

# Клинический случай

Е.А. Гармиш, к.м.н., Т.И. Зенина, В.Г. Левченко, А.В. Романовский, ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

## Диагноз подагры: всегда ли это просто?

**Подагрический артрит на сегодняшний день является наиболее часто встречающимся видом воспалительного артрита, и его распространенность в популяции превышает таковую ревматоидного артрита (РА). Из всей группы микрокристаллических артритов подагрический артрит является наиболее изученным в отношении патогенеза, факторов риска, терапевтических подходов и прогнозирования исходов заболевания. Подагра – потенциально излечимое заболевание, однако своевременную диагностику и адекватное лечение получает минимальное количество пациентов.**

Исторически у врачей и пациентов формировалось мнение о подагре как о доброкачественном преходящем состоянии, обусловленном переизбытком и избыточным употреблением алкоголя. Комическое изображение острого приступа подагрического артрита присутствует в творчестве многих средневековых художников. Врачи в основном сосредоточены на купировании острых атак артрита и не рассматривают подагру как хроническое прогрессирующее заболевание, связанное с отложением кристаллов моноурата натрия (МУН). В результате длительная терапия уратснижающими препаратами не назначается или они используются в неадекватных дозах.

Распространенность подагры достигает 1-2% среди взрослого населения Европы и 3,9% среди американцев. Уровень заболеваемости увеличивается с возрастом: до 7% мужчин в возрасте старше 65 лет и до 3% женщин в возрасте старше 85 лет имеют этот диагноз. Развитие подагры генетически детерминировано и потенцируется множественными факторами риска, включая метаболический синдром, хроническую почечную недостаточность и прием некоторых препаратов, в том числе диуретиков. Персистирующее превышение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови сатурационного порога (около 404 ммоль/л) приводит

к формированию и отложению кристаллов МУН в тканях. Начальный период заболевания сопровождается асимптомной гиперурикемией и отложением кристаллов МУН на поверхности суставного хряща и окружающих сустав мягких тканях. Первично подагра манифестирует острым приступом чрезвычайно болезненного синовита, в результате распространения кристаллов МУН в полость сустава из суставного хряща, где они формируются. В дальнейшем прогрессирующее повреждение хряща, подлежащей кости и околоуставных мягких тканей депозитами МУН, развитие хронического гранулематозного синовита в результате

полиартрит с вовлечением суставов кистей и стоп, коленных, голеностопных суставов с выраженным ограничением объема движений в них; утренняя скованность в течение 2-3 ч, эрозивные изменения на рентгенограммах стоп (рис. 2); изменения со стороны крови: СОЭ – 55 мм/ч, СРБ – 16,8 мг/л, нейтрофильный лейкоцитоз, дислипидемия, РФ негативный. На основании этих клинико-лабораторных данных в январе 2010 г. пациентке был установлен диагноз: РА, полиартрит, серонегативный вариант, А – II, Re – I, ФНС – II. Назначен метотрексат 15 мг/нед. На фоне применения метотрексата наблюдалось как резкое обострение симптомов полиартрита, так и неудовлетворительная переносимость терапии: резкая тошнота, рвота, головокружения, общая слабость – эти проявления ретроспективно можно связать с медикаментозно индуцированным повышением уровня МК и ухудшением функции почек. Метотрексат был самостоятельно отменен пациенткой через 12 нед. В последующем при обращении к врачу был назначен метилпреднизолон в дозе 8 мг/сут, который пациентка принимала с хорошим эффектом в течение первых 6 мес, а затем состояние ухудшилось, в патологический процесс дополнительно были вовлечены локтевые, плечевые суставы, шейный отдел позвоночника, в области локтевых суставов, подушечек пальцев и пяток появились множественные подкожные болезненные образования, к вечеру стала отмечать отеки стоп.

В декабре 2011 г. пациентка обратилась в Украинский ревматологический центр. В объективном статусе – полиартрит с поражением плечевых, локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных, тазобедренных, мелких суставов кистей и стоп, поражение шейного отдела позвоночника (угол поворота головы в обе стороны 5°), множественные тофусы в области ладонной и подошвенной поверхности дистальных фаланг пальцев, локтевых суставов, ахилловых сухожилий. Скованность в течение всего дня. Артериальная гипертензия в активное время суток по данным суточного мониторирования



Е.А. Гармиш

(161/104 мм рт. ст.), ангиопатия сосудов сетчатки (Салюс 2 ст.). Пастозность стоп, голеней. Олигурия. Изменения лабораторных показателей: СОЭ – 25 мм/ч, СРБ – 10,6 мг/л, МК – 790 мкмоль/л, общий холестерин – 7,6 ммоль/л, креатинин крови – 149 мкмоль/л, креатинин мочи – 83,8 мкмоль/кг/сут, СКФ – 32,8 мл/м, суточное количество мочи – 950 мл. По данным УЗ-исследования размеры почек уменьшены, контуры бугристы.

Установлен диагноз: хронический подагрический полиартрит, ревматоидоподобный вариант, непрерывно-рецидивирующее течение, гиперурикемия, множественные кожные (на коже кистей, стоп, разгибательной поверхности локтевых суставов) и костные (поражение костей предплюсны и плюсны, крестцово-подвздошных сочленений) тофусы. Подагрическая почка – хроническая болезнь почек – 3, симптоматическая артериальная гипертензия. Синдром дислипидемии.

Представленный случай классически демонстрирует естественное течение подагры, которое представлено тремя последовательными периодами: асимптомная гиперурикемия, эпизоды острых атак артрита, чередующиеся с длительными бессимптомными интервалами, и хронический подагрический артрит.

При обзорном рентгенографическом исследовании кистей, стоп и таза выявлены множественные костные дефекты в области суставов стоп, обусловленные

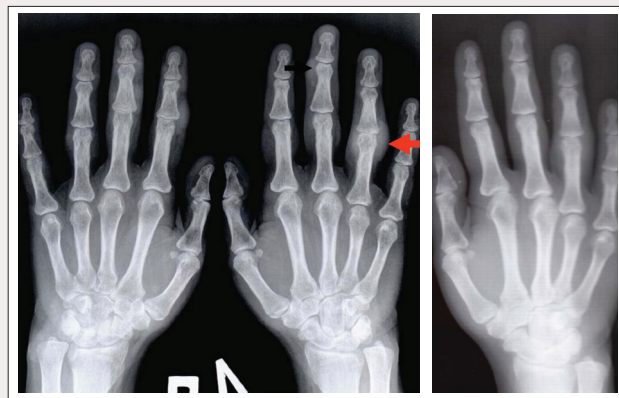


Рис. 4. 12-месячная динамика рентгенологических изменений в кистях

кристалл-индуцированного воспаления может привести к необратимому повреждению суставов.

В декабре 2011 г. в Украинский ревматологический центр обратилась пациентка М. 1964 г.р. по поводу ранее поставленного диагноза «ревматоидный артрит» и развернутой клинической картины воспалительного полиартрита.

Из анамнеза: летом 2005 г. (41 год) после травмы у пациентки остро развился артрит I плюснефалангового сустава правой стопы, пациентка была осмотрена травматологом, проведено рентгенографическое исследование стопы (рис. 1), исключен травматический перелом, после чего артрит разрешился самостоятельно, и до 2009 г. к врачам не обращалась. Об этом эпизоде артрита при последующих обращениях за медицинской помощью пациентка не сообщала, так как считала его незначимым и не связанным с данным заболеванием. Эта информация была получена нами в результате активного общения с пациенткой и выяснения всех жалоб со стороны суставов за последние 10 лет. Повторный эпизод артрита той же локализации наблюдался в 2008 г., который позднее, летом 2009 г., принял непрерывно-рецидивирующий характер. В течение последующих 6 мес присоединился артрит I плюснефалангового сустава левой стопы, затем мелких суставов кистей и стоп, коленных, голеностопных суставов, утренняя скованность в течение 2 ч. Согласно назначениям участкового терапевта пациентка принимала нестероидные противовоспалительные препараты, хондропротекторы, однако лечение было неэффективным.

На момент обращения пациентки к ревматологу в декабре 2009 г. у нее наблюдался



Рис. 1. Рентгенография стоп, 01.2005



Рис. 2. Рентгенография стоп, 12.2010



Рис. 3. Рентгенография стоп, 12.2011



Рис. 5. Рентгенография таза, 12.2011

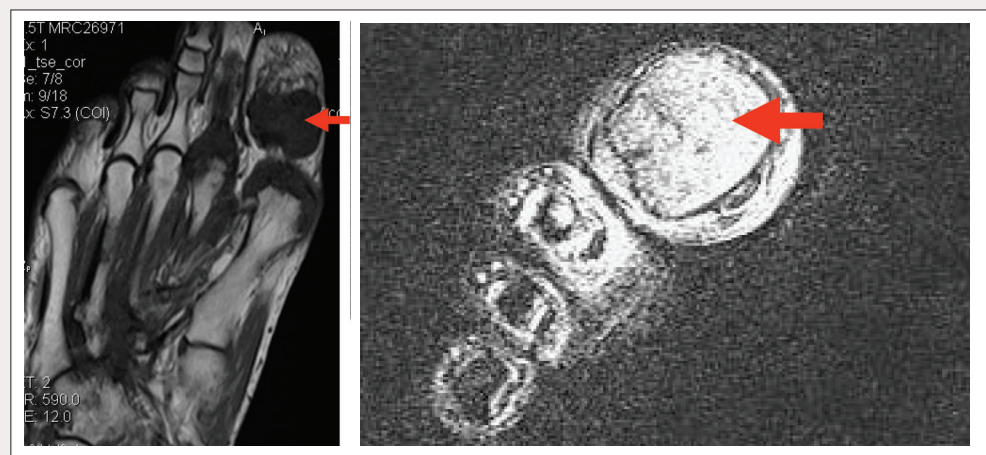


Рис. 6. МРТ-визуализация тофусов в области I межфалангового сустава правой стопы



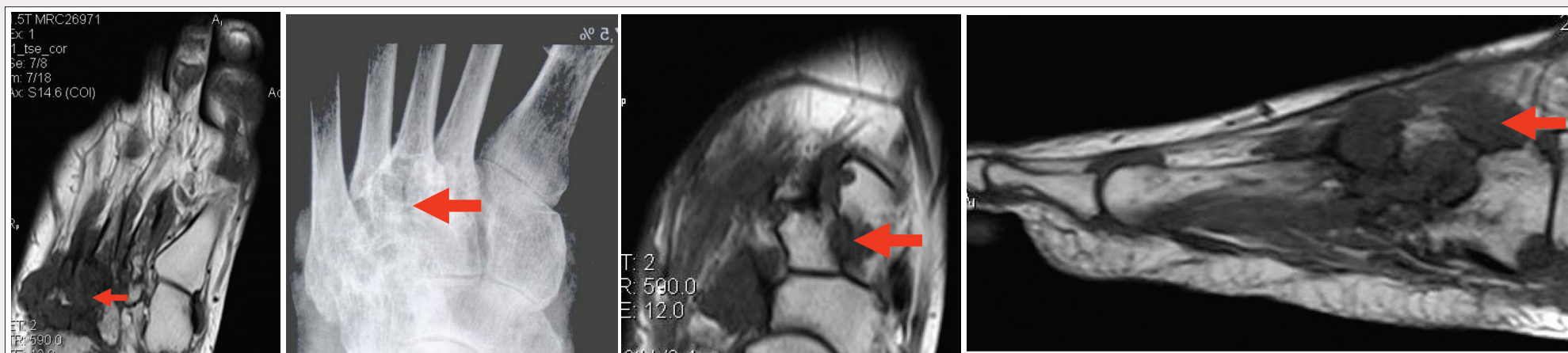


Рис. 7. МРТ и рентген-изображения правой метатарзальной области

внутрикостными депозитами кристаллов МУН – тофусами (рис. 3). На рентгенограммах кистей эрозивные изменения отсутствуют, отмечается симметричное сужение суставных щелей в пястно-фаланговых, проксимальных и дистальных межфаланговых суставах (рис. 4). В виде рентгенологической находки обнаружен левосторонний сакроилеит и тофус в области суставных поверхностей крестцово-подвздошного сочленения (рис. 5). При анализе динамики рентгенологических изменений в суставах кистей на протяжении 12 мес отмечена отчетливая визуализация подкожных тофусов в виде ограниченных участков повышения плотности мягких тканей в области 4 проксимального и 3 дистального межфаланговых суставов левой кисти (рис. 4). Анализируя рентгенограммы стоп в динамике, необходимо отметить отсутствие в 2005 г. (рис. 1) каких-либо изменений, как со стороны костных структур, так и суставной щели. Своевременная диагностика подагры на этапе первого приступа и назначение урикозурической терапии позволили бы предотвратить развившиеся в последующем необратимые деструктивные изменения в суставах (рис. 2, 3). Также необходимо обратить внимание на то, что на фоне клинической картины полиартрита и лабораторного подтверждения воспалительного процесса изменения на рентгенограммах стоп (рис. 2) в период первого обращения к ревматологу были расценены в пользу РА, несмотря на то что такой рентгенологический феномен, как симптом «пробойника», типичный для поздней подагры, достаточно хорошо известен. Данный клинический случай наглядно демонстрирует, что рентгенологические изменения в равной мере, как и тофусы, являются одними из поздних проявлений подагры и развиваются в 10-40% случаев после повторных атак артрита. Частота выявления симптома «пробойника» при рентгенологическом исследовании дистальных отделов стоп больных с подагрой связана с длительностью заболевания и течением артрита. У большинства больных с рецидивирующим артритом и длительностью заболевания 3-5 лет не удается идентифицировать какие-либо костные дефекты при рентгенологическом исследовании.

В настоящее время верификация диагноза подагры осуществляется путем определения кристаллов МУН в синовиальной жидкости или ткани тофуса с помощью метода поляризационной микроскопии. Однако ввиду недостаточного технического обеспечения этот простой диагностический метод является труднодоступным для большинства ревматологов в нашей стране. В качестве объективного альтернативного метода диагностики нами был использован метод МРТ, который при подагре имеет особое значение для визуализации депозитов МУН или тофусных масс. Другие МР-симптомы (синовит, синовиальная жидкость, поражение периакулярных тканей и костный отек) не имеют самостоятельного диагностического значения, так как не являются болезнеспецифичными. Эффективность МРТ в выявлении тофусов в структурах сустава у больных с отсутствием обычных подкожных тофусов имеет большое значение для выбора терапевтической тактики. Наличие тофусов – показание для инициации антигиперурикемической терапии, а раннее их выявление означает более раннее начало терапии и с большей вероятностью позволит не допустить тяжелых поражений суставов.

У нашей пациентки тофусные массы были выявлены не только в области типичных рентгенологических изменений межфаланговых суставов стоп (рис. 6), но и в метатарзальной области (рис. 7), где вследствие суммиции изображения от различных костей рентгенологическая диагностика затруднена (рис. 8).



Рис. 8. Рентгенография стоп, 10.2012

Таблица. Лечение, назначенное пациентке, и динамика клинико-лабораторных показателей				
	Госпитализация 12.2011	21.01.2012	15.03.2012	09.09.2012
Кортикостероиды	Дексаметазон 8 мг/сут Депометилпреднизолон 40 мг в/м одн.	Метилпреднизолон 4 мг/сут	Метилпреднизолон 2 мг/сут	Полная отмена кортикостероидов
Аллопуринол, мг/сут	50	150	200	150
Суставной синдром	+++	+	++	-
Уровень МК в крови, ммоль/л	495	375	345	375
Креатинин крови, мкмоль/л	158	110	93	126
Суточная экскреция МК, мл	890		1250	1800
СКФ, мл/мин	32	55	53	45

Пациентка была госпитализирована, с целью снижения высокой клинико-лабораторной активности воспалительного процесса и модификации кортикостероидной терапии был проведен короткий курс кортикостероидов с последующим снижением суточной дозы препарата вплоть до полной отмены (табл.). Иницирована гипоурикемическая терапия. Согласно последним рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR) начальная доза аллопуринола для пациента не должна превышать 100 мг/сут, а в случае наличия IV, V стадий хронической болезни почек (ХБП) – не более 50 мг/сут. В последующем необходимо проводить титрацию дозы каждые 2-5 нед до достижения целевого уровня МК крови <360 мкмоль/л.

Целевой уровень МК был достигнут назначением аллопуринола в дозе 200 мг/сут. Однако длительный прием этой дозы сопровождался значительным обострением суставного синдрома и потребовал снижения дозы до 150 мг/сут. При повторной попытке увеличения дозы симптомы возобновились. Проведение патогенетической терапии аллопуринолом позволило полностью купировать суставной синдром, отменить кортикостероиды, а также, что наиболее важно в прогностическом плане, позволило достичь увеличения СКФ, нормализации артериального давления без применения гипотензивных препаратов, восстановления нормоурии и снижения уровня креатинина в сыворотке крови. Результаты, полученные нами в лечении этой пациентки, перекликаются с данными исследования J. Vazquez-Mellado и соавт. (2001), в котором длительный (в среднем 4,8 года) прием аллопуринола в дозах 100-300 мг у пациентов с подагрой, ХБП и снижением СКФ не вызвал ухудшения течения ХБП и сопровождался низкой частотой побочных эффектов (3% случаев).

В эксперименте на животных моделях было показано, что даже умеренная гиперурикемия приводит к поражению микроваскулярной и тубулоинтерстициальной системы почек, активации ренин-ангиотензиновой системы, повышению артериального давления. Эти изменения обратимы при назначении лекарственных средств, снижающих уровень МК крови. Эти экспериментальные данные были подтверждены в клиническом исследовании у подростков с впервые выявленной гипертензией и гиперурикемией, в котором была показана способность аллопуринола снижать артериальное давление.

Рентгенологическое исследование суставов стоп в динамике через 10 месяцев после начала применения аллопуринола демонстрирует уменьшение размера тофусных масс (рис. 3, 8).

Хорошо известно, что при сохранении высокого уровня МК в крови приступы острого артрита учащаются, в процесс

постепенно вовлекаются новые суставы, увеличиваются существующие и появляются новые тофусы. Снижение уровня МК приводит к уменьшению кристаллических депозитов в суставах и мягких тканях, и скорость наступления этих изменений зависит от того, насколько удалось снизить концентрацию МК.

В исследовании E. Pascual у 18 пациентов с подагрой показано полное исчезновение кристаллов МК из синовиальной жидкости в асимптомных суставах (11 коленных и 7 метатарзофаланговых) через 3-33 мес после нормализации сывороточного уровня МК. Это частично объясняет уменьшение размера тофусов и частоты



Рис. 9. Отрицательный стереотипный образ подагры («Пунш лечит подагру», неизвестный художник, 1799 г.)

острых приступов артрита при применении уратснижающей терапии и демонстрирует обратимость имеющихся депозитов кристаллов МК в суставах.

Таким образом, более полувека прошло с тех пор, когда объективно был подтвержден обратимый характер изменений при подагре. Однако до настоящего времени большинство пациентов и врачей различных специальностей сосредоточены на лечении острых проявлений артрита и не рассматривают подагру как хроническое длительно протекающее заболевание с необходимостью долгосрочной стратегии лечения. Первое исследование с целью оценки восприятия подагры пациентом и специалистом общей практики, а также основных барьеров на пути эффективного менеджмента этого заболевания было проведено в Великобритании с помощью метода интервьюирования. Интересен тот факт, что, несмотря на значительный научный прогресс, все опрошенные ассоциируют подагру с негативными образами, созданными еще живописцами викторианской эпохи (рис. 9). Основными препятствиями для эффективного оказания адекватной медицинской помощи при этом потенциально излечимом заболевании являются низкий уровень знаний пациентов о причинах и последствиях гиперурикемии и подагры, нежелание модифицировать образ жизни, включая соблюдение диеты, а также низкая приверженность к длительному, часто пожизненному приему гипоурикемической терапии. Отрицательную роль играет также скептическое отношение врачей к подагре как к хроническому заболеванию и к концепции ее долгосрочного лечения в целом.