*Tyrannosaurus Rex*), размеры которых были, соответственно, 11,5×9 мм и 7,1×5 мм, по всем признакам соответствовали таковым при подагре (рис. 1.2) [5]. Отличительными признаками таких эрозий являются симптом «пробойника», нависающие края эрозий и склеротический ободок [6].

Подагра была описана первой из всех ревматических заболеваний. Египтяне определили подагру как отдельное заболевание не позже 2640 г. до н.э. (ссылки на нее имеются в самых ранних медицинских текстах), а самое раннее достоверное доказательство подагры было найдено в 1910 г., когда мумия человека была раскопана возле храма в Филе (Верхний Египет) [7]. Гиерон Сиракузский, страдавший подагрой тиран Сиракуз, благоволивший грекам и ценив-

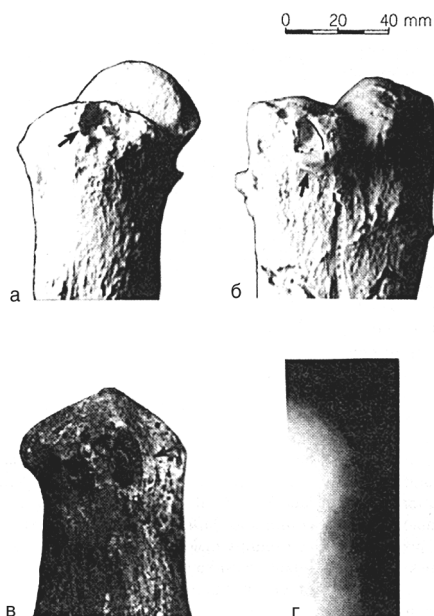


Рис. 1.2. Эпифизарные эрозии I (а, б) и II (в, г) плюсневых костей у найденного при раскопках тиранозавра (*Tyrannosaurus Rex*) 11,5×9 мм и 7,1×5 мм [5]

ший образованность, уже в V в. до н. э. знал о связи между камнями в мочевом пузыре и болезнью суставов. Чуть позже Гиппократ описал основные клинические признаки заболевания, отметив взаимосвязь между излишествами в пище, винопитием и усилением сезонных приступов болезни, развитие заболевания после полового созревания у мужчин и наступления менопаузы у женщин, а также предположил влияние наследственности на развитие недуга. Он же успешно использовал при лечении подагры растение Безвременник осенний (*Cólchicum autumnále*) (рис. 1.3, см. цв. вклейку), произрастающее в Древней Колхиде и используемое в качестве слабительного

средства или яда. Искусственно синтезируемые алкалоиды этого растения до сих пор являются одним из основных средств лечения артрита при подагре.

Подагра, вернее, свинцовая подагра, рассматривается в качестве одной из причин падения Римской империи. Помимо огромного количества вина, потребляемого римлянами (предполагается, что ежедневно римлянин выпивал от одного до пяти литров вина в сутки!), пользование кухонной утварью из свинца могло наносить непоправимый вред, вызывая свинцовую интоксикацию. Ученые, воссоздав рецепты приготовления вин, подсчитали, что концентрация свинца в литре вина была в несколько тысяч раз больше, чем его количество, попадающее в организм современного человека за день, и всего одной чайной ложки хватило бы для отравления. В таких концентрациях свинец ингибирует канальцевую секрецию МК, и исследование скелетов римлян поддерживает концепцию пандемии свинцовой подагры среди аристократов Римской империи. Логично, таким образом, что первое описание подагрического тофуса принадлежит К. Галену (II в. н. э.). На закате своих дней Гален лечил от подагры императора Луция Септимия Севера, облегчая его состояние посредством диеты, гимнастики и радоновых омовений.

Тем не менее на протяжении многих веков исследования при подагре ограничивались подробным описанием ее клинической картины, а само заболевание было предметом шуток и насмешек благодаря частому развитию у знати из-за порочного потребления вина и обжорства и «адовых» мук, испытываемых больным, о чем свидетельствует множество карикатур, героями которых были пациенты с подагрой (рис. 1.4, см. цв. вклейку). Поэтому часто подагру называют еще и «болезнью изобилия».

Подагра могла влиять и на сам процесс творчества: страдания на лицах изображенных в Сикстинской

капелле Микеланджело, вполне возможно, — отображение собственных мучений автора, страдавшего подагрой (как и в случае с римлянами, рацион гения включал большое количество вина из свинцовой посуды).

Лечение подагры в то время отличалось особыми изысками: рекомендовалось возносить молитвы святому Мавру и Григорию Великому (для многих болезней, в том числе и для подагры, имелись определенные святыне, помогающие в исцелении конкретной болезни). Немецкий сборник XV в. советовал собирать милостыню именем Христа и Его Святой Крови, набрав же 32 пфеннига полагалось разделить монеты на две части: из первой кузнец ковал кольцо (другую половину надлежало отдать за работу), которое следовало носить не снимая, пятькратно в день читая *Pater* и *Ave* [8].

В 1679 г. Антуан Ван Левенгук идентифицирует кристаллы в тофусах при просмотре их при помощи созданного им же микроскопа. Тогда же английским врачом Томасом Сиденгамом (рис. 1.5) была максимально точно описана клиника подагры (он сам страдал ею): «Жертва ложится спать и спит в хорошем здравии. Приблизительно в два часа утра он пробужден



Рис. 1.5. Томас Сиденгам (1624–1689)

тяжелой болью в большом пальце ноги; реже — в пятке, лодыжке или своде стопы. Эта боль походит на боль при дислокации. <...> Тогда это — сильное растяжение или разрыв связок... теперь это — постоянная ноющая боль, давление и сжатие. <...> Он не может перенести вес постельного белья. <...> Ночь проведена в пытке и бесконечном изменении положения...» [9].

В 1776 г. шведский химик Карл Вильгельм Шееле открыл МК, а в 1797 г. английский ученый Уильям Хайд Волластон доказал, что мелоподобные отложения в подагрических узлах (тофусы) содержат соли МК, что было принципиально важным для поиска причин подагры.

В середине XIX в. английский терапевт Альфред Гаррод (рис. 1.6) показал, что основной патогенетический фактор, обуславливающий развитие подагры, —



Рис. 1.6. Альфред Баринг Гаррод (1819–1907)

повышенный сывороточный уровень МК; а результаты патолого-анатомических исследований подтвердили его мнение, что подагра — единственная болезнь, для которой характерно образование тофусов. Он же впервые дифференцировал подагру и ревматоидный артрит, сделав первые шаги в направлении создания классификации ревматических болезней.

В 1882 г. химик Иван Яковлевич Горбачевский синтезировал МК из глицина, а в 1891 г. предложил теорию образования МК в организме, открыв фермент ксантиноксидазу, ключевой в синтезе МК. Это достижение имело огромное значение, поскольку в то время доминировала виталистическая теория, предполагающая наличие в животных организмах нематериальной сверхъестественной силы, управляющей жизненными процессами. Согласно теории, вещества, свойственные живому организму, не могут быть получены искусственным путем вне его пределов. Ученый постулировал главенствующую роль МК в развитии подагры и заболеваний почек, а также высказал мысль,

что нарушения при ее выведении из организма связаны с изменением метаболизма белков.

В начале XX в. (1913 г.) ученые Отто Фолин и У. Денис из Гарвардского университета (Бостон) разрабатывают колориметрический метод определения концентрации МК в сыворотке крови, что позволило контролировать ее уровень у больных подагрой. С различными модификациями данный метод, при котором МК окрашивается в голубой цвет, соединяясь с реактивом, используется и сейчас. Его исследования также явились важным этапом формирования концепции метаболизма белков, без которого синтез МК в организме невозможен.

Прорывом в лечении, полностью изменившим прогноз заболевания, было открытие Р.К. Робинсом в 1956 г. аллопуринола в результате поиска противоопухолевых агентов. С 1966 г. препарат используется в качестве основного лекарственного средства для снижения сывороточного уровня МК.

В 1961 г. Даниель Маккарти и Джозеф Холландер подтвердили главенствующую роль кристаллов уратов в развитии подагрического воспаления, возбудив интерес к вопросу о диагностической ценности выявления кристаллов урата натрия в синовиальной жидкости, внутри макрофагов в результате фагоцитоза. Благодаря их исследованиям выявление кристаллов в синовиальной жидкости или тофусах при исследовании в поляризационном микроскопе признано золотым стандартом диагностики подагры.

В 1964 г. студент-медик Майкл Лёш и его преподаватель педиатр Уильям Нихен описали X-сцепленное заболевание у двух братьев с гиперурикемией, подагрой и повреждением центральной нервной системы, а через три года Джей Сигмиллер и Уильям Келли установили, что данное заболевание, проявляющееся низким интеллектом, неврологической симптоматикой, вклю-

чающей клиническую картину церебрального паралича, задержку умственного развития, хореоатетоз, различные аномалии поведения, в том числе навязчивое агрессивное поведение и самоповреждение, связано с дефицитом фермента гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы, участвующего в метаболизме пурина. Определяемая при этом гиперпродукция МК позволила установить, что фермент вовлечен в нормальное регулирование биосинтеза пурина.

Последние десятилетия ознаменованы ростом интереса к изучению заболевания: выявлено уже несколько десятков одногеномных мутаций, результатом которых является высокий риск развития подагры вследствие прежде всего нарушения реабсорбции МК в почках. Регистрируются новые уратснижающие и противовоспалительные препараты, в том числе с новыми «точками приложения», разрабатываются и внедряются новые методы диагностики.