

Загадки подагры

И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова, И.А. Иськова, Ю.А. Мошко, Г.А. Шахбазиди

Mysteries of the gout

I.L. Kliaritskaia, E.V. Maksimova, I.A. Iskova, Y.A. Moshko, G. Shakhbazidi

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: подагра, мочевая кислота, история

Резюме

Загадки подагры

И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова, И.А. Иськова, Ю.А. Мошко, Г.А. Шахбазиди

Подагра в настоящее время является одним из самых интересных ревматологических заболеваний, а также одним из самых древних заболеваний, известных человечеству. В основе гиперурикемии и, в конечном счете, подагры, безусловно, лежат какие-то генетические нарушения. Еще Гален считал подагру наследственным заболеванием, а современные подсчеты показывают, что более 80% больных подагрой обладают наследственной предрасположенностью к этому недугу. Ранее подагра считалась болезнью богатых и знаменитых людей, которые могли позволить себе слишком много жирной пищи и вина. В настоящее время известно, что жирная пища и чрезмерное употребление алкоголя могут способствовать развитию подагры, но они не являются определяющими причинами болезни. Подагрой болели очень многие известные люди, оставившие свой след в мировой истории. Это были люди гениальные, о которых знала вся мировая общественность. Высокий уровень мочевой кислоты в организме несколько коррелирует с умственной активностью мозга, поэтому люди, в чьей крови отмечается повышенное ее содержание, являются людьми с особо выдающимися умственными способностями, но причины этой взаимосвязи на сегодняшний день в мире еще никто конкретно не назвал. В настоящее время для оптимального лечения подагры рекомендуется комбинация нефармакологических и фармакологических подходов.

Ключевые слова: подагра, мочевая кислота, история

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; главный внештатный федеральный гастроэнтеролог по Республике Крым и г. Севастополю Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: klira3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Максимова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Иськова Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: irinasimf@ya.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Мошко Юрий Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: crimtj@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Шахбазиди Георгия Андреевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: stylian@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Abstract

Mysteries of the gout

I.L. Kliaritskaia, E.V. Maksimova, I.A. Iskova, Y.A. Moshko, G. Shakhbazidi

Gout is currently one of the most interesting rheumatological diseases, as well as one of the most ancient diseases known to mankind. At the heart of hyperuricemia and, ultimately, gout, there are certainly some genetic disorders. Even Galen considered gout a hereditary disease, and modern estimates show that more than 80% of patients with gout have a hereditary predisposition to this ailment. Earlier, gout was considered a disease of the rich and famous people who could afford too much fatty food and wine. It is now known that fatty foods and excessive consumption of alcohol can contribute to the development of gout, but they are not the determining causes of the disease. Many famous people suffered from gout, leaving their mark on world history. They were people of genius, of which the entire world public was aware. The high level of uric acid in the body is somewhat correlated with mental activity of the brain, therefore people whose blood is marked with increased levels of it are people with particularly outstanding mental abilities, but no one has specifically named the cause of this relationship to date. At present, a combination of non-pharmacological and pharmacological approaches is recommended for the optimal treatment of gout.

Keywords: gout, uric acid, history

Подагра в настоящее время является одним из самых интересных ревматологических заболеваний, а также одним из самых древних заболеваний, известных человечеству. Первое упоминание о подагре относится к V веку до нашей эры, когда впервые Гиппократ назвал «подагрой» острые боли в стопе [1]. Более 2400 лет назад Гиппократ описал признаки подагры, выявил взаимосвязь между привычкой чрезмерно есть и усилением сезонных приступов, установил влияние наследственности на развитие этого недуга. Проследил Гиппократ и связь подагры с состоянием эндокринной системы: «Евнух никогда не болеет подагрой и никогда не лысеет. У мужчины не бывает подагры до половой зрелости, а у женщин – до менопаузы». Первый известный больной подагрой – тиран Сиракуз Гиерон (V век до н.э.). Даже в больших пальцах стоп мумий египетских фараонов при исследовании были обнаружены кристаллы мочевой кислоты. Первое описание подагрического тофуса принадлежит Клавдию Галену (129-199 г н.э.). Клавдий Гален лечил от подагры императора Луция Септимия Севера, облегчая его состояние посредством диеты, гимнастики и радоновыми омовениями. Клавдий Гален советовал: «Вставайте из-за стола слегка голодными, и вы будете всегда здоровы» [1].

Только в конце XVIII века английский ученый Уильям Хайд Воластон указал на причину подагры – наличие мочевой кислоты в подагрических узлах. А через 100 лет соли мочевой кислоты были обнаружены в суставной жидкости больных подагрой [2].

С латинского подагра дословно переводится как «нога в капкане» (от «pod» – стопа и «agros» – капкан). Действительно, чаще всего подагра поражает плюснефаланговые суставы стопы, хотя возможна и другая локализация. В Древней Греции, в зависимости от места, куда впивался этот «капкан боли», различали: гонагру (поражение колена) и омагру (поражение суставов плеча) [3].

Подагра имеет очень много красочных и образ-

ных определений: «царская болезнь», «болезнь королей», «король болезней», «болезнь аристократов», «признак гениальности», «болезнь пиратов, королей и аристократов» [4-8]. И действительно, подагрой болели очень многие известные люди, оставившие свой след в мировой истории. Это были люди гениальные, о которых знала вся мировая общественность. Среди них отмечалось много ученых, литераторов, композиторов, артистов, художников. Одно время подагру называли «болезнью столиц» (так как она облюбовывала поочередно все преуспевающие города древности (Афины, Александрия, Рим, Константинополь)). Позднее «страной подагры» стала Англия, а затем Голландия. Известный английский врач XVII века Т. Сиденгам, который тоже страдал подагрой, писал: «Подагра поражает больше богатых, чем бедных, больше умных, чем простоватых. Знаменитые короли, императоры, философы становятся ее жертвами» [9].

Д.Г. Рохлин в книге «Болезни древних людей» описывает обнаруженные им при раскопках богатых погребений в Новгороде кости со следами подагры («...вот следствие постоянных пиров с объеданием, возлияниями») [5].

Подагру умоляли о пощаде: «Будь милостива к нам, ты, всему миру известная и всех устрашающая подагра, пусть причиняемая тобою боль будет легкой и кратковременной, а не ужасной и невыносимой, пусть она не превращает нас в калек» (Лукиан). Ею угрожали: «Подагра злая, скрючь седых вельмож; пусть, как их честность, и они хромают» (Шекспир).

Проходили столетия, и в XX в. отмечена новая волна подагрического диатеза: в Западной Европе в послевоенные годы частота болезни возросла в 15-20 раз. В США насчитывается 2 млн. больных. Возникла тенденция к омоложению болезни, дебют которой раньше развивался к 35-40 годам. Хотя по-прежнему подавляющее большинство больных (95%) составляют мужчины, неуклонно растет и заболеваемость женщин (чаще «мужеподобных»), что

заставляет вспомнить сказания Сенеки: «Тяжелые времена, исчезла старая добродетель, даже женщины стали болеть подагрой» [10].

История открытия роли мочевой кислоты в развитии подагры относится к 1776 г., когда Шееле обнаружил мочевую кислоту в образующихся у подагриков почечных камнях. Столетие спустя в трудах медико-хирургического общества Гаррод писал по этому поводу еще определеннее: «В крови больного подагрой постоянно содержится мочевая кислота в форме урата натрия, который может быть выделен из нее в кристаллической форме». Свои наблюдения Гаррод подтверждал эффектным экспериментом – опускал нитку в кровь больных подагрой, где она покрывалась кристаллами мочекаменных соединений. Надо заметить, что на отложение солей в суставах больных подагрой указывал еще в средние века знаменитый врач и натуропат Парацельс, описывая этот феномен с помощью характерной для того времени алхимической терминологии. Парацельс утверждал, что суставы подагриков сначала пропитываются слизистым, жгучим, подобно адскому огню, вязким веществом тартарус (намек на подземное царство мертвых Тартар), из которого под воздействием духа соли удаляется влага, а землистые соли при этом выпадают в осадок. Накопление солей мочевой кислоты в тканях и суставных сумках нередко приводит к развитию острого приступа подагры, яркое описание которого дал еще в 1735 г. Томас Сиденгам [11]. Томас Сиденгам сам страдал подагрой 34 года и знал не понаслышке, о чем писал!

«Жертва ложится в постель в полном здравии, – писал Сиденгам. – Около двух часов ночи она просыпается из-за острой боли в большом пальце ноги; более редкая – в пятке, локте или подъеме. Боль подобна боли при вывихе, и все же чувство такое, как будто на пораженные места льется холодная вода. Затем следуют озноб, дрожь и небольшой жар. Боль, сначала умеренная, становится более сильной. С ее усилением усиливаются озноб и дрожь. Через некоторое время все это достигает наибольшей высоты, распространяясь на кости и связки предплюсны и плюсны. То ощущается сильнейшее растяжение, разрывание связок, то это грызущая боль, то это давление и натяжение. Теперь чувствительность пораженной части настолько сильна и жива, что она не может переносить ни тяжесть одеяла, ни толчки от чьего-то хождения по комнате. Ночь проходит в пытке...» [11].

В основе гиперурикемии и, в конечном счете, подагры, безусловно, лежат какие-то генетические нарушения [12]. Еще Гален считал подагру наследственным заболеванием, а современные подсчеты показывают, что более 80% подагриков обладают наследственной предрасположенностью к этому недугу. Ранее подагра считалась болезнью богатых и знаменитых людей, которые могли позволить себе слишком много жирной пищи и вина. В настоящее время известно, что жирная пища и чрезмерное употребление алкоголя могут способствовать раз-

витию подагры, но они не являются определяющими причинами болезни [13].

Подагрой болели очень многие известные люди, оставившие свой след в мировой истории. Это были люди гениальные, о которых знала вся мировая общественность: Исаак Ньютон, Альберт Эйнштейн (по имеющимся сведениям, даже умер от осложнений подагры), Чарльз Дарвин, Петр I, Александр Македонский, многие члены семьи Медичи из Флоренции, Л.Н. Толстой, Микеланджело, Леонардо да Винчи, Бенджамин Франклин [1, 5, 10, 14].

Высокий уровень мочевой кислоты в организме несколько коррелирует с умственной активностью мозга, поэтому люди, в чьей крови отмечается повышенное ее содержание, являются людьми с особыми выдающимися умственными способностями, но причины этой взаимосвязи на сегодняшний день в мире еще никто конкретно не назвал.

Впервые на возможную связь подагры с повышенной умственной активностью указал английский исследователь Э.Орван в своей статье «Происхождение человека», опубликованной в знаменитом научном журнале «Nature» в 1955 г [15].

Он обратил внимание на то, что структура мочевой кислоты чрезвычайно схожа со структурой кофеина и теобромина – веществ, содержащихся в кофе и чае и способных стимулировать умственную активность. Последние вещества являются «мозговыми стимуляторами», потому что ингибируют в клетках мозга фермент фосфодиэстеразу, которая, в свою очередь, уничтожает другое соединение – циклический аденозинмонофосфат (ЦАМФ). А это последнее вещество образуется в результате поступления в клетки всевозможных сигналов и служит универсальным активатором множества внутриклеточных процессов. Следовательно, если мочевая кислота хотя бы частично обладает действием кофеина и теобромина, то при концентрации этой кислоты, в 20–30 раз превышающей нормальную, она будет постоянно стимулировать мозговую, да и физическую активность подагриков [15].

В своей статье Э.Орван указал, что наши родственники, приматы, лишены фермента уриказы, который у прочих млекопитающих расщепляет мочевую кислоту до более простых органических соединений. Следовательно, мозг приматов должен был постоянно испытывать на себе стимулирующее влияние мочевой кислоты, что и могло во многом предопределить дальнейшее появление разумных существ именно в этой ветви эволюции позвоночных. У подагриков стимулирующее влияние мочевой кислоты увеличено многократно, что и создает предпосылки для проявления необыкновенной работоспособности и гениальности [15].

В настоящее время для оптимального лечения подагры рекомендуется комбинация нефармакологических и фармакологических подходов и должно учитывать:

- Специфические факторы (сывороточный уровень мочевой кислоты (МК), количество предше-

ствующих атак, рентгенография)

- Стадию болезни (асимптоматическая гиперурикемия с отсутствием/наличием депозитов моноурата натрия (МУН), острый артрит/межприступный период, хроническая тофусная подагра)

- Общие факторы риска (возраст, пол, ожирение, приём гиперурикемических препаратов, наличие сопутствующих заболеваний, полипрагмазия, генетические факторы) [16].

Рекомендуется обучение больного правильно-му образу жизни (уменьшение веса тела при ожирении, диета с ограничением пуринов животного происхождения, уменьшение приема алкоголя, особенно пива, подслащенных сахаром напитков). Ограничение в пищевом рационе богатых пуринами продуктов животного происхождения и снижение массы тела способствует снижению сывороточного уровня МК. Алкоголь, особенно пиво и крепкие спиртные напитки являются независимым фактором риска для подагры. Диета, обогащенная молочными продуктами с низким содержанием жира, приводит к снижению сывороточного уровня МК и частоты приступов артрита [16, 17].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и колхицин, а также глюкокортикоиды (ГК) рекомендуются «первой линией» терапии острого приступа артрита (уровень доказательности А). Выбор конкретного препарата должен определяться исходя из наличия и отсутствия противопоказаний, с учетом лекарственных взаимодействий. Лечение НПВП и колхицином желательно начинать как можно раньше от начала приступа артрита. Каждый пациент должен быть обучен самостоятельному применению указанных препаратов при развитии первых признаков острого приступа артрита [18].

Использовать высокие дозы колхицина не рекомендуется, так как это почти всегда вызывает нежелательные реакции (НР), целесообразно использование низких доз (1,5 мг в первый день (1 мг и через час ещё 0,5 мг и 1 мг со следующего дня) может быть достаточно у большинства пациентов [16].

Рекомендуется введение внутрисуставно ГК или внутримышечное введение ГК или назначение средних доз ГК перорально с быстрой отменой (30-35 мг преднизолона в сутки на несколько (4-6 дней) с последующей быстрой полной отменой). Данная терапия эффективна и сопоставима по безопасности с НПВП в лечении острого приступа артрита.

При наличии абсолютных противопоказаний и/или неэффективности НПВП, колхицина и ГК, для купирования острого приступа рекомендуется рассмотрение вопроса о применении моноклональных антител к интерлейкину (ИЛ)-1 (канакинумаб). Применение канакинумаба следует избегать при наличии инфекционных заболеваний [17].

Рекомендуется проведение уратснижающей терапии всем больным со стойкой гиперурикемией (ГУ) и острыми атаками артрита (в том числе, в анамнезе), хроническим артритом, наличием тофу-

сов (независимо от локализации и метода выявления (при осмотре, методами лучевой диагностики). Пациентам с дебютом подагры в возрасте менее 40 лет, при наличии почечной патологии, коморбидных заболеваний уратснижающую терапию следует инициировать сразу после первого приступа артрита. Проведение уратснижающей терапии в других случаях (при неосложненной подагре) показано при неэффективности нефармакологических методов лечения [17].

Целью уратснижающей терапии является предупреждение образования и растворение имеющихся кристаллов МУН. Для её достижения рекомендуется поддержание уровня МК ниже точки supersaturation сыворотки уратами (<360 мкмоль/л). У больных с тяжелой тофусной подагрой рекомендуется поддержание сывороточного уровня МК < 300 мкмоль/л. Не рекомендуется длительное поддержание сывороточного уровня МК ниже 180 мкмоль/л [18].

Аллопуринол – эффективное средство для длительного лечения у больных с хронической подагрой и препарат первой линии терапии при нормальной функции почек; его эффект в отношении снижения сывороточного уровня МК зависит от дозы. Рекомендуется назначение препарата в исходно низкой дозе (50-100 мг ежедневно) с последующим увеличением (при необходимости) по 100 мг каждые две-четыре недели.

Рекомендуется коррекция максимальной дозировки аллопуринола с клиренсом креатинина у пациентов с нарушением функции почек. В случае развития НР, связанных с применением аллопуринола, а также при недостижении целевого уровня МК сыворотки при применении максимально допустимых доз аллопуринола рекомендуется назначение других ингибиторов ксантиноксидазы (фебуксостат) или некоторых урикозуриков (бензбромарон) (при СКФ > 30 мл/мин) или сочетанное применение ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринола, фебуксостата) и урикозуриков [16]. Фебуксостат назначают внутрь, по 80 мг 1 раз в сутки в течение 2-4 недель.

Фебуксостат и бензбромарон могут применяться у больных с мягкой и умеренной почечной недостаточностью, их эффективность в отношении влияния на сывороточный уровень МК при применении средних доз препаратов превышает таковую у аллопуринола; при этом прием бензбромарона требует контроля в связи с риском гепатотоксичности). У больных подагрой со сниженной функцией почек фебуксостат и бензбромарон чаще, чем аллопуринол позволяют достигать целевого уровня МК.

Рекомендуется коррекция гиперлипидемии, артериальной гипертензии, гипергликемии, ожирения и отказ от курения. Данная рекомендация является важным компонентом ведения больных с подагрой.

У больных с подагрой рекомендуется исключить прием диуретиков, за исключением наличия жиз-

ненных показаний. В качестве альтернативы могут быть использованы другие гипотензивные препараты.

Лозартан, амлодипин и фенофибрат имеют умеренный урикозурический эффект, их рекомендовано использовать у пациентов с подагрой при наличии прямых показаний.

Пациентам с высоким сывороточный уровнем холестерина рекомендуется назначение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов).

Рекомендуется для профилактики приступов артрита в течение первых месяцев после начала уратснижающей терапии использовать колхицин (0,5 мг в сутки) и/или НПВП (с гастропротекцией при показании). При наличии абсолютных противопоказаний и/или неэффективности НПВП и колхицина для профилактики приступов артрита в первые месяцы уратснижающей терапии возможно назначение канакинумаба [16-18].

Литература

1. Лисицын Ю.П. История медицины: Учебник. – М: ГЭОТАР – МЕД, 2004.
2. Подагра / В. Г. Барскова // Перу – Полуприцеп. – М.: Большая российская энциклопедия, 2014. – С. 524. – (Большая российская энциклопедия: [в 35 т.] / гл. ред. Ю. С. Осипов; 2004–2017, т. 26)
3. Pillinger M. H., Rosenthal P., Abeles A.M. Hyperuricemia and gout: new insights into pathogenesis and treatment // *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*. – 2007. — Vol. 65, № 3. – P. 215-221.
4. Насонова В., Барскова В. Болезнь изобилия // *Наука и жизнь*. – 2004. – № 7.
5. Гулиева Г.П., Ягода А.В. Подагра в возрастном и половом аспекте // *Науч.-практич. ревматология*. – 2002. – № 4. – С.51.
6. Под ред. С.А. Насонова. Клинические рекомендации. Ревматология. – ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 112-119. – 288 с.
7. Насонова В.А., Фоломеева О.М., Эрдес П.Ф. Ревматические болезни в России в начале XXI века // *Научн.- практ. ревматология*. – 2003. – № 1. – С.6-10.
8. Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Денисов П.С., Барскова В.Г. Факторы риска подагры: половые различия // *Науч.-практ. ревматология*. – 2011. – № 6. – С.28-31.

9. Елисеев М.С. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR) // *Науч.- прак. ревматология*. – 2015. – № 6. – 581-585.
10. Kuo C.F., Grainge M.J., Zhang W., et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors // *Nat Rev Rheumatol*. – 2015. – № 11. – 649–662.
11. Taylor W.J., Fransen J., Jansen T.L., et al. Study for Updated Gout Classification Criteria (SUGAR): identification of features to classify gout // *Arthritis Care & Research*. – 2015. – № 67 (9). – P. 1304-1315.
12. Neogi T., Jansen T., Dalbeth N., et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology // European League Against Rheumatism collaborative initiative. – *Ann Rheum Dis*. – 2015. – № 74 (10). – P.1789-1798.
13. Hamburger M., Baraf H.S., Adamson T.C. 3rd, et al. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia // *Postgrad Med*. – 2011. –Vol. 123 (6), Suppl 1. – P. 3-36.
14. Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Барскова В.Г. Клинические особенности подагры у женщин: результаты сравнительного исследования // *Научно-практическая ревматология*. – 2014. – № 2 (52). – С.178-182.
15. Засельский В., Лалаянц П. Природа гениальности // *Огонёк*. — 1996. — № 27. — С. 4-7
16. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // *Ann Rheum Dis*. – 2016. – № 1. – P.1–14.
17. Клинические рекомендации по подагре Министерства здравоохранения Российской Федерации 2016 года <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=174#/text>
18. Федеральные клинические рекомендации по подагре 2014 года http://rheumatolog.ru/media/filer_public/6b/7f/6b7fabdc-ab3a-4a2d-ac70-5dc044cb7453/podagra.pdf