

ПОДАГРА: ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Полстяной А.А.

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

Подагра известна человечеству ещё с глубокой древности, но истинные причины её возникновения длительное время оставались не известными. В данном историческом очерке дан анализ исторического развития знаний об этом заболевании. Отражены основные этапы развития научных представлений о подагре и причинах её возникновения. В статье рассматривается эволюция взглядов на основные вопросы, связанные с данным заболеванием. Приведены теории патогенеза, начиная со времен Гиппократ и заканчивая современными представлениями.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, исторический обзор, мочевая кислота, пурины.

Подагра представляет собой хроническое системное метаболическое заболевание, характеризующееся нарушениями пуринового обмена, приводящим к отложению кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях, что сопровождается кристаллиндуцированным воспалением в местах фиксации уратов (суставы, периартикулярные ткани, внутренние органы). Во всём мире распространение подагры возрастает с каждым годом, что отчасти объясняется увеличением частоты встречаемости гиперурикемии (ГУЕ), которая является её ведущим базисным патогенетическим механизмом и основным фактором риска развития [8]. За период 1990-2010 годов в мире имело место двукратное увеличение частоты случаев выявления данной патологии [26]. В странах Западной Европы и США согласно эпидемиологическим данным она уже диагностирована по различным оценкам у 1-2% взрослого населения, а у лиц старше 50 лет – у 6% [9]. На территории Украины заболеваемость подагрой составляет более 400 на 100 000 взрослого населения: 5-28 случаев на 1000 мужчин и 1-6 случаев на 1000 женщин [6, 7]. Пик заболеваемости отмечается в 40-50 лет среди мужчин и в 60 лет и старше – среди женщин. [2, 7, 20, 23].

Согласно современным представлениям основным фактором развития подагры является гиперурикемия [1, 8, 12] – повышенная, относительно среднестатистической нормы, концентрация МК в плазме крови, где она содержится в виде свободного урата натрия [1, 19, 23]. В норме в сыворотке крови у здорового человека верхняя граница концентрации МК составляет: у детей до 14 лет – 120-320 мкмоль/л, у женщин – 150-360 мкмоль/л (6 мг/дл), у мужчин – 210-400 мкмоль/л (6,8 мг/дл) [11]. Содержание МК выше этих цифр уже расценивается как ГУЕ [1, 8].

Как заболевание, подагра на протяжении всего периода современной истории человечества привлекала к себе внимание не только врачей. Существует целый ряд причин, позволяющих назвать её «исторической» болезнью. Она была известна ещё с глубокой древности. При этом люди уже давно имели представление о её возникновении и лечении, являющееся при этом сравнительно верным даже с точки зрения современной медицины. Среди всех ревматических заболеваний именно подагра была описана самой первой и на протяжении длительного периода времени являлась наиболее широко известным заболеванием суставов. Однако, истинные при-

чины её возникновения очень длительное время оставались не известными. Ещё одним фактором, вызывающим интерес к подагре, является то, что ею часто страдали многие знаменитые исторические личности: Александр Македонский, король Франции и Англии в нескольких поколениях, Карл V, несколько Римских Пап, Микеланджело, Дени Дидро, Исаак Ньютон, Чарльз Дарвин и многие другие [18]. Данный факт даже послужил основой для появления фольклоризированного выражения о подагре – «повелительница болезней и болезнь повелителей». В античной культуре и на протяжении последующих столетий подагра всегда была тесно связана с несдержанностью в употреблении алкоголя и еды (особенно злоупотреблением мясными продуктами), что могли позволить себе только представители зажиточных слоёв общества [18]. В связи с этим зачастую она также носила название «болезнь королей» и «болезнь аристократов» [23]. В 1739 году Эжен Мушон (Moucheron) даже опубликовал брошюру «О благородной подагре и сопровождающих её добродетелях», в которой воспевал данное заболевание и отмечал, что это болезнь королей, принцев, выдающихся полководцев, умных и одарённых людей, а также приводил примеры коронованных особ, политических деятелей, людей искусства, страдавших этим заболеванием. Поэтому репутация подагры, в отличие от большинства других болезней, была на весьма высоком уровне [18]. Шведский естествоиспытатель Карл Линней даже увековечил «хираргу» (устаревшее обозначение подагры суставов кисти) в названии брюхоногого моллюска *Harpago chiragra* Linnaeus, 1758 (Littorinimorpha, Strombidae) за сходство формы раковины моллюска со скрюченной кистью руки при данной форме заболевания [5]. К середине XIX века в Европе подагру начали называть «недугом джентльменов», а ревматизм при этом носил названия «болезни наёмных кучеров» [18].

Первым известным документальным свидетельством об этом заболевании является описание подагрического артрита I плюсне-фалангового сустава, которое восходит к Древнему Египту и датируются приблизительно 2640-2600 годом до н. э. [23].

В V веке до н. э. древнегреческий целитель и врач Гиппократ также описывал клинические симптомы подагрического артрита в форме синдрома острых болей в области большого пальца стопы, который он и назвал подагрой (дословно с

латинского языка – «нога в капкане», «капкан на ноге»). Термином «подагра» древние греки называли только артрит большого пальца ноги. Если болезнь поражала другие суставы, использовались такие термины как «*chirurgia*», «*gonagra*», «*omagra*» – соответственно, подагра пальцев рук, подагра коленного и плечевого суставов [18]. В своих «Афоризмах» Гиппократ указывал и на некоторые эпидемиологические особенности заболевания. Он отметил, что заболевание не встречается у евнухов, мужчин до периода пубертата и женщин до наступления менопаузы [17]. Необходимо отметить, что подобные утверждения правдивы только лишь для первичной подагры, в то время как вторичная, в исключительных случаях, может возникать даже у детей и женщин детородного возраста [23]. Сам Гиппократ причиной возникновения этого заболевания считал чрезмерное накопление одной из жидкостей организма в суставах [17].

Следующее документальное свидетельство о заболевании датируется примерно 100 года до н.э. и содержится в книге китайской медицины «Хуан Ди Нэй Цзин», где приводилось весьма краткое описание симптомов острого подагрического артрита [23].

В I в. до н.э. древнеримский философ и врач Авл Корнелий Цельс первым описал взаимосвязь возникновения подагры с употреблением алкоголя и чрезмерным переизбытком, а также указывал на связанные с ней нарушения функции почек [10]. Его современник Гай Светоний Транквилл назвал подагру «*morbis divitum*» – болезнью богатых. При этом он указывал, что ею болеют преимущественно представители наиболее богатых слоев общества [18].

В античные времена уже было известно и характерное течение подагры. Так, древнегреческий врач Аретей Каппадокийский в I веке н.э. весьма точно описал острый подагрический артрит и указал на приступообразное течение заболевания, сделав оговорку, что между приступами большой подагрой даже способен победить в Олимпийских играх [18].

Позднее, в 150 году н.э. римский хирург и философ Гален сделал первое описание подагрического тофуса, а в одном из своих трудов высказал идею, что возникновение подагры связано с «распущенностью, несдержанностью и наследственностью» [23].

В дальнейшем, на протяжении веков, исследования подагры преимущественно ограничивались только лишь подробным описанием её клинической картины. Какие-либо новые знания о болезни в течение очень долгого времени отсутствовали. В научной литературе тех лет продолжались рассуждения на тему подагры, но различия между ней, артритом и ревматизмом становились всё более нечёткими и запутанными, а каждый автор интерпретировал их по-своему. Например, древнегреческий врач, работавший в Риме, Соран Эфесский игнорировал различия между подагрой и ревматизмом, рассматривая эти заболевания как «горячую» и «холодную» формы подагры. В этот же временной период термин «подагра» также широко использовался для описания многих хронических заболеваний суставов [18]. Кроме того, римский врач-анатом

Руфус Эфес в I веке н.э. ввел понятие «метастатической» или «висцеральной» подагры для не суставных заболеваний, которые не имеют ничего общего с классической клинической картиной истинной подагры. Следует отметить, что с медицинской точки зрения могут существовать крайне редкие, внесуставные эквиваленты острого приступа подагры: подагрический флебит [13], ирит [27], орхит и фарингит [18, 23]. Некоторые заболевания могут также вызывать вторичную подагру [21], а другие могут быть связаны с первичной подагрой (болезни обмена веществ, ожирение, диабет, гиперлипидемии) [23]. Однако, эти факты не являются подтверждением концепции «висцеральной подагры»; единственными органами, которые могут быть непосредственно вовлечены в подагру, являются почки [22].

«Современная» история подагры берёт своё начало в XVII веке и часто ассоциируется с именем английского врача Томаса Сиденхема (Sydenham), который сам страдал от этой болезни. Он составил первое классическое описание острого приступа подагры, а также описал её отличия от ревматизма [25].

При этом истинные причины подагры всё еще оставались не известными, однако в этот же период были сделаны первые шаги к их познанию. В 1776 году химик из Стокгольма Карл Вильгельм Шееле (Scheele) выделил новое вещество из конкрементов больных нефролитиазом [24]. В 1797 году английский химик Уильям Хайд Воластон, страдающий подагрой, выделил аналогичное химическое соединение из вещества подагрического тофуса собственного уха [18]. Первоначально вещество было названо «уролитическая кислота». Но уже спустя год, в 1798 году французский химик Антуан де Фуркруа (Fourcroy) определил, что оно является компонентом мочи и впервые использовал термин «мочевая кислота» (МК) [14]. Столетием ранее, в 1679 году изобретателем микроскопа Антони ван Левенгуком было описано микроскопическое игольчатое строение кристаллов МК из подагрического тофуса, но ему не удалось определить их природу. Таким образом, впервые была установлена связь между накоплением в организме МК и подагрой.

Решающий вклад в исследование этиологического фактора и течения подагры внёс английский физиолог Альфред Баринг Гаррод (Garrod), который в 1848 году с помощью мурексидной пробы, а в 1859 году при помощи льняной нитки, опущенной в подкисленную кровь больного подагрой, открыл и впервые документально подтвердил факт ГУЕ при этом заболевании [16, 18]. Таким образом, он дал определение подагре как совершенно другой патогномичной единице, отличной от ревматоидного артрита. Помимо этого он выдвинул гипотезу, что её причиной может являться увеличение синтеза МК или снижение её почечной экскреции. Он также предположил, что острые приступы подагрического артрита могут быть результатом отложения кристаллов МК внутри суставов или в периартикулярных тканях, что позднее было подробнее описано и продемонстрировано Фрейдвейлером (Freudweiler) в 1899 году [15].

В 1898 году немецкий химик Эмиль Фишер (Fisher) смог доказать, что пурины, которые об-

разуются при употреблении мясных продуктов и алкоголя, являются основным источником МК в организме человека [18].

И только лишь в 1961 году Даниэль МакКарти (McCarty) и Джозеф Холландер (Hollander) смогли определить роль уратов в развитии острого подагрического артрита – они обнаружили кристаллы МУН в синовиальной жидкости больных подагрой при помощи поляризационной микроскопии [19]. Они же установили, что острый приступ подагрического артрита возникает вследствие выпадения в полость сустава микрокристаллов МУН, что и приводит к острой воспалительной реакции в синовиальной оболочке [18].

В этот же временной период Сигмиллер (Seegmiller) и его исследовательская группа доказала, что эти кристаллы могут вызвать воспалительную реакцию. Эти данные помогли уточнить патогенез острых приступов подагры и стали основой для выделения в ревматологии новой группы заболеваний, получившей название микрокристаллических артритов [18].

На протяжении остальной части XX века исследования подагры были направлены на изучение её этиологии, факторов риска, процессов

патогенеза, диагностики и лечения [3, 4]. Многие исследования все ещё остаются актуальными и в настоящее время. Продолжаются изучения влияния сопутствующих подагре метаболических нарушений и заболеваний, таких как дислипидемии, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, хроническая почечная недостаточность, ассоциированные с атеросклерозом сердечно-сосудистые заболевания [3].

Последние два десятилетия играют важную роль в отношении изучения подагры. Так, впервые были приняты рекомендации по диагностике и лечению заболевания: в 2006 году – рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) [28], затем Великобритании, Американской коллегии ревматологов (ACR), в последние годы – международные рекомендации в рамках программы «3Е-инициатива», несколько национальных рекомендаций в странах Европы (Италия, Португалия) [4]. В 2014 году ревизию были подвергнуты рекомендации EULAR (2006). В настоящее время разрабатываются новые классификационные критерии диагностики подагры, которые должны прийти на смену используемых с 1977 года критериев С. Wallace et al. [4].

Список литературы:

1. Барскова В. Г. Хроническая подагра: причины развития, клинические проявления, лечение / В. Г. Барскова // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82, № 1. – С. 64–68.
2. Бенца Т. М. Подагра: діагностика та лікування / Т. М. Бенца // Ліки України. – 2005. – № 99. – С. 25–29.
3. Денисов И. С. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть I. Эпидемиология подагры, факторы риска и течение заболевания с развитием хронической тофусной формы / И. С. Денисов, М. С. Елисеев, В. Г. Барскова. // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 51. – С. 569–573.
4. Елисеев М. С. Алгоритм диагностики и лечения подагры / М. С. Елисеев // РМЖ. – 2015. – № 7. – С. 410.
5. Ершов В. Чарующий мир раковин / В. Ершов – М.: Дельта, 2005. – 130 с.
6. Кобалава Ж. Д. Мочевая кислота – ключевое связующее звено кардиоренального континуума? Часть I / Ж. Д. Кобалава, В. В. Толкачева // Клиническая фармакология и терапия. – 2003. – № 12. – С. 15–19.
7. Коваленко В. М. Національний підручник з ревматології / В. М. Коваленко, Н. М. Шуба. – К.: Моріон, 2013. – 672 с.
8. Полстяной А. А. Современные представления о этиологии гиперурикемии, как патогенетического фактора развития подагры / А. А. Полстяной. // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2016. – № 2. – С. 311–317.
9. Bingham C. Atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1 beta gene mutation / C. Bingham, S. Ellard, W. van't Hoff [et al.] // Kidney International. – 2003. – № 63. – P. 1645–1651.
10. Caelius Aurelianus. De morbis acutis et chronicis libri 8. – Storti, Venice, 1757.
11. Chizyński K. Hyperuricemia / K. Chizyński, M. Rzyzcka // Polski Merkuriusz Lekarski. – 2005. – Vol. 19 (113). – С. 693–696.
12. Choi H. K., Mount D. B., Reginato A. M. Pathogenesis of Gout // Ann. Intern. Med. – 2005. – № 143. – P. 499–516.
13. Diamond M. T. Thrombophlebitis associated with gout / M. Diamond // New York State journal of medicine. – 1953. – № 53. – P. 3011–3014.
14. Fourcroy A. Systkme des connaissances chimiques, et leurs applications aux phйnomenes de la nature et de l'art / A. Fourcroy. – Paris: Baudoine, 1800. – 384 p.
15. Freudweiler M. Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Gichtknoten / M. Freudweiler // Deutsches archiv fuer klinische medizine. – 1899. – № 63. – P. 266–335
16. Garrod A. B. The nature and treatment of gout and rheumatic gout / A. B. Garrod. – London: Walton and Maberly, 1859. – 658 p.
17. Hippocrates. Aphorismi graeco-latini. J Pigo-reau, 1631.
18. Marson P. Some historical remarks on microcrystalline arthritis (gout and chondrocalcinosis) / P. Marson, G. Pasero // Reumatismo. – 2011. – № 63 (4). – P. 199–206.
19. McCarty D. J. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid / D. J. McCarty, J. L. Hollander // Annals of Internal Medicine. – 1961. – № 54. – P. 452–460.
20. Mikuls T. R. Gout epidemiology: results from the UK general practice research database, 1990–1999 / T. R. Mikuls, J. T. Farrar, W. B. Bilker [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2005. – № 64 (2). – P. 267–272.
21. Pasero G. La gotta secondaria: rassegna critica della letteratura / G. Pasero, N. Riccioni, M. L. Ciompi. // Omnia-Medical. – 1969. – № 47. – P. 745–789.
22. Pascual E. Gout, diuretics and the kidney / E. Pascual, M. Perdiguero // Annals of the Rheumatic Diseases – 2006. – № 65 (8). – P. 981–982.
23. Richette P. Gout / P. Richette, T. Bardin // Lancet. – 2010. – № 375 (9711). – P. 318–328.
24. Scheele C. W. Examen chemicum calculi urinarii / C. W. Scheele // Opuscula Chem. – 1776. – P. 72–79.
25. Sydenham T. Tractatus de podagra et hydrope. Gualt / T. Sydenham. – London: Kettily, 1683.

26. Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options / Terkeltaub // Nature Reviews Rheumatology. – 2010. – № 6. – P. 30–38.
27. Wood D. J. Inflammatory diseases in the eyes caused by gout / Wood // British Journal of Ophthalmology. – 1936. – № 20. – P. 510–519.
28. Zhang W. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT) / W. Zhang, Doherty et al. // Annals of the Rheumatic Diseases – 2006. – № 65. – P. 1301–1311.

Полстяной А.О.

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

ПОДАГРА: ІСТОРИЧНИЙ ОГЛЯД

Анотація

Подагра відома людству ще з глибокої давнини, але справжні причини її виникнення тривалий час залишалися невідомими. В даному історичному нарисі дано аналіз історичного розвитку знань про це захворювання. Відображено основні етапи розвитку наукових уявлень про подагру і причини її виникнення. У статті розглядається еволюція поглядів на основні питання, пов'язані з даним захворюванням. Наведено теорії патогенезу, починаючи з часів Гіппократа і закінчуючи сучасними уявленнями.

Ключові слова: подагра, гіперурикемія, історичний огляд, сечова кислота, пурини.

Polstyanoj A.A.

Vasyl Karazin Kharkiv National University

GOUT: HISTORICAL REVIEW

Summary

Gout is known to mankind since ancient times, but the true causes of its occurrence for a long time were not known. In this historical review analyzes the historical development of knowledge about the disease. In this article show the main stages in the development of scientific ideas about the causes of gout and its occurrence. The article describes the evolution of views on the main issues related to this disease. The publication shows the pathogenesis theory, since the time of Hippocrates to modern ideas.

Keywords: gout, hyperuricemia, historical review, uric acid, purines.