

## **Подагра: трудности и ошибки своевременной диагностики**

**Журавлёва Л.В., Фёдоров В.А.**

*Харьковский национальный медицинский университет*

Реформа медицинской службы в Украине ставит перед врачами большие задачи, особенно в отношении ранней диагностики и выявления заболеваний. С учетом возросшей нагрузки на первичное звено качество оказания медицинской помощи может страдать. При этом важно учитывать тот факт, что многие заболевания на ранних этапах протекают скрыто или под маской других болезней, что часто приводит к врачебным диагностическим ошибкам. К этому могут приводить следующие факторы:

- 1) врач недостаточно оценивает все симптомы болезни, что создает помехи в проведении дифференциальной диагностики;
- 2) многие больные долгое время не обращают внимания на симптомы болезни, поздно обращаются за медицинской помощью, занимаются самолечением, прочитав «полезные» советы в интернете или послушав советы больных «со стажем».

С учетом этого, врачу особое внимание необходимо уделять патологическим состояниям или заболеваниям, которые можно рассматривать как неотъемлемую часть общих проявлений нарушений метаболизма. В последнее время внимание клиницистов привлечено к подагре, так как находящиеся в основе патогенеза данного заболевания нарушения обмена мочевой кислоты (МК) вносят существенный вклад в изменение метаболического статуса. Доказано, что данные изменения могут приводить к развитию не только подагры, но и к системным поражениям, высокому кардиоваскулярному риску [1].

Статистически подагру диагностируют лишь у 1–3% взрослого населения, а гиперурикемия может быть выявлена у 4–20%. Несмотря на тот

факт, что подагра изучена давно, в большинстве случаев она диагностируется поздно, иногда через 5-8 лет после начала болезни, в связи с чем часто плохо поддается лечению. В то же время, ряд авторов считает, что данное заболевание относится к той патологии, которую можно контролировать и предупреждать, а также – влиять на развитие рецидивов артрита и осложнений [2].

Каковы же причины поздней диагностики подагры ?

1. В связи с отсутствием «классической» клиники часто возникают диагностические ошибки при первом обращении пациента,
2. Иногда наблюдаются особенности течения болезни, при которых могут отсутствовать классические симптомы (интермиттирующее течение),
3. Проведение рентгенологического исследования на ранних стадиях не позволяет выявить типичных изменения, в связи с чем данный диагноз врач может исключить.
4. Невозможность проведения пункции сустава для определения кристаллов МК в синовии.

Нужно отметить, что также в ряде случаев отмечается и гипердиагностика подагры при выявлении в крови повышенного уровня МК. Гиперурикемия прямо пропорциональна избыточному употреблению в пищу продуктов, содержащих пурины: бобовые, кофе, печень, красное мясо, язык. К избытку уратов приводит частое употребление мяса, генетические ферментопатии, ожирение, инсулинорезистентность, прием цитостатиков и злоупотребление алкоголем. У здоровых людей уровень МК может изменяться в зависимости от характера питания. Пурины, поступающие с пищей, составляют до 30% выводимых уратов. Диета с исключением пуринов может уменьшить концентрацию уратов в плазме до 20 %. [3,4]. К повышению содержания МК в крови могут приводить заболевания почек, патология печени и желчевыводящих путей, острые и хронические лейкозы, лимфома, пневмония, туберкулез, псориаз, хроническая экзема, сахарный

диабет, анемии, злоупотребление спиртными напитками, чрезмерные физические нагрузки [5].

К другим факторам, способствующим гиперурикемии, относят недостаточное выведение уратов из организма. Этому могут способствовать следующие моменты: наличие метаболического синдрома, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, различных нефропатий, поликистоза почек, бериллиоза, нарушения гормонального гомеостаза, хронической интоксикации, в частности свинцом, а также частое применение лекарственных препаратов (пиразинамид, этамбутол, диуретики салицилаты, никотиновая кислота,  $\beta$ -гидроксibuтират). Частое употребление этилового спирта приводит к увеличению выработки МК за счет деградации АТФ до АМФ. Поэтому, между потреблением алкоголя и концентрацией МК в крови существуют прямая корреляционная связь [6,7].

Наличие у больного перечисленных факторов может способствовать диагностическим ошибкам, как в сторону постановки неправильного диагноза (гипердиагностики заболевания), так и наоборот, недостаточной оценки имеющихся данных. К примеру, физиологическое кратковременное повышение МК в крови может дать повод врачу для постановки диагноза подагры. По данным литературы, уровень МК чаще всего у мужчин выше, чем у женщин репродуктивного возраста, но к 60 годам этот показатель уравнивается [8,9].

О системности поражений при подагре свидетельствует частая артериальная гипертензия, нейропатия. В случае отложения кристаллов МК в почечных канальцах развивается нефропатия с образованием почечных камней. Камни, содержащие кальций, образуются в 10 раз чаще, чем в популяции. Поражение почек при подагре - один из важных клинических симптомов заболевания. При этом врачи иногда обращают внимание на патологию мочеполовой системы, недооценивая, что эти проявления носят

системный характер. Среди вариантов подагрической нефропатии могут встречаться следующие:

- мочекислый нефролитиаз, связанный с отложением солей МК в чашечках и лоханках почек;

- острая мочекислая блокада канальцев почек, которая может быть обусловлена распадом опухоли вследствие массивной медикаментозной или рентгенотерапии;

- хроническая уратная нефропатия, связанная с отложением уратов в интерстиции почек;

- диффузный гломерулонефрит, возникающий у больных с иммунными нарушениями и с дисрегуляцией пуринового обмена. Данный гломерулонефрит по своей иммуноморфологии носит мезангиопролиферативный характер и при нем выявляют депозиты IgG и комплемента[10].

В своей эволюции подагра проходит три стадии: бессимптомной гиперурикемии, острой интермиттирующей и хронической (тофусной). Тофусы представляют собой накопление кристаллов под кожей, в эндотелии сосудов, почечных канальцах с образованием камней. Образование гранул (тофусов) происходит и в желудочно-кишечном тракте, что приводит к развитию гастропатий и гепатопатий. В ряде случаев возможно приоритетное внимание врачей только на заболевания желудочно-кишечного тракта. Выявление данных нарушений без учета общих клинических проявлений болезни также может приводить к диагностическим ошибкам.

Образование тофусов происходит в соединительной ткани. Гранулемы повреждают субхондральную костную ткань, капсулу суставов, синовиальные сумки, сухожилия и связки. Все это ведет к дегенеративным процессам в хряще, развитию вторичного остеоартрита, к формированию

многодольковой гранулемы, переплетенной фиброзными тяжами и окруженной фиброзной капсулой [11].

Подагра часто сочетается с остеоартритом, так как при этом в суставах происходит накопление продуктов деградации, которые потенциально являются центрами кристаллизации. С учетом этого, при недостаточной оценке всех клинических проявлений, также возможны частые диагностические ошибки. Таким больным, как правило, устанавливают диагноз остеоартрит и назначают терапию данного заболевания. Выявление тофусов способствует постановке правильного диагноза. Данные гранулемы часто локализуются внутрикожно, подкожно, в области проекции различных суставов: коленных, локтевых, запястных, на локтевой поверхности предплечья, ушных раковинах, ахилловом сухожилии [11,12]. «Золотым стандартом» диагностики подагры считается поляризационная микроскопия синовиальной жидкости или содержимого тофусов с выявлением кристаллов МК.

Поражение позвоночника при подагре является типичным симптомом. Как и при поражении других суставов в данном случае также наблюдается развитие гранул, которые приводят к разрушению хрящевой ткани и повреждению различных отделов позвоночника. Часто развивается воспаление с радикулярными поражениями - люмбаго. При этом таким больным могут ошибочно устанавливать диагнозы каких-либо вертеброгенных нарушений без учета основного заболевания.

Для систематизации имеющихся данных экспертами ACR и Европейской антиревматической лиги (EULAR) в 2015 году были разработаны новые классификационные критерии диагностики подагры [13,14].

## **Классификационные критерии диагностики подагры (ACR/EULAR 2015)**

Шаг 1. Критерии включения: наличие хотя бы одного эпизода отечности, болезненности или повышенной чувствительности в периферическом суставе.

Шаг 2. Достоверные критерии (при их наличии диагноз заболевания устанавливается без использования нижеприведенных критериев): обнаружение кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости либо тофусе.

Шаг 3. Прочие критерии (используются в случае отсутствия достоверных критериев): клинические. Вовлечение суставов во время типичного острого приступа подагры.

**Клинические критерии:** вовлечение суставов во время типичного острого приступа подагры –

- голеностопный сустав либо суставы средней части стопы (моно- или олигоартрит без вовлечения первого плюснефалангового сустава) – 1 балл;

– первый плюснефаланговый сустав (моно- или олигоартрит) - 2 балла.

**Особенности типичного острого приступа подагры** ( наличие 1 признака – 1 балл, 2- признаков – 2 балла, 3-х признаков – 3 балла);

– эритема, поразившая сустав во время типичного острого приступа подагры (сообщается пациентом, либо фиксируется врачом);

– невозможность прикосновения либо надавливания на область пораженного сустава во время типичного острого приступа;

– значительные трудности при ходьбе или неспособность производить движения в пораженном суставе во время типичного острого приступа

**Динамика типичного острого приступа:** наличие  $\geq 2$  признаков, независимо от противовоспалительной терапии (типичный приступ –1 балл, рецидивирующие типичные приступы- 2 балла) :

- продолжительность болевого приступа  $< 24$  часов;
- разрешение симптомов в течение  $\leq 14$  дней ;
- полная регрессия симптоматики (до исходного уровня) в межприступный период.

**Клинические признаки тофуса:** дренированный, либо гипсообразный подкожный узелок, часто васкуляризированный, с типичной локализацией: суставы, уши, бурса локтевого отростка, подушечки пальцев, сухожилия.

**Лабораторные:** определение уровня МК (рекомендовано проводить определяется в тот промежуток времени, когда пациент не получает препараты, снижающие уровень МК):

$< 4$  мг/дл ( $< 0,24$  ммоль/л) – 4 балла,

6-8 мг/дл ( $0,36- < 0,48$  ммоль/л) –2 балла,

8-10 мг/дл ( $0,48- < 0,60$  ммоль/л) –3 балла,

$\geq 10$  мг/дл ( $> 0,60$  ммоль/л) – 2 балла.

**Методы диагностической визуализации** Признаки наличия депонирования уратов: ультразвуковой феномен «двойного контура» или признаки депонирования уратов при использовании метода КТ с двумя источниками излучения – представлены в наличии (4 балла).

**Признаки наличия связанного с подагрой поражения сустава:**

обнаружение по меньшей мере 1 эрозии во время проведения рентгенографии кистей и/или стоп - представлены (4 балла).

Максимально возможное количество баллов — 23. Для достоверного диагноза подагры достаточно 8 и более.

Указанные критерии предполагают последовательное их применение. Выявление базовых клинических признаков позволяет исключить пациентов с асимптоматической гиперурикемией. Однако нужно отметить, что небольшая часть пациентов (например, которые принимают глюкокортикоиды), в том случае, когда рост тофусов может быть первым клиническим проявлением подагры, также не смогут быть классифицированы.

Данные критерии также не смогут охватить всех пациентов с подагрой, особенно, в случаях, когда в дебюте болезни в процесс вовлекаются «не типичные» суставы, а также - при наличии «стертой» клинической картины заболевания, при отсутствии изменений при первых визитах в лабораторных и инструментальных исследованиях. Однако такой подход позволяет минимизировать ошибку в диагностике пациентов со «стереотипной» подагрой и дает возможность пересматривать диагноз по мере получения новых данных.

Выводы: нарушения обмена мочевой кислоты часто приводят к развитию не только подагры, но и к системным поражениям, в связи чем могут возникать диагностические ошибки, постановка неправильных диагнозов. В связи с этим на практике необходимо тщательно анализировать клинические и лабораторные данные, особенно при отсутствии типичных клинических проявлений заболевания и учитывать современные классификационные критерии диагностики подагры по данным экспертов ACR/EULAR .

Список литературы:

1. Казимирко В.К. Подагра и атреосклероз как гранулематозные болезни. - Укр. Ревматол. Журнал. - 2017. - Т.68 (№2). - с.17-24.
2. Силантьева Т.С. Подагра в практике врача-интерниста. // Т.С.Силантьева, В.К. Казимирко, И.А. Козак и др. - Укр. Ревматол. Журнал. - 2015. - Т.61 (№3). - с. - 49-52.
3. Макаренко Е.В. Подагра: современные принципы диагностики и лечения. - Вестник ВГМУ. - 2017. - Т.16, - №6, - С.7-22.
4. МакКарти Д. Кристаллы дигидрата пирофосфата кальция, гидроксиапатита и других соединений. В кн.: Ревматические заболевания. В 3 т. Том 2. Заболевания костей и суставов: Руководство / Под ред. Д.Х. Клипела, Д.Х. Стоуна, Л.Д. Кроффорд, П.Х. Уайт. Пер. с англ. под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюлина. ГЭОТАР Медиа, Москва, . - 2012. - с. 265.
5. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors / С. F. Kuo [et al.] // Nat. Rev. Rheumatol. - 2015 Nov. - Vol. 11, N 11. - P. 649-662.
6. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study / Н. К. Choi [et al.] // В. М. J. - 2012 Jan. - Vol. 344. - P. d8190.
7. Эдварс Н.Л. Подагра. Клинические признаки. В кн.: Ревматические заболевания. В 3 т. Том 2. Заболевания костей и суставов: Руководство / Под ред. Д.Х. Клипела, Д.Х. Стоуна, Л.Д. Кроффорд, П.Х. Уайт. Пер. с англ. под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюлина. ГЭОТАР Медиа, Москва, . - 2012. - 229.
8. Imaging in gout and other crystalrelated arthropathies / P. Omoumi [et al.] // Rheum. Dis. Clin. North. Am. - 2016 Nov. - Vol. 42, N 4. - P. 621-644.

9. Martillo, M. A. The crystallization of monosodium urate / M. A. Martillo, L. Nazzari, D. B. Crittenden // Curr. Rheumatol. Rep. - 2014 Feb. - Vol. 16, N 2. - P. 400.
10. Елисеев МС, Барскова ВГ, Денисов ИС. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). Терапевтический архив. 2015;87(№5).- с.10-15.
11. Эдварс Н.Л. Подагра. Клинические признаки. В кн.: Ревматические заболевания. В 3 т. Том 2. Заболевания костей и суставов: Руководство / Под ред. Д.Х. Клипела, Д.Х. Стоуна, Л.Д. Кроффорд, П.Х. УайтПер. с англ. под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюлина. ГЭОТАР Медиа, Москва, .- 2012.- . 229.
12. Lottmann K., Chen X., Schädlich P.K. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review. Curr. Rheumatol. Rep.- 2012.-14(2): 195–203.
13. Ватутин Н.Т, Новые классификационные критерии подагры / Н.Т Ватутин., А.С. Смирнова, М.А. Сель-Ххатиб.- Архив внутренней медицины 2016.-№4.-с.5-7.
14. Елисеев М.С. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR) // Научно-практическая ревматология – 2015. – Т. 53, № 6 – С. 581 – 585.

**Резюме**

## ПОДАГРА: ТРУДНОСТИ И ОШИБКИ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ

Журавлёва Л.В., Фёдоров В.А.

В статье рассматриваются нарушения обмена мочевой кислоты, которые приводят к развитию не только подагры, но и к системным поражениям, постановке неправильных диагнозов. в связи чем могут возникать диагностические ошибки. Обращено внимание на необходимость проведения тщательного анализа клинических и лабораторных данных, особенно при отсутствии типичных клинических проявлений заболевания. Приведены современные классификационные критерии диагностики подагры по данным экспертов ACR/EULAR .

Ключевые слова: подагра, мочевая кислота, системные проявления подагры, критерии диагностики.

### Резюме

## ПОДАГРА: ТРУДНОШТА ПОМИЛКИ СВОЄЧАСНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Журавльова Л.В., Федоров В.О.

У статті розглядаються порушення обміну сечової кислоти, які призводять до розвитку не лише подагри, але і до системних уражень, постановці неправильних діагнозів. в зв'язку чим можуть виникати діагностичні помилки. Звернуто увагу на необхідність проведення ретельного аналізу клінічних та лабораторних даних, особливо при відсутності типових клінічних проявів захворювання. Наведено сучасні класифікаційні критерії діагностики подагри за даними експертів ACR / EULAR.

Ключові слова: подагра, сечова кислота, системні прояви подагри, критерії діагностики.

### Summary

## GOUT: DIFFICULTY AND MISTAKES OF TIMELY DIAGNOSTICS

Zhuravleva LV, Fedorov V.A.

The article discusses metabolic disorders of uric acid, which lead to the development of not only gout, but also to systemic lesions, making incorrect diagnoses. In connection with which diagnostic errors may occur. Attention is drawn to the need for a thorough analysis of clinical and laboratory data, especially in the absence of typical clinical manifestations of the disease. The current classification criteria for the diagnosis of gout according to ACR / EULAR experts are given.

Key words: gout, uric acid, systemic manifestations of gout. diagnostic criteria.