

ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.72 – 002.78 – 092

©К. В. Верещагіна, Н. А. Бількевич, І. М. Бутвін

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

Відділкова клінічна лікарня станції Тернопіль

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПОДАГРИ

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПОДАГРИ – У роботі наведено статистичні дані про ріст захворюваності на подагру в Україні та світі, збільшення випадків захворювання в осіб молодого віку. Висвітлено сучасні наукові дані із вивчення етіології, патогенезу захворювання. Дано характеристику основних клінічних проявів хвороби залежно від стадії хвороби.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОДАГРЫ – В статье приведенные статистические данные о росте заболеваемости на подагру в Украине и мире, увеличение случаев заболевания у лиц молодого возраста. Освещены современные научные данные по изучению этиологии, патогенеза заболевания. Дана характеристика основных клинических проявлений подагры в зависимости от стадии болезни.

THE CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF GOUT – In the article it is resulted- resulted statistical information about growth of morbidity on gout in Ukraine and the world, increasing of cases of disease in persons of young age. Modern scientific information is lighted up on the study of etiology, pathogenesis of disease. Also, there was described basic clinical signs of gout, depending on the stage of illness.

Ключові слова: сечова кислота, гіперурикемія, подагра, уролітіаз, моноартрит.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, подагра, уролитиаз, моноартрит.

Key words: uric acid, hyperuricemia, gout, urolithiasis, monoarthritis.

Подагра – найбільш згадуване і поширене захворювання з групи мікрокристалічних артритів, відоме ще з часів Гіппократа. Вже тоді вважали, що причиною цієї хвороби є зловживання алкоголем і їжею. Накопичення значного наукового багажу у вивченні причин, патогенезу та лікування подагри не стали поштовхом для зменшення частоти та поширення цієї недуги. Дані епідеміологічних досліджень, проведених в різних країнах, свідчать про явне безперервне зростання захворюваності на подагру за останні десятиріччя, не пов'язане із покращенням діагностики та прийманням сечогінних засобів [16, 27]. Дані деяких обстежень свідчать, що захворюваність за останні 10–20 років зросла більш ніж у два рази [16, 20]. Серед країн Європи від подагри страждає 2 % дорослого населення, а серед чоловіків 55–65 років частота подагри сягає 4,3–6,1% [14, 28]. В окремих областях України цей показник складає 0,4 % і вище, а серед шахтарів-вугільників віком від 18 до 62 років, мешканців Східного регіону України, подагру діагностовано в 2,3 % обстежених [5, 13]. Співвідношення чоловіків і жінок, хворих на подагру, складає 10–15 : 1. На долю жінок припадає лише до 5 % випадків захворювання. У них подагра, як правило, розвивається в період менопаузи [15, 27].

Перший напад подагри можливий у будь-якому віці, але в більшості випадків – після 40 років. Останнім часом спостерігають збільшення захворюваності на подагру серед людей молодого віку (20–30 років) [5]. У препубертатному періоді діти обох статей хворіють рідко. Звичайна форма хвороби лише зрідка виявляється у віці до 20 років, а пік захворюваності припадає на п'яте десятиліття життя [15].

Виникнення подагри пов'язане із сечовою кислотою, яка є кінцевим продуктом обміну пуринів. Ще в 1949 році J. Benedict встановив, що рівень сечової кислоти в організмі складає 1000–1200 мг [6]. Сечова кислота за своїми властивостями належить до слабких кислот. В середовищі фізіологічного рН організму людини вона існує у вигляді іонізованої форми – урату натрію [3, 10, 11]. За даними більшості досліджень, верхня межа сечової кислоти у чоловіків складає 70, а у жінок – 60 мг/л. Сечова кислота і її солі (урати) погано розчинні у воді. Навіть нормальна концентрація сечової кислоти в крові й у міжклітинній рідині наближується до межі розчинності. При температурі 37 °С насичений розчин урату в плазмі утворюється при його концентрації приблизно 70 мг/л.

На відміну від риб, амфібій та деяких ссавців, в організмі людини немає ферменту урикази, під впливом якого сечова кислота могла б перетворитися на добре розчинний алантоїн [2, 19]. Процеси синтезу сечової кислоти та її виділення в організмі здорової людини зрівноважені. Близько 2/3 “обмінного фонду” сечової кислоти елімінується нирками, частина (приблизно 1/3) руйнується в кишечнику шляхом уриколізу з утворенням алантоїну і вуглекислого газу, ще менша кількість перетворюється в печінці, легенях, нирках під впливом пероксидази та цитохром-оксидази [11]. Короткотривалі підвищення рівня сечової кислоти в крові компенсуються посиленням її виділенням із сечею. Кліренс сечової кислоти становить 9 мл/хв. На рівень урату в сироватці крові впливають стать і вік. До періоду статевого дозрівання як у хлопчиків, так і у дівчаток концентрація урату в сироватці складає приблизно 36 мг/л, після статевого дозрівання у хлопчиків вона збільшується більше, ніж у дівчаток. У чоловіків вона досягає плато у віці після 20 років і потім залишається стабільною. У жінок у віці 20–50 років концентрація урату утримується на постійному рівні, але з настанням менопаузи збільшується і сягає рівня, типового для чоловіків. Вважають, що ці вікові і статеві коливання пов'язані з відмінністю ниркового кліренсу урату, на який впливає, очевидно, вміст естрогенів і андрогенів. З концентрацією урату в сироватці крові корелюють й інші фізіологічні показники,

такі, як вік, маса тіла, рівень азоту, сечовини і креатиніну в крові, артеріальний тиск [9, 15].

Внаслідок уроджених чи набутих порушень обміну пуринів виникає надлишок вмісту сечової кислоти в сироватці крові (гіперурикемія). Згідно з рекомендаціями EULAR, гіперурикемією вважають підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові понад 360 мкмоль/л (≤ 6 мг/дл) і в загальному виявляється у 2–18 % населення [15, 29]. За даними різних авторів, гіперурикемія, як наслідок порушення виділення сечової кислоти нирками, виявляється у 90 % обстежених пацієнтів, а внаслідок підвищеного її утворення – лише у 10 % випадків [18, 19]. Підвищене утворення сечової кислоти може бути зумовлене надмірним надходженням пуринів з їжею, підвищенням їх синтезом, зниженням екскреції чи уриколізу.

Незначне збільшення вмісту сечової кислоти в крові призводить до утворення перенасиченого розчину. Це, на думку низки авторів, сприяє відкладенню мікрокристалів уратів у тканинах. Перенасичення плазми крові сечовою кислотою виникає при її концентрації вище 420 мкмоль/л, проте кристалізація при цій концентрації не відбувається протягом тривалого часу, ймовірно, через протидію неідентифікованої розчиняючої здатності плазми [18, 19]. Існує думка, що кристалізація сечової кислоти залежить від рН середовища. У здорових людей сечова кислота в крові розчиняється при рН середовища 7,0, а у хворих на подагру – лише при рН 9,0 [11]. З епідеміологічної точки зору, навіть незначно підвищена концентрація урату в сироватці крові збільшує ризик подагричного артриту або нефролітіазу. Статистичні дані свідчать, що ймовірність розвитку подагри при сироватковому рівні сечової кислоти >540 мкмоль/л у 45 разів вища, ніж у осіб з рівнем сечової кислоти <420 мкмоль/л [17].

Кристалізація уратів при критичних рівнях гіперурикемії та появі сприяючих чинників (рН, температура, концентрація катіонів, рівень партикулярної регідратації, наявність негліколізованих протеїногліканів, нерозчинних колагенів, хондроїтину сульфату) відбувається в маловаскуляризованих ділянках тіла. Переважно відкладаються урати в бурсах, вушних раковинах, шкірі, нирках, дистальних відділах кінцівок. Невеликі включення солей сечової кислоти виявляються в багатьох органах і тканинах вже на початкових стадіях захворювання. Проте причини утворення кристалів сечової кислоти, які призводять до відкладання депозитів, залишаються до кінця не з'ясованими.

Преципітати кристалів урату натрію “покриваються” білковою оболонкою, унаслідок чого у них з'являється здатність ініціювати запальні процеси. IgG, адсорбований на кристалах, реагує з Fc-рецепторами клітин запалення, активуючи їх, а поліпротеїн В, що також входить в білкову оболонку уратів, гальмує фагоцитоз і клітинну імунну відповідь. Таким чином, урати стимулюють продукцію чинників хемотаксису, цитокінів (інтерлейкінів 1, 6, 8 і чинника некрозу пухлини), простагландинів, лейкотрієнів і кисневих радикалів нейтрофілами, моноцитами і синовіальними клітинами. Крім того, активується система комплементу і виділення лізосомальних ферментів нейтрофілами, що підсилюють запальну реакцію, унаслідок чого знижується рН синовіальної рідини, а це сприяє подаль-

шому осадженню кристалів уратів, створюючи, таким чином, замкнуте коло [11, 13, 19].

Отже, подагра – це системне тофусне захворювання, в основі якого лежить порушення обміну пуринів, яке проявляється кристаліндукованим запаленням, що виникає в місцях фіксації моноурату натрію в осіб з тривалою гіперурикемією. Ідентифікація причин подагри свідчить про те, що вона є загальним клінічним проявом неоднорідної групи захворювань. Ризик подагри зростає з віком пацієнта та вмістом сечової кислоти у крові [20]. Розвитку подагри сприяють надмірне та нераціональне харчування (надлишок м'яса, риби, бобових), вживання алкогольних напоїв (у т.ч. пива, сухого вина) та гіподинамія.

За етіологією, подагру поділяють на первинну та вторинну. Первинна подагра є самостійним захворюванням, тоді як вторинна – це прояв інших хвороб та наслідок прийому деяких медикаментів [1,6].

При вивченні причин виникнення подагри у США сімейний анамнез виявляється в 6–18 % випадків захворювання [15]. При повній втраті ферментативної активності гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази розвивається синдром Леша-Ніхана, який проявляється затримкою розумового розвитку дітей, спастичними парезами, хореоатетозом, анемією, нападами агресивної поведінки із схильністю до самоушкодження, вираженою гіперурикемією, розвитком подагри і тяжкого уролітіазу. Виникнення синдрому пов'язують із мутацією в Х-хромосомі одного з батьків на ранніх стадіях ембріогенезу. Частковий дефект ферменту призводить до розвитку сімейної подагри з тяжким ураженням нирок. Дефіцит ферменту аденозинфосфатрибофосфотрансферази викликає подагру і тяжкий уролітіаз з перших років життя. Характерно те, що його недостатність перебігає безсимптомно у випадку збереженням 25 % залишкової активності даного ферменту. Враховуючи вплив чинників навколишнього середовища на концентрацію урату в сироватці крові, важко проаналізувати характер, тип спадковості гіперурикемії і подагри не тільки в популяції, але і в межах однієї сім'ї. Проведені генетичні дослідження частіше вказують на багатофакторність успадкування хвороби [11,15].

Однією з причин гіперурикемії і, як наслідок, вторинної подагри є лікарські препарати, що зменшують виведення сечової кислоти нирками. Дж. Вест у своїй праці “Секрети ревматології” для запам'ятовування їх наводить акронім CAN'T LEAP (з англ. – не могу перестрибнути): С – циклоспорин, А – алкоголь, N – нікотинова кислота, T – тіазиди, L – лазикс (фуросемід) та інші діуретики, E – етамбутол, A – аспірин (малі дози), P – піразинамід. Також гіперурикемію можуть викликати такі препарати, як леводопа, теофілін та діданозин [2].

У розвитку типової подагри виділяють преморбідний, інтермітуючий та хронічний періоди. Преморбідний період характеризується безсимптомною гіперурикемією. Цей стан ще не є подагрою. Незважаючи на поширеність гіперурикемії серед населення, подагра розвивається лише у 5 % таких осіб [17]. Передвісниками гострого нападу подагри можуть бути запори, поліурія, загальна слабкість, підвищена втомлюваність, субфебрильна температура тіла, головний біль,

артралгії [8, 10, 15]. Провокуючими факторами нападу найчастіше є надмірне споживання м'яса та алкоголю, травми, тривала ходьба, психоемоційні стресові ситуації [8, 11].

Типовий напад виникає раптово серед повного здоров'я, частіше вночі з появи різкого болю в суглобі – у 60 % хворих це суглоб великого пальця стопи. Суглоб швидко набрякає, шкіра над ним червоніє, а згодом набуває синьо-багряного кольору, блискуча, напружена, на дотик – гаряча. Запалення може переходити на м'які тканини, формуючи клініку целюліту чи флебіту [2]. Стан супроводжується підвищенням температури тіла до 38–39 °С, лейкоцитозом, підвищенням ШОЕ. Гострий напад може тривати від 3 до 10 діб. Далі біль поступово зникає, зменшується набряк, відновлюється функція суглоба. В 2/3 випадків суглобові прояви подагри локалізуються в першому плеснефаланговому суглобі. Наступними за поширеністю ураження є гомілковоступневий, колінний, ліктьовий суглоби, дрібні суглоби кистей, променевозап'ястковий, плечовий, кульшовий, міжхребцеві та грудинноключичний суглоби. Подальші гострі напади повторюються з різними інтервалами часу, захоплюючи все більшу кількість суглобів верхніх і нижніх кінцівок [11].

Спостереження виявляють деякі особливості клінічного перебігу за типом поліартриту. В. А. Насонова та М. Г. Астапенко (1989) виділяють наступні атипові форми першого нападу подагри:

- ревматоїдоподібна – із затяжним перебігом нападу і локалізацією процесу в суглобах кистей або в 1–2 великих чи середніх суглобах;
- псевдофлегмонозна – моноартрит великого чи середнього суглоба з виразними місцевими і загальними реакціями (набряк та гіперемія шкіри, що виходять за межі пошкодженого суглоба, лихоманка, значне підвищення ШОЕ, гіперлейкоцитоз);
- поліартритична – нагадує ревматичний або алергічний (мігруючий) артрит, зі швидким оборотним розвитком;
- підгостра форма з типовою локалізацією у суглобах великого пальця стопи, але з незначними підгострими явищами;
- астенична – невиразний біль у суглобах без припухлості, інколи з легкою гіперемією шкіри;
- періартикулярна – з локалізацією процесу в сухожиллях і бурсах при інтактних суглобах (переважно в п'ятковому сухожиллі).

Наступним етапом розвитку хвороби є хронічна форма, для якої характерне виникнення тофусів, подагричного артриту та приєднання позасуглобових проявів, з яких найпоширенішими є пошкодження нирок (50–75 % хворих подагрюю). Хронічною подагрюю можна вважати через 5–10 років після початку захворювання [6].

Таким чином, за останні роки спостерігають зростання частоти виникнення подагри, в тому числі й в осіб молодого віку. Поглиблені уявлення про патогенез, зокрема роль у виникненні подагри таких ферментів, як гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази, аденозинфосфатриботрансферази. Досліджено, що урати мають стимулювальну дію на продукцію чинників хемотаксису, цитокинів, простагландинів лейкотрієнів та кисневих радикалів, здатні запустити і

підтримувати імунну відповідь в організмі людини. Проте подальшого вдосконалення потребує діагностика даного захворювання, особливо у випадках стертого, субклінічного та атипичного перебігу хвороби.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аничков Д. А. Метаболический синдром и подагра – подходы к антигипертензивной терапии / Д. А. Аничков, Н. А. Шостак // Рос. мед. журн. – 2005. – № 27, т.13. – С. 19–23.
2. Бадюкин В. В. Диагностика и лечение подагрического артрита / В. В. Бадюкин // Лечащий врач. – 2004. – № 7. – С. 16–20.
3. Биохимия человека / [Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуелл]. – М.: Мир, 1993. – Т. 2. – С. 17–25.
4. Вест С. Дж. Секреты ревматологии: пер. с англ. – М.: СПб.: Изд-во БИНОМ – Невский Диалект, –1999. – С. 379–389.
5. Ждан В. М. Застосування препарату “Целоксикаб” у лікуванні гострого подагричного артриту / В. М. Ждан, С. Г. Стародубцев, О. А. Волкова // Здоров'я України. – 2008. – № 3(2). – С. 75–76.
6. Кинев К. Г. Подагра. – М.: Медицина, – 1980. – 124 с.
7. Коваленко В. М. Сучасний стан ревматологічної служби в Україні / В. М. Коваленко, Н. М. Шуба, В. М. Корнацький // Укр. ревм. журн. – 2001. – № 5–6. – С. 3–7.
8. Кузько Н. В. Кардиология и ревматология в поликлинике. – К.: Здоров'я, 2001. – С. 442–460.
9. Мартынов А. И. Внутренние болезни / А. И. Мартынов, М. А. Мухин, В. С. Моисеев. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – Т. 2. – С. 823–832.
10. Мороз Г. З. Подагра: сучасні підходи до діагностики та лікування // Therapia, – 2010. – № 7–8(49). – С. 12–17.
11. Мухин Н. А. Подагра: лики болезни / Н. А. Мухин // Современная ревматология. – 2007. – № 1. – С. 5–9.
12. Окорочков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. – М.: Медицинская литература. – 2000. – Т. 2. – С. 197–202.
13. Подагра: от этиологии и патогенеза к диагностике и рациональной фармакотерапии / Л. Э. Атаханова, В. В. Цурко, И. М. Булеева [и др.] // Современная ревматология. – 2007. – № 1. – С. 13–18.
14. Ревматичні хвороби та синдроми / [Свинцицький А. С., Яременко О. Б., Пузанова О. Г., Хомченкова Н. І.] . – К.: Книга плюс, 2006. – С. 472–490.
15. Свинцицький А. С. Подагра. Подагрические артриты / А. С. Свинцицький // Мистецтво лікування. – 2004. – № 3(9). – С. 22–29.
16. Синяченко О. В. Подагра / О. В. Синяченко, Э. Ф. Бариннов. – Донецк: Изд-во Донецкого мед. университета. – 1994. – 247 с.
17. Синяченко О. В. Клініко-лабораторні аспекти пуринового обміну: норма та патологія / О. В. Синяченко, Г. А. Ігнатенко, І. В. Мухін // Медицина залізничного транспорту України. – 2004. – № 1. – С. 96–100.
18. Синяченко О. В. Сучасні погляди на патогенетичне лікування подагри / О. В. Синяченко // Укр. ревм. журнал. – 2003. – № 1. – С. 35–41.
19. Синяченко О. В. Подагрическая нефропатия и ее лечение / О. В. Синяченко // Мистецтво лікування. – 2004. – № 3(9). – С. 16–21.
20. Федорова Н. Е. Подагра: современные представления, лечение на разных этапах заболевания. / Н. Е. Федорова, В. Д. Григорьева // Тер. архив. – 2002. – № 2. – С. 9–13.
21. Харрисон Т. Р. Внутренние болезни. – М.: Медицина, 1992–1997. – С. 646–654, 657–660.
22. Epidemiology of gout: Is the Incidence Rising? / E. Arromdee, C. J. Michet, C. S. Crowson [et al.] // J. Rheumatol. – 2002. – № 29. – P. 2403–2406.

23. Campion E. W. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study / E. W. Campion, R. J. Glynn, L. O. DeLabry // *Am. J. Med.* – 1987. Vol. 82(3). – P. 421–426.
24. *The Washington Manual of Medical Therapeutics* / Daniel H. Cooper, Andrew J. Krainik, Sam J. Lubner, Hilary E. L. Reno 32nd edition. 2007. – P. 646–654, 657–660.
25. Hyon K. Pathogenesis of Gout / K. Hyon, Choi, B. David Mount, M. Anthony Reginato // *Annals of Internal Medicine.* – 2005. – Vol.143, №7. – P. 499–516.
26. Martin Underwood Diagnosis and management of gout // *British Medical Journal.* – 2006. – Vol. 332. – P. 1315–1319.
27. Lai S. W. Epidemiology of hyperuricemia in the elderly / S. W. Lai, C. K. Tan, K. C. Ng // *Yale J. Biol. Med.* – 2007. – P. 151–157.
28. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adult in a managed care population / K. L. Wallace, A. A. Riedel, N. Joseph-Ridge, R. Wortmann // *J. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31. – P. 1582–1587.
29. EULAR evidence based recommendation for gout / W. Zhang, M. Doherty, E. Pascual [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – № 10. – P. 1301–1311.

Отримано 20.04.12